



HAL
open science

Goutte. Origines, prise en charge et rôle du pharmacien en officine

Djihane Moulfi

► **To cite this version:**

Djihane Moulfi. Goutte. Origines, prise en charge et rôle du pharmacien en officine. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04608740

HAL Id: dumas-04608740

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04608740v1>

Submitted on 11 Jun 2024

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THÈSE

PRESENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 05 juin 2024

PAR

Melle Djihane MOULFI

Née le 13 octobre 1999 en Algérie

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

GOUTTE

ORIGINES, PRISE EN CHARGE ET RÔLE DU PHARMACIEN EN OFFICINE

JURY :

Président : Pr DI-GIORGIO Carole

Membres : Dr WALTON Alexandra

Dr GRANGEON Julien

Dr CROCE Julie

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05

Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	M. Jean-Paul BORG
<i>Vice-Doyens :</i>	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean- Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Sylvie BUREAU
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Manon BONIFAY
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC
M. François DEVRED

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

**PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE**

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI
Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN
Mme Sandra GHAYAD

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU
Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Amandine BONIFAY

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE

M. Jérôme JOUVE
Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC

CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE

Mme Sok Siya BUN

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	Mme Haïfa LAYACHI RAHABI M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien- Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie
Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint
Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant
Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier
Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant
Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier le **Pr DI-GIORGIO Carole** pour avoir présidé ma thèse, merci infiniment pour votre soutien et votre influence déterminante dans mon choix de filière, grâce à vous j'ai pu trouver ma voie.

Un grand merci au **Dr WALTON Alexandra** qui m'a fait l'honneur d'encadrer mon travail et qui m'a accompagné tout au long de sa rédaction. Vos nombreux conseils et le temps accordé aux corrections et à la relecture ont été d'une valeur précieuse. Vous avez été d'un soutien sans faille, vous êtes la meilleure.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude au **Dr GRANGEON Julien** pour avoir si gentiment accepté d'être membre de mon jury. Vous avez été un merveilleux titulaire, merci de m'avoir encadré tout au long de mon parcours universitaire, j'ai énormément appris au sein de votre pharmacie et vos enseignements seront inestimables pour ma future carrière professionnelle.

Merci au **Dr CROCE Julie**, Julie tu as été la pharmacienne la plus extraordinaire que j'ai pu connaître. Merci de m'avoir pris sous ton aile, merci pour ton sens de la pédagogie, ta patience infinie ainsi que ton investissement précieux. Je suis heureuse d'avoir eu la chance de croiser ton chemin. Merci pour tout sincèrement.

Un grand merci à l'ensemble de l'équipe de **la pharmacie Prado Mermoz**, une formidable équipe avec laquelle j'ai eu la chance de travailler tout au long de mes études, je tiens à remercier particulièrement Elisa, Cindy, Nathalie, Helena, Mylène, Aurore, Alice, Stéphanie, Valentin, Véronique, Corine, Isabelle, Natassia, Karen, Justine et Marie. Chacun de vous a contribué à façonner la future pharmacienne que je serais bientôt...j'ai pu grandir à vos côtés, m'épanouir et bénéficier de la meilleure des expériences pour faire mon entrée officielle dans le monde du travail. Enfin, merci d'avoir si généreusement contribué à cette thèse en proposant mon enquête aux patients(e) concernés, cette thèse a pu voir le jour grâce à vous ! Merci à cette équipe du tonnerre !

Merci au **Pr LAFFORGUE Pierre**, chef de service de rhumatologie de l'hôpital St-Marguerite pour avoir soutenu mon questionnaire et pour m'avoir accordé de votre précieux temps, votre aide a été d'une importance capitale. Et, merci à Annie qui a été si adorable en transmettant mon questionnaire aux patients tout en me tenant informé de l'avancée de l'enquête.

Enfin, un immense merci à tous les patients qui ont pris de leur temps pour participer à mon enquête. Votre contribution a été essentielle.

Sur le plan personnel,

Je tiens à dédier cette thèse aux lumières de ma vie, mon exemple, ma force : mes parents. Papa et maman, cette réussite je vous la dois, merci de m'avoir donné la chance de réaliser ce beau métier, merci pour tous ces sacrifices. Merci de m'avoir soutenu, accompagné, encouragé, d'avoir cru en moi, d'avoir balayé les doutes et les craintes et cela depuis un autre continent.

Merci à toi **maman**, tu es mon soleil quand je n'y vois plus clair, tu le sais bien les mots ne suffiront jamais pour décrire tout l'amour que je te porte... Par où commencer tout d'abord : merci de m'avoir transmis ta volonté et ta détermination « Quand on veut, on peut » tu me l'as toujours répété et si j'en suis là aujourd'hui c'est grâce à toi... Merci de m'avoir écouté et encouragé durant les périodes compliquées, merci d'avoir séché mes larmes, merci de t'intéresser à tout... même aux choses inintéressantes que je te raconte, tu es ma meilleure amie et ma confidente pour la vie, mon pilier qui ne flanche pas, tu es la plus belle personne qu'il m'ait été donné de rencontrer, je t'aime maman.

Merci à toi **papa**, tu es l'homme le plus courageux et déterminé que je connaisse, mon héros de tous les jours, mon exemple de réussite c'est toi papa. Merci de m'avoir inculqué toutes ces belles valeurs, je ne t'ai jamais remercié pour ça, mais merci de m'avoir poussé à rester lorsque dès la première semaine j'ai voulu rentrer, à ce moment-là je n'en avais pas conscience, mais j'ai failli faire une grosse erreur. Alors je veux tout simplement te dire merci, merci pour tous ces sacrifices, merci d'avoir fait en sorte que je ne manque jamais de rien, merci de toujours trouver des solutions aux nombreux problèmes. Merci papa de m'avoir donné la vie, j'ai une chance inouïe d'être ta fille, je t'aime papa.

Merci à **mes deux petits frères, Mehdi et Malek**, on forme un beau trio, inséparable, il faut l'avouer parfois trop embêtant... mais vous êtes mes piliers pour la vie, je vous aime.

Merci à **mon papi et à ma mamie**, qui sont mes deuxièmes parents, vous me manquez tellement, vous m'avez tant soutenu durant toutes ces années de dur labeur, je vous aime.

Merci à ma **khaltou** ma deuxième maman, tu m'as tant encouragé et soutenu, je t'aime.

Enfin, merci à la jeune fille âgée d'à peine 17 ans qui est arrivée il y a quelques années, ne sachant pas dans quelle aventure elle s'embarquait, tu as dû surmonter de nombreux obstacles, surpasser tes limites mais tu y es arrivée... La toi d'aujourd'hui est fière de toi et te remercie de n'avoir jamais rien lâché, retourne-toi et sois admirative du parcours accompli.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	
TABLE DES MATIERES.....	
LISTE DES FIGURES.....	
LISTE DES TABLEAUX.....	
LISTE DES ABREVIATIONS	

PARTIE I : LA GOUTTE « MALADIE DES ROIS »

I. Généralités sur la goutte	3
I.1. Définition de la goutte.....	3
I.2. Histoire de la goutte et son évolution à travers les siècles	3
II. Métabolisme de l'acide urique	5
II.1. Généralités	5
II.2. Formation de l'acide urique	6
II.2.1. Purinosynthèse de novo.....	6
II.2.2. Renouvellement cellulaire	9
II.2.3. Alimentation	10
II.2.4. Voie de sauvetage des bases puriques	10
II.3. Élimination de l'acide urique	11
II.3.1. Élimination rénale	11
II.3.2. Élimination digestive.....	13
III. De l'hyperuricémie à la goutte	14
III.1. Étiologies des hyperuricémies	14
III.1.1. Hyperuricémies primaires	14
III.1.2. Hyperuricémies secondaires à une hyperproduction d'acide urique	16
III.1.3. Goutte enzymopathique secondaire	16
III.1.4. Hyperuricémies secondaires à une hypo-excrétion d'acide urique	17
IV. Epidémiologie.....	18
IV.1. France	19
IV.2. Royaume-Uni	20
IV.3. États-Unis.....	21
V. Physiopathologie de la goutte	22
V.1. Cristallisation de l'urate de sodium	22
V.2. Mécanismes de l'inflammation aiguë	22
V.3. Déclenchement de l'accès aigu : activation cellulaire, signalisation.....	23
V.4. Inflammasome et immunité innée	24
V.5. Amplification de la réaction inflammatoire	26
V.6. Résolution spontanée de l'inflammation aiguë	27
V.7. Inflammation intercritique.....	28
V.8. Inflammation chronique et activation chondrocytaire	29

VI. Symptomatologie de la goutte.....	29
VI.1. Crise de goutte	29
VI.2. Goutte chronique et tophacée	30
VI.2.1. Arthropathie goutteuse avec tophi	31
VII. Diagnostic de la goutte	32
VII.1. Classifications et recommandations	32
VII.1.1. Classification de Rome (1963).....	32
VII.1.2. Classification de New York (1966)	33
VII.1.3. Classification de l’American College of Rheumatology (ACR)	33
VII.1.4. Classification Chronic Gout Diagnosis (CGD).....	34
VII.1.5. Le score de Nijmegen.....	35
VII.1.6. Recommandations de l’EULAR pour le diagnostic de la goutte	35
VII.2. Critères de diagnostic.....	40
VII.2.1. Microscopie et identification des UMS	40
VII.2.2. Signes cliniques.....	41
VII.2.3. Critères biologiques.....	41
VII.2.4. Imagerie	42
VIII. Facteurs de risque	46
VIII.1. Facteurs de risque non modifiables	46
VIII.1.1. Génétiques	46
VIII.1.2. Âge	49
VIII.1.3. Sexe	50
VIII.1.4. Facteurs socio-économiques.....	50
VIII.1.5. Ethnie	50
VIII.2. Facteurs de risque modifiables.....	50
VIII.2.1. Hyperuricémie	50
VIII.2.2. Alimentation	52
VIII.2.3. Alcool et sodas.....	53
VIII.2.4. Syndrome métabolique.....	54
VIII.2.5. Insuffisance rénale chronique	58
IX. Manifestation rénale et cardiaque de l’hyperuricémie	60
IX.1. Arthropathie uratique :	60
IX.2. Les manifestations rénales.....	60
IX.2.1. Les lithiases uriques.....	60
IX.2.2. Néphropathie urique	60
IX.3. Complications cardiovasculaires	61
IX.3.1. Hypertension artérielle.....	61
IX.3.2. Insuffisance cardiaque	61
IX.3.3. Syndrome coronarien aigu	62

PARTIE II : PRISE EN CHARGE DE LA GOUTTE ET TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

I. Prise en charge de la goutte	64
I.1. Intérêts des recommandations	64
I.1.1. Recommandation EULAR pour la prise en charge de la goutte	64
I.1.2. Recommandations de la Société Française de Rhumatologie (SFR) pour la prise en charge de la goutte.....	66
I.1.3. Recommandations BSR et ACR – Traitement hypouricémiant.....	69
I.2. Objectifs de la prise en charge.....	69
I.2.1. Soulagement de l'accès goutteux	69
I.2.2. Correction de l'hyperuricémie	71
I.2.3. Prise en charge des comorbidités	71
I.3. Traitements médicamenteux.....	72
I.3.1. Traitement de l'accès goutteux	72
I.3.2. Traitement de la goutte chronique.....	87
I.4. Traitement non médicamenteux.....	102
I.4.1. Mise en place de mesures hygiéno-diététiques	102
I.4.2. Intérêt de la phytothérapie	106
I.4.3. Aromathérapie.....	107
I.4.4. Homéopathie.....	109
I.4.5. Immobilisation et importance du glaçage.....	110
I.4.6. Orthopédie	110

PARTIE III : ENJEUX DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA GOUTTE

I. Relation pharmacien d'officine – patient	112
I.1. Observance du patient en officine	112
I.2. Détection de la non-observance du patient en officine.....	113
I.3. Engagements du pharmacien et délivrance de conseils au comptoir.....	115
I.3.1. Expliquer simplement la goutte	116
I.3.2. Savoir distinguer crise de goutte et goutte chronique	116
I.3.3. Connaître l'acide urique	117
I.3.4. Savoir distinguer les traitements de crise du traitement de fond	117
I.3.5. Rappel des mesures hygiéno-diététiques.....	118
I.3.6. Expliquer au patient la surveillance biologique.....	119
I.3.7. Correction des comorbidités et prise en charge des facteurs de risque liés.....	120
II. Mise en place d'un programme dans le cadre du suivi thérapeutique du patient goutteux.....	123
II.1. Qu'est-ce que l'éducation thérapeutique du patient ?	123
II.2. Objectifs de l'éducation thérapeutique	124
II.3. Comment proposer l'éducation thérapeutique du patient ?	125

II.4. À quels patients s'adresse l'éducation thérapeutique ?	125
II.5. Comment se déroule le programme d'éducation thérapeutique ?	125
II.6. Évaluation de l'entretien pharmaceutique	126
II.7. Points clés à aborder au cours d'une ETP pour la goutte et besoins des patients goutteux.....	127
III. Enquête en officine	130
III.1. Contexte et objectifs de l'enquête	130
III.2. Méthode utilisée	130
III.3. Population étudiée.....	131
III.4. Recueil des données	131
III.5. Limites de l'enquête	131
III.6. Résultats de l'enquête.....	133

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Cristaux d'acide urique	3
Figure 2 : Thomas Sydenham	3
Figure 3 : Représentation historique de la goutte. James Gillray, The Gout (1799)	3
Figure 4 : Structures chimiques de l'acide urique et de l'urate	5
Figure 5 : Schéma du métabolisme de l'acide urique	7
Figure 6: Synthèse de l'acide urique.....	8
Figure 7 : Synthèse des bases puriques	9
Figure 8: Voie de sauvetage des purines.....	11
Figure 9 : Rôle des transporteurs URAT1, Glut9, ABCG2 et NPT 1 et 4	13
Figure 10 : Prévalence de la goutte dans 7 pays représentatifs - prévalences par âge	19
Figure 11 : Prévalence de la goutte dans la population ANZHT. Nouvelle-Zélande.....	19
Figure 12 : Prévalence estimée de la goutte par sexe et par âge	20
Figure 13 : UK- tendance de la prévalence (A) et de l'incidence (B) de la goutte	21
Figure 14 : Evolution d'une crise de goutte	24
Figure 15 : La crise de goutte, rôle de l'inflammasome	25
Figure 16 : Crise de goutte, activation cellulaire	26
Figure 17 : Résolution de la crise de goutte.....	27
Figure 18 : Podagre (Photo : Dr U. Meierhofer, Zurich).....	30
Figure 19: Tophus goutteux du pavillon de l'oreille droite.....	31
Figure 20: Tophi dans les genoux.....	31
Figure 21: Tophi dans les doigts.....	31
Figure 22: Goutte tophacée chronique destructrice.....	32
Figure 23 : Modalités diagnostiques recommandées en fonction des états de la maladie	38
Figure 24-A : UMS vus en lumière blanche	40
Figure 25-C : UMS vus en lumière polarisée et compensée.....	40
Figure 26-B : UMS vus en lumière polarisée	40
Figure 27 : Radiographie des avants-pieds (face), Goutte	43
Figure 28 : Radiographie de mains (face). Goutte	43
Figure 29 - A. double contour . B. Genou..C. D.Pied.	45
Figure 30 - Scanner double énergie	45
Figure 31 : Production et élimination de l'acide urique	49
Figure 32 : Risque relatif de développer la goutte en fonction du taux d'acide urique sérique- étude Framingham Heart	51

Figure 33 : Incidences cumulatives de la goutte sur cinq ans en fonction du taux d'acide urique sérique- étude Normative Âge Study	52
Figure 34 - Risque relatif de goutte dans le quintile d'apport le plus élevé d'aliments riches en purines et de produits laitiers, comparé avec le quintile d'apport le plus bas. P.Dequiedt, Pr et J-P.Ortiz, Dr. l'hyperuricémie du sujet âgé. Médipole-Cabestany. 2011	53
Figure 35 : Évolution de la prévalence de l'obésité.	56
Figure 36 : Relation et Risque Relatif de goutte	56
Figure 37 : La prise en charge du traitement hypouricémiant selon la SFR.....	68
Figure 38 : prise en charge des crises de goutte. Recommandations 2020 SFR.....	70
Figure 39 : Formule moléculaire de la Colchicine	73
Figure 40 : Colchique d'automne Wikipédia	73
Figure 41 - Classification de la teneur des aliments en acide urique	103
Figure 42 - Règles hygiéno-diététiques	119
Figure 43 : Effet de différents antihypertenseurs sur le taux sérique d'acide urique.....	122
Figure 44 : Facteurs de réussite d'une ETP dans la goutte	129
Figure 45 : Répartition par tranche d'âge	134
Figure 46 : Répartition des patients par sexe	134
Figure 47 : Répartition des patients par âge et sexe	134
Figure 48 : Pourcentage des patients par sexe	134
Figure 49: Pourcentage d'hérédité	135
Figure 50 : Lien de parenté avec un membre de la famille atteint de goutte.....	135
Figure 51 : Habitudes alimentaires des patients.....	136
Figure 52 : Répartition des patients suivant les membres atteints en premier.....	137
Figure 53: Répartition des patients suivant le nombre de membre atteint	137
Figure 54 : Pourcentage des patients présentant des comorbidités ou n'en ayant pas.....	138
Figure 55 : Comorbidités enregistrées chez les patients.....	139
Figure 56 : Pourcentage des patients présentant une ou plusieurs comorbidités	139
Figure 57 : Répartition des patients suivant les traitements prescrits	140
Figure 58 : Patients présentant uniquement un traitement de crise.....	141
Figure 59: Patients présentant uniquement un traitement de fond.....	141
Figure 60 : Médicaments utilisés pour l'accès goutteux et pour le traitement de fond.....	142
Figure 61 : Patients sous traitement de crise et de fond	142
Figure 62 : Observance des patients.....	143
Figure 63 : Suivi et contrôle de l'uricémie.....	144
Figure 64 : Respect des règles hygiéno-diététiques	145

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Principales causes de goutte [32]	14
Tableau 2 : Classification de Rome 1963	33
Tableau 3 : Classification de New York 1966	33
Tableau 4 : Classification de l'American College of Rheumatology (ACR).....	34
Tableau 5 : Classification Chronic Gout Diagnosis	34
Tableau 6 : Score de Nijmegen	35
Tableau 7 : Recommandations EULAR 2006 pour le diagnostic de goutte	36
Tableau 8 : Nouvelles recommandations EULAR 2014 pour le diagnostic de la goutte	37
Tableau 9 - Recommandations EULAR 2018 pour le diagnostic de la goutte	39
Tableau 10 : Principaux loci associés à la goutte primitive	47
Tableau 11 : Définition du syndrome métabolique selon la FDI	54
Tableau 12 : Principes directeurs et recommandations EULAR 2016.....	64
Tableau 13 : Recommandation de la SFR 2020	67
Tableau 14 : Recommandations BSR et ACR traitement hypouricémiant de la goutte	69
Tableau 15 - Médicaments commercialisés pour la prise en charge de la goutte	72
Tableau 16 : Interactions médicamenteuses faisant l'objet de précautions d'emploi	78
Tableau 17 : Interactions médicamenteuses faisant l'objet d'associations déconseillées	78
Tableau 18 : Interactions médicamenteuses associées à la prise d'AINS	82
Tableau 19 : Allopurinol principales interactions médicamenteuses	90
Tableau 20 : Probenécide principales interactions médicamenteuses	96

LISTE DES ABREVIATIONS

ABCG2	Adénosine triphosphate (ATP)- binding cassette sub-family G member 2
ACR	American College of Rheumatology
ADN	Acide désoxyribonucléique
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMP	Adenosine monophosphate (acide adénylyque)
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
APRT	Adénine- phosphoribosyl transférase
ARN	Acide ribonucléique
ATP	Adenosine triphosphate
AVK	Antivitamine K
BSR	British Society for Rheumatology
CGD	Chronic gout diagnosis
CPK	Créatine phosphokinase
CPPD	Calcium pyrophosphate
CPRD	Clinical Practice Research Datalink
DC	Double contour
DECT	Dual-energy computed tomography
DFGe	Débit de Filtration Glomérulaire estimé
DT2	Diabète de type 2
et al.	Et (les) autres
EULAR	European league against rheumatism
FDI	Fédération Internationale du Diabète
FJHN	Néphropathie hyperuricémique familiale juvénile
FR	Force de recommandation
GCKR	Glucokinase Regulatory protein
GCRD	German Chronic Kidney Disease
GLUT	Glucose Transporter
GMP	Guanosine monophosphate (acide guanylique)
GOSPEL	Goutte et observation des stratégies de prise en charge en médecine ambulatoire
GWAS	Genome Wide Association Study
HDL	High density lipoprotein
HGPRT	Hypoxanthine-guanosine phosphoribosyltransférase
HPFS	Health Professional Follow-up Study
HPST	Hôpital patient santé territoire
HR	Hazard ratio
HTA	Hypertension artérielle
IC	Indice de confiance
IDM	Infarctus du myocarde
IMC	Indice de masse corporelle
IMP	Inosine monophosphate
IRC	Insuffisance rénale chronique
IRM	Imagerie de résonance magnétique

LDL	Low density lipoprotein
LPS	Lipopolysaccharide
MRC	Maladie rénale chronique
MSU	Monosodium urate
MTP	métatarsophalangienne
NFS	Numérotation formule sanguine
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NPT1	Nicotinate phosphoribosyl transferase 1
OAT	Organic anion transporter
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	Odds-Ratio
PAMPS	Motifs moléculaires associés aux pathogènes
PH	Potential hydrogène
PKa	Constante d'acidité
PNN	Purine nucléoside phosphorylase
PPCa	Pyrophosphate de Calcium
PPCD	Pyrophosphate de calcium dihydraté
PRA	phospho-ribosylamine
PRPP	Phosporibosyl-pyrophosphate
RR	Risque Relatif
SFR	Société française de rhumatologie
SKS	Syndrome de Kelley-Seegmiller
SLC22A12	Solute Carrier Family 22 Member 12
SM	Syndrome métabolique
SMCT	Sodium-coupled monocarboxylate transporter
SNP	Single nucleotide polymorphism
TFGe	Taux de filtration glomérulaire estimé
TG	Triglycérides
TSH	Taux sanguin de thyroestimuline
UMS	Urate monosodique
URAT	Uric acid transporter
USRDS	US Renal Data System
XMP	Acide xanthylque

PARTIE I. LA GOUTTE : « MALADIE DES ROIS »

INTRODUCTION

La goutte est le **rhumatisme inflammatoire le plus fréquent chez l'adulte dans les pays industrialisés**. C'est une arthropathie microcristalline liée à l'accumulation de cristaux d'urate de sodium dans l'organisme. Elle peut donner lieu à des **accès goutteux, des arthropathies chroniques et des manifestations rénales**. Actuellement, la goutte est l'une des maladies articulaires les plus courantes chez les personnes de plus de 40 ans. Les femmes ne présentent pas les mêmes risques de développer la maladie. Avec environ 80% de cas de goutte affectant les hommes, l'âge, le lieu de résidence géographique et l'origine ethnique sont également des facteurs qui contribuent à la survenue et au risque de contracter cette maladie. Son incidence et sa prévalence ne cessent de s'accroître dans les pays européens où elle varie entre 0,9 et 2,5 %. Aux États-Unis, elle atteint 3,9 %, et en Polynésie française près de 10 %. La fréquence de la goutte ne cesse d'augmenter en raison de plusieurs facteurs comme l'allongement de l'espérance de vie, les bouleversements de mode de vie et des habitudes alimentaires entraînant ainsi des répercussions préoccupantes sur la santé publique.

Pendant longtemps, la goutte a été stigmatisée, souvent désignée comme « maladie des rois et des seigneurs » dont le régime alimentaire était caractérisé par une abondance d'aliments riches et une consommation accrue de l'alcool. Cependant, d'innombrables études et avancées scientifiques ont révélé que **l'alimentation ne représentait pas le facteur principal de déclenchement de cette maladie**. D'autres facteurs ont été identifiés, ayant une influence considérable dans l'étiologie de la goutte dont la composante génétique, la surcharge pondérale, la coexistence de certaines pathologies, et certains médicaments.

La goutte se singularise par des crises douloureuses d'apparition brutale communément appelées « accès goutteux ». Ces crises extrêmement douloureuses sont provoquées par la présence de cristaux d'urate monosodique (UMS) dans les articulations. La goutte affecte généralement **l'articulation du gros orteil**, mais peut également toucher d'autres articulations telles que le coude, le poignet, le doigt, le genou ou la cheville. Lorsque ces crises deviennent de plus en plus récurrentes, intenses et qu'elles persistent en l'absence d'un contrôle et d'un traitement appropriés, notamment après des années d'hyperuricémie, cette pathologie peut évoluer vers **une forme chronique**, accompagnée de graves complications.

I. Généralités sur la goutte

I.1. Définition de la goutte

La goutte est due à une élévation du taux d'acide urique dans le sang nommée « hyperuricémie ». Dans les conditions physiologiques, l'**hyperuricémie** se définit par des taux d'urate sanguin supérieurs à 420 $\mu\text{mol/l}$ (70 mg/l) chez l'homme et à 360 $\mu\text{mol/l}$ (60 mg/l) chez la femme. La goutte est la manifestation clinique d'une maladie métabolique liée à la précipitation de cristaux d'urate de sodium. En effet, lorsque certains tissus sont saturés en urate de sodium, dans certaines conditions l'urate précipite sous forme de cristaux. C'est le cas **autour des articulations** (notamment le **cartilage**, la **membrane synoviale** et les tissus avoisinants) ainsi que dans le tissu sous-cutané.



Figure 1 : Cristaux d'acide urique

La maladie de la goutte se caractérise **par des poussées inflammatoires articulaires, communément appelées « crises de goutte »** ou « **accès goutteux** », qui surviennent lorsque les **microcristaux d'urate de sodium sont libérés dans les articulations**. Les articulations les plus fréquemment touchées par la goutte sont celles du **pied, en particulier l'articulation métatarso-phalangienne du gros orteil**. [1] [2]

La goutte représente la forme la plus ancienne de rhumatisme inflammatoire chronique connue, actuellement plus fréquente chez les hommes, elle entraîne une détérioration significative de la qualité de vie.[3] [4]

I.2. Histoire de la goutte et son évolution à travers les siècles

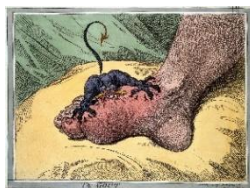


Figure 3 : Représentation historique de la goutte. James Gillray, *The Gout* (1799) / Wellcome

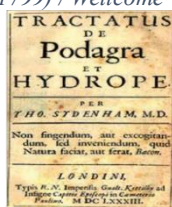


Figure 2 : Thomas Sydenham

L'arthrite goutteuse, une maladie articulaire inflammatoire, identifiée pour la première fois par les Égyptiens en 2640 av. J.-C. [5]. **La podagre** (la goutte aiguë se produisant dans l'articulation métatarsophalangienne du gros orteil) a été reconnue plus tard par Hippocrate au Ve siècle avant J.C, qui l'a qualifiée de « maladie incurable » [6]. Il a noté également " le lien entre la maladie et un mode de vie débridé, qualifiant « la podagre » d'arthrite du riche, par opposition au rhumatisme, une arthrite du pauvre "1. [7]. Six siècles plus tard, Galien a été le premier à décrire les tophi, dépôts tissulaires de cristaux d'urate de sodium qui peuvent suivre une hyperuricémie prolongée, et a abordé le caractère héréditaire de la maladie [6]. Au moyen âge (V-XVe siècle), les médecins arabes, particulièrement **ERRAZI** au Xe siècle en a fait une description

1 Dans ce passage, **Hippocrate** utilise une métaphore pour décrire la **podagre**. Cette comparaison permet à Hippocrate de souligner les différences sociales et les facteurs de risque associés à ces deux affections.

précise et remarquable. ERRAZI lui a consacré une MAQALA², dans un manuscrit de la bibliothèque d'Alexandrie publiée pour la première fois en 2003 [8]. Thomas Sydenham, grand clinicien, nommé l'Hippocrate anglais, lui-même atteint de la maladie, publie en 1683 « Tractatus de Podagra et Hydrope », un ouvrage entièrement dédié à la goutte où il décrit avec minutie la crise de la goutte.[7]

Tout au long de l'histoire, la goutte a été associée à une alimentation riche et une consommation excessive d'alcool, étant qualifiée de « maladie des rois » en raison de sa prévalence parmi les personnes politiquement et socialement puissantes.[6]

Antoni Van Leeuwenhoek, un pionnier de la microscopie, a été le premier à observer **des cristaux dans les tophi goutteux** au XVIIe siècle, bien que leur composition chimique soit encore inconnue à l'époque. [9] Cinquante-cinq ans plus tard, William Stukeley, médecin et antiquaire souffrant de la goutte, a décrit des cristaux issus d'une articulation tophacée [10]. En 1776, l'identité chimique de l'acide urique fut établie pour la première fois comme composant d'un calcul rénal par le chimiste suédois Karl Scheele [11]. Plus tard, en 1797, le chimiste anglais Woolaston a démontré la présence d'urate dans un tophus localisé au niveau de sa propre oreille.[12]

Plusieurs expériences et observations ont été négligées pendant plus d'un siècle jusqu'à la publication d'un article fondamental par **McCarty et Hollande, qui montrait que les cristaux provenant du liquide synovial des patients atteints de goutte étaient composés d'urate monosodique**. [6] [13]

L'utilisation spécifique de la colchicine, alcaloïde dérivé de l'Automne crocus (*Colchicum autumnale*), pour traiter la goutte a été possible grâce au médecin byzantin Alexandre de Tralles au VIe siècle après J.-C. Cependant, la colchicine présentait des effets secondaires gastro-intestinaux graves. Suite à une éclipse de près de deux siècles, l'hermodacte³ réapparaît dans la pharmacopée en 1771, après que le baron viennois Anton Stoerck ait écrit un opuscule sur les vertus médicinales de la colchique. Enfin, l'alcaloïde actif a été isolé en 1820 par les chimistes français Pierre Joseph Pelletier et Joseph Bienaimé Caventou, puis extrait par Geiger, en 1833, qui lui donna le nom de **colchicine** et proposa une formule chimique.[7]

² Article, tribune

³ Plante dont la fleur est assez semblable à celle de l'Iris. Quelques-uns veulent que ce soit une espèce de Colchique

II. Métabolisme de l'acide urique

II.1. Généralités

L'acide urique appartient à la **famille des purines**, molécules bicycliques comprenant deux hétérocycles à cinq et six atomes.

L'acide urique est une molécule azotée hétérocyclique constituée d'un cycle pyrimidine fusionné à un cycle imidazole.

L'acide urique est le produit final du catabolisme des purines, qui inclut les bases puriques [14]. Ces molécules sont présentes dans les acides nucléiques et jouent avec les bases pyrimidiques un rôle dans la duplication de l'ADN et la biosynthèse protéique. L'acide urique est présent dans l'organisme sous deux formes en équilibre : une forme moléculaire non ionisée et une forme ionisée. [15] [16]

Le déplacement de l'équilibre vers l'une des deux formes est dépendant du pH du milieu. Lorsque le $\text{pH} > \text{pKa}$ (5.75) l'équilibre sera en faveur de la forme ionisée : **l'urate de sodium**. Cette forme est **dissoute dans les liquides organiques tel que le sang**. Sous forme de sel, l'acide urique est beaucoup plus soluble.

Lorsque le $\text{pH} < \text{pKa}$ (5.75) : l'équilibre est en faveur de la forme moléculaire non ionisée, ce qui correspond à **l'acide urique beaucoup moins soluble et présent dans les urines** du fait de leur pH acide.

Que ce soit la forme moléculaire ou la forme ionisée, l'acide urique et l'urate de sodium demeurent toutes deux des molécules plutôt insolubles, qui en **précipitant facilement dans des solutions aqueuses telles que l'urine ou le liquide synovial seront respectivement à l'origine de lithiases rénales ou d'arthrites**.

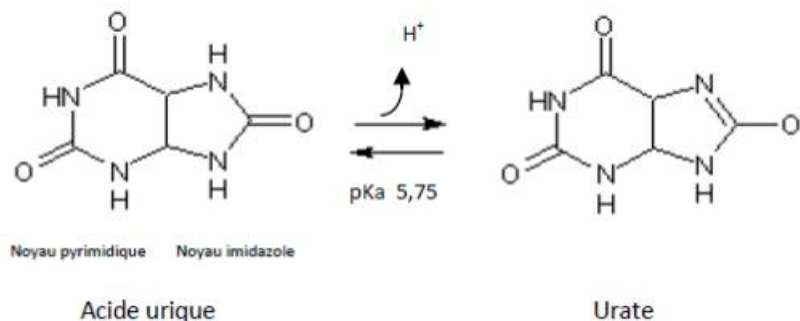


Figure 4 : Structures chimiques de l'acide urique et de l'urate

II.2. Formation de l'acide urique

L'acide urique agit comme un puissant agent antioxydant, luttant contre l'oxydation, l'un des principaux processus du vieillissement. Il est principalement présent dans les liquides extracellulaires et le plasma. En réalité, environ 20% du total de l'acide urique dans l'organisme se trouve sous forme libre dans le plasma, avec une petite proportion liée aux protéines plasmatiques. Chez l'homme, ce pool représente environ 1200 mg et chez la femme, environ 600 mg.[14]

Comme mentionné précédemment, la synthèse de l'acide urique provient du catabolisme des purines (nucléotides, nucléosides et bases puriques). Environ deux tiers des purines sont endogènes et proviennent de la **purinosynthèse de novo** ainsi que du **catabolisme des acides nucléiques cellulaires**, tandis que le tiers restant provient de **purines exogènes issues du catabolisme des acides nucléiques alimentaires**. [17]

II.2.1. Purinosynthèse de novo

Une grande partie de l'acide urique est produite par la synthèse endogène des purines pour répondre aux besoins en nucléotides de l'organisme. Ce processus, qui se déroule en 11 étapes, est énergivore, consommant au total 6 molécules d'ATP.

La synthèse du noyau purique **se produit au niveau hépatique** à partir de fragments de molécules simples abondamment présents dans l'organisme, tels que les bicarbonates et les acides aminés, notamment la **glutamine**. Ces fragments se fixent sur le phosphoribosyl-pyrophosphate (PRPP). Le PRPP est lui-même formé à partir d'ATP et de ribose 5-phosphate grâce à la phosphoribosyl synthétase.

Le processus commence par une étape irréversible au cours de laquelle la glutamine se fixe sur le PRPP pour former la phospho-ribosylamine (PRA) sous l'action d'une amidotransférase spécifique. Ensuite, le noyau purique, toujours associé au ribose 5-phosphate initial, est élaboré au cours de plusieurs étapes successives.

La première étape conduit à la formation d'un nucléotide purique, l'acide Inosinique (IMP). L'IMP est un carrefour métabolique crucial dans le métabolisme des purines, car il mène à la formation de deux nucléotides puriques, l'AMP et le GMP.

Soit l'AMP et le GMP s'incorporent dans la synthèse des acides nucléiques (ADN et ARN) qui seront ultérieurement catabolisés en guanine et adénine (bases puriques) puis en acide urique, ce qui constitue le cycle long du métabolisme de l'acide urique, soit l'IMP s'oriente vers le catabolisme pour former l'hypoxanthine. Cette base purique sera catabolisée en acide urique et la formation d'acide urique directement à partir de l'IMP sans passer par l'AMP et le GMP constitue le cycle court du métabolisme de l'acide urique. (Figure 5)

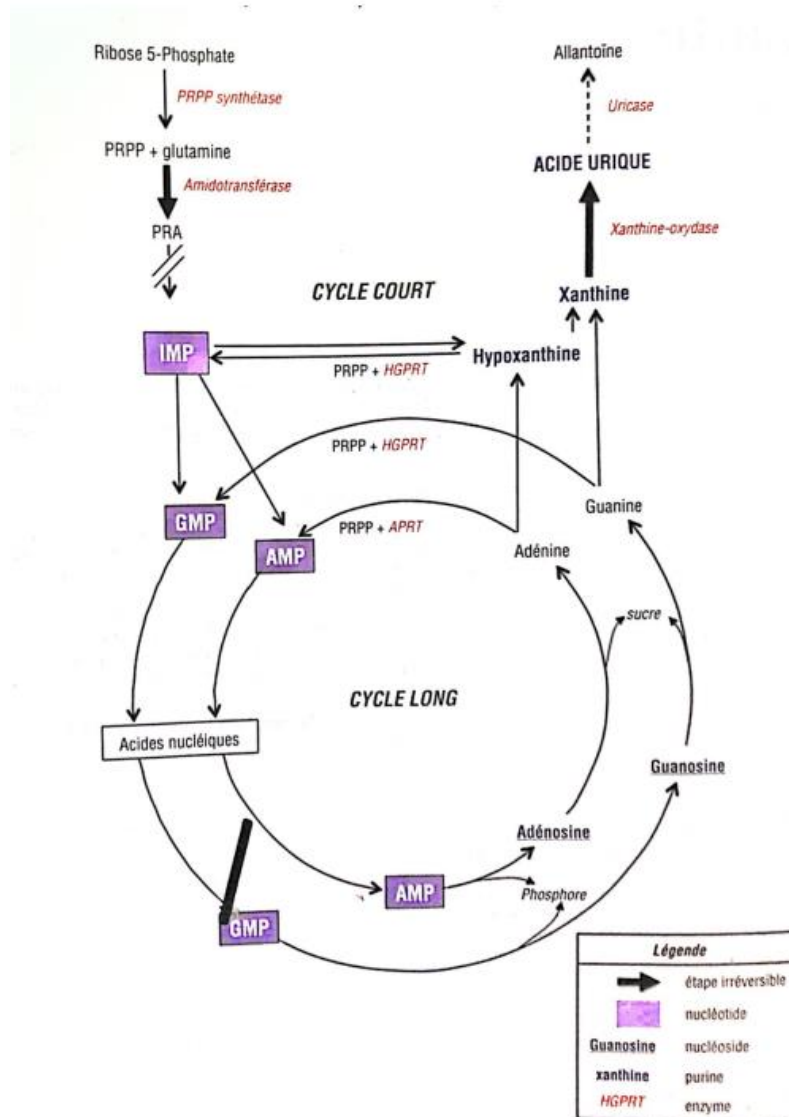


Figure 5 : Schéma du métabolisme de l'acide urique

Pour arriver à la synthèse d'acide urique, les purines d'origine endogène ou exogène se soumettent à l'action de diverses enzymes. La guanine est transformée en xanthine sous l'action de la guanase, appelée aussi « guanine désaminase ». L'adénine est métabolisée en hypoxanthine par l'adénase nommée également « adénine désaminase ».

L'hypoxanthine, synthétisée à partir de l'IMP, sera transformée par la suite en xanthine puis en acide urique par la xanthine oxydase. La xanthine peut quant à elle enfin aboutir à l'acide urique produit ultime du catabolisme à travers la xanthine oxydase. La xanthine oxydase apparait comme l'énigme enzyme impliqué dans le processus de synthèse de l'acide urique, on verra plus tard qu'elle constituera la cible de nombreux traitements hypouricémiants.

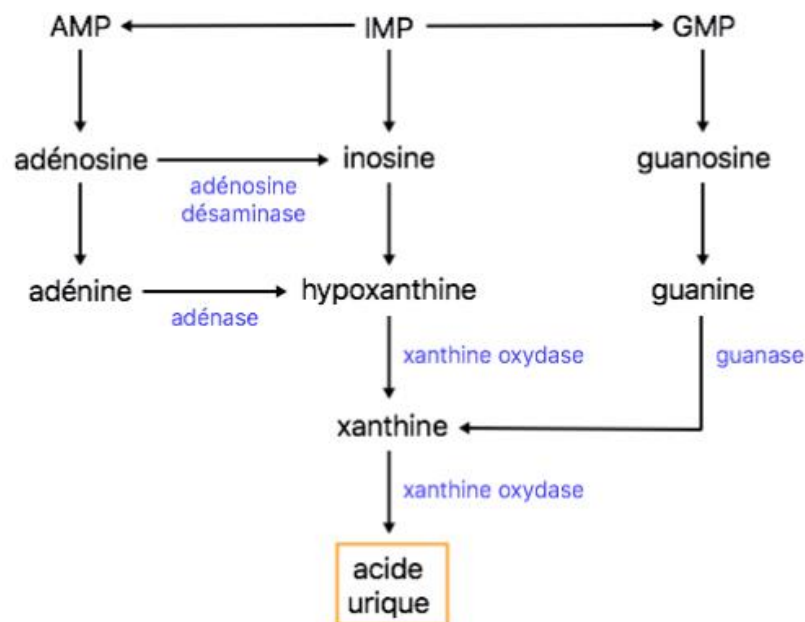


Figure 6: Synthèse de l'acide urique

Plus précisément, en ce qui concerne le catabolisme des nucléotides puriques, l'AMP est transformé en adénosine et le GMP en guanosine par une nucléotidase, puis l'adénosine est convertie en adénine et la guanosine en guanine par une nucléosidase.

L'IMP aboutie à la formation d'inosine par une nucléotidase, qui à son tour est convertie en hypoxanthine par une nucléosidase. (Figure 7)

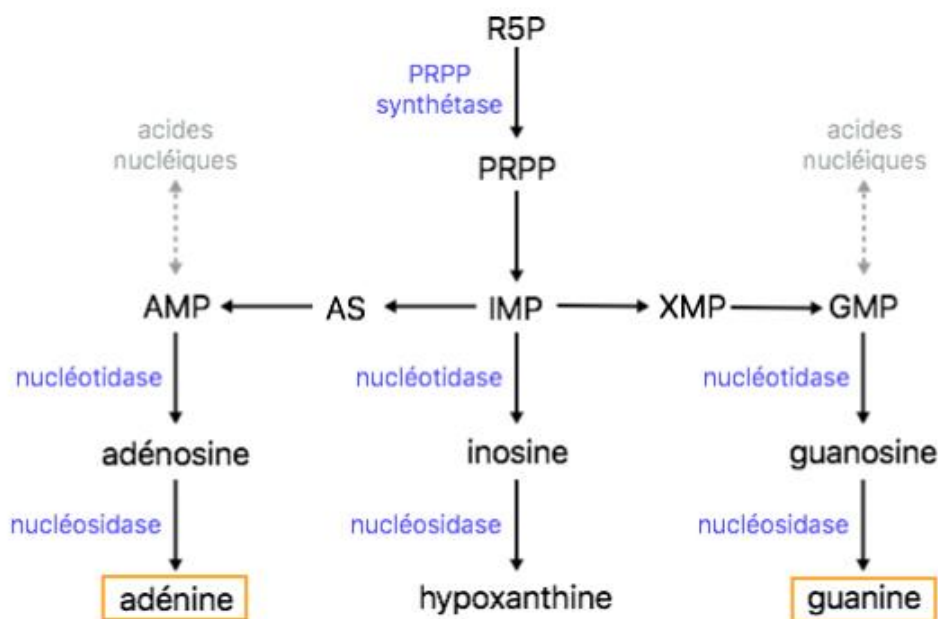


Figure 7 : Synthèse des bases puriques

La synthèse de novo des purines consommant trop d'énergie, il va y avoir un rétrocontrôle négatif important de cette voie de synthèse par l'AMP, le GMP et l'IMP dans le but de limiter l'excès des 3 bases puriques nécessaires à la synthèse d'acide urique et être économe en énergie.

II.2.2. Renouvellement cellulaire

Tout au long de la vie, l'organisme humain est constamment soumis au renouvellement cellulaire. Ce renouvellement et la lyse cellulaire sont deux phénomènes physiologiques qui font partie du cycle de vie d'une cellule, contribuant ainsi au maintien de la stabilité cellulaire.

En effet, une autre source de synthèse des bases puriques est **le catabolisme des ribonucléotides puriques lors du renouvellement cellulaire ou de la lyse cellulaire.**

Étant donné que les acides nucléiques sont présents dans toutes les cellules, leur renouvellement est un processus continu. Pour effectuer ce renouvellement, toutes les cellules sont équipées des enzymes nécessaires pour dégrader les acides nucléiques en nucléotides (AMP, GMP), puis en nucléosides (adénosine, guanosine), et enfin en bases puriques (adénine et guanine). Ces purines libres sont ensuite soit métabolisées en acide urique, soit réutilisées pour former de nouveaux acides nucléiques. [18]

II.2.3. Alimentation

L'alimentation représente une source exogène non négligeable, en effet, elle constitue environ un tiers du pool d'acide urique circulant. **Les bases puriques d'origine exogène sont issues du catabolisme des acides nucléiques alimentaires.**

De nombreux aliments renferment une importante quantité de purines, on y retrouve notamment **les graisses animales (charcuteries, porc, beurre), gibiers et abats, les viandes fumées, les fruits de mer** sans oublier certaines **boissons alcoolisées comme la bière y compris celle sans alcool**, riche en guanine.

En théorie, les « purines » végétales ne se transforment pas en acide urique. Cependant, certains végétaux (champignons, épinards, chou-fleur, asperge, oseille, lentilles), bien qu'ils ne constituent pas des apports directs d'acide urique, peuvent favoriser la survenue de crise, par des mécanismes complexes encore mal connus.

Ces aliments, après avoir été ingérés sous forme de nucléoprotéines, vont permettre la libération d'acides nucléiques dans le tractus intestinal sous l'influence d'enzymes protéolytiques. Les acides nucléiques donneront des nucléotides dans l'intestin suite à l'action des nucléases pancréatiques. Des nucléosides et acide phosphorique se retrouveront dans la lumière intestinale grâce à l'action d'enzymes ancrés à la surface des entérocytes.

Suite à leur absorption par les entérocytes, les nucléosides sont soit incorporés dans les acides nucléiques soit dégradés en bases puriques pour ensuite être éliminés sous forme d'acide urique.

II.2.4. Voie de sauvetage des bases puriques

La synthèse de novo étant très énergivore, une autre voie connue sous le nom de « voie de sauvetage des bases puriques », moins consommatrice d'énergie, est utilisée par l'organisme pour former les nucléotides puriques. Deux enzymes au rôle capital interviennent alors :

- L'adénine phospho-ribosyl transférase (APRT) à l'origine de l'AMP à partir de l'adénine ;
- **L'hypoxanthine-guanine phospo-ribosyl transférase (HGPRT)** à l'origine du GMP à partir de la guanine. Une mutation au niveau de cette enzyme peut engendrer une hyperuricémie sévère (cf. partie VII). (*Figure 8*) [18] [19]

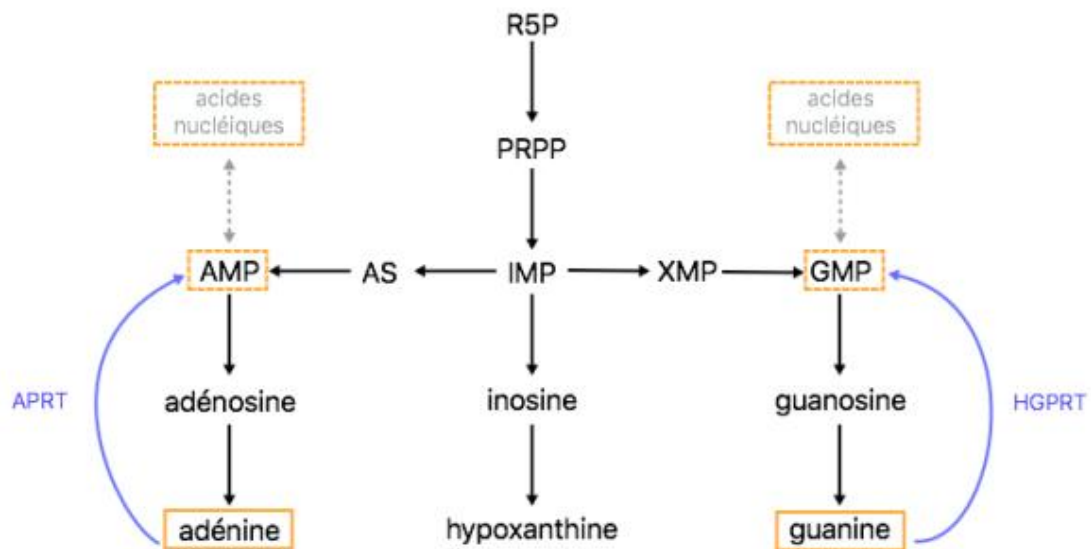


Figure 8: Voie de sauvetage des purines

II.3. Élimination de l'acide urique

L'acide urique est éliminé par deux voies, **la voie majoritaire est la voie rénale** représentant près de 70% de l'élimination de l'acide urique, le reste est éliminé par voie digestive à travers **l'uricolyse médiée par des bactéries intestinales**.

II.3.1. Élimination rénale

Le processus de régulation rénale de l'urate est modulé par un équilibre entre sa filtration glomérulaire, sa réabsorption et sa sécrétion dans le tube proximal. (Figure 9) [20] [21]. L'acide urique est faiblement lié aux protéines plasmatiques, de ce fait **sa quasi-totalité sera filtrée par le glomérule**, ensuite la majorité sera réabsorbée au niveau tubulaire (tube contourné proximal).

La réabsorption de l'urate est garantie par des transporteurs anioniques de la famille des OAT ainsi que par le transporteur Glut-9 et URAT-1 se trouvant à la surface apicale des cellules épithéliales du tubule. La réabsorption apicale de l'urate résulte majoritairement de l'action d'URAT1 codé par le gène SLC22A11 de la famille des SLC (Solute Locus Carrier) ainsi que par deux autres transporteurs anioniques OAT10 et OAT4. [20] [22] [23]

Le transporteur URAT1 agit en synergie avec les transporteurs SMCT 1 et 2 qui réabsorbent les anions organiques de l'urine.

En effet, une élévation du taux intracellulaire des anions organiques favoriserait la réabsorption de l'urate en activant URAT1.

Le rôle prépondérant de l'URAT1 dans la réabsorption de l'acide urique a été démontré chez certains sujets japonais avec une mutation non fonctionnelle de ce transporteur à l'origine d'une hypouricémie sévère d'origine rénale.[20] [21] [22]

L'urate réabsorbé passe dans le sang en empruntant le transporteur Glut9, codé par le gène SLC2A9. Bien que le transporteur GLUT9 était auparavant connu pour transporter des hexoses, intervenant dans la réabsorption tubulaire proximale du fructose et du glucose, sa principale fonction révélée par des études génétiques sur la goutte puis confirmée par des études in vitro sur des oocytes de xénope, est de transporter l'urate. [24] [25] [26]

Les études d'association à l'échelle du génome entier pour les gènes régulant les concentrations sériques d'urates ont identifié deux régulateurs majeurs de l'hyperuricémie – les transporteurs rénaux d'acide urique SLC2A9 et ABCG2 [23] [26] [27]. Plusieurs de ces études ont aussi mis en évidence son association avec la goutte. Toutefois, l'association est plus importante chez les femmes, où les polymorphismes du gène SLC2A9 seraient à l'origine de 3,4 à 8,8 % de la variance de l'uricémie, contre 0,5 à 2 % chez les hommes. [24] [28]

La sécrétion de l'urate fait intervenir plusieurs transporteurs : OAT1 et OAT3 sur la membrane basale, ainsi qu'ABCG2, NPT4 et NPT1 sur la membrane apicale. L'urate est transporté de la membrane basale vers l'intérieur des cellules épithéliales par OAT1 et OAT3 en échange d'un anion (dicarboxylate). Ensuite, l'urate intracellulaire est excrété dans les urines par les transporteurs ABCG2 (ATP-binding cassette subfamily G2) et les co-transporteurs sodium/phosphate (NPT) 4 et 1.

Une étude portant sur quatre cohortes et une méta-analyse d'études génétiques sur génome entier ont révélé des polymorphismes d'un nucléotide (SNP) du gène ABCG2, associés à l'hyperuricémie et à la goutte. [29] [30] Le co-transporteur NPT1, exprimé dans les cellules épithéliales de la membrane apicale des tubules proximaux, est également lié à la goutte et à l'hyperuricémie. La même étude a mis en évidence des polymorphismes SNP du gène SLC17A1, codant pour le co-transporteur sodium/phosphate 1 (NPT1). [31] (*Figure 9*)

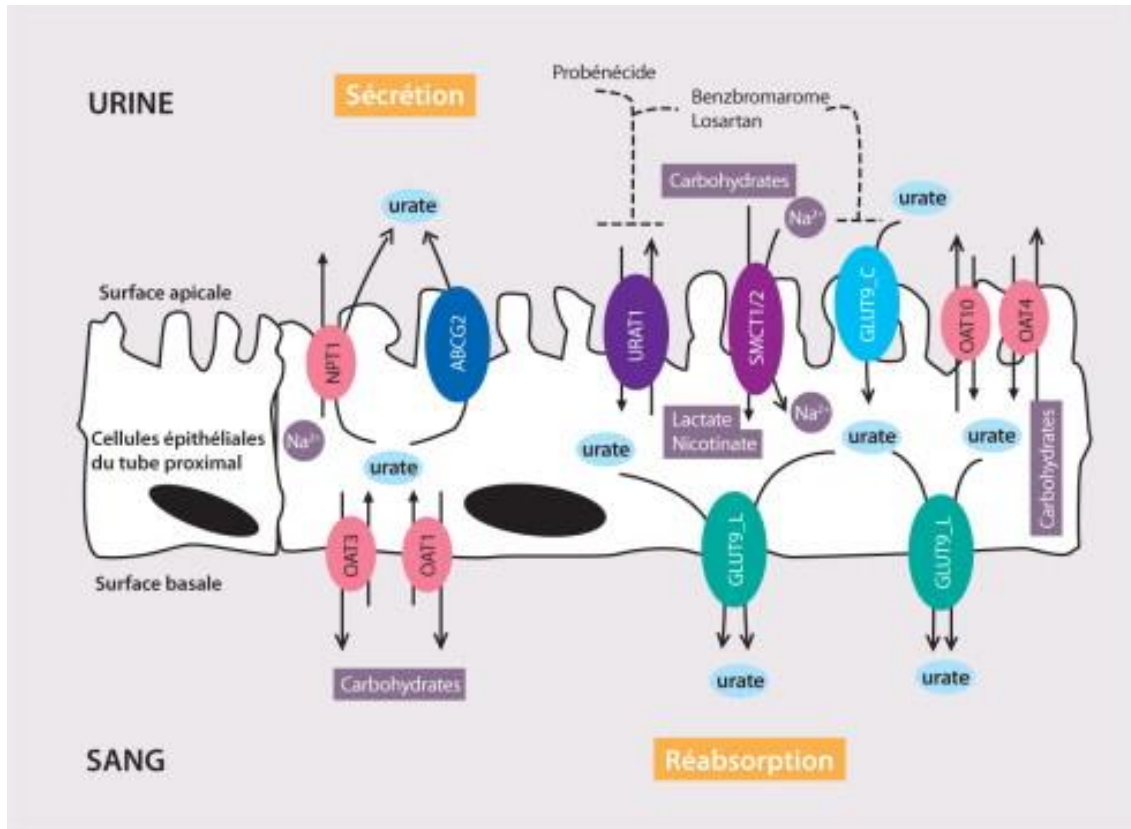


Figure 9 : Régulation rénale de l'acide urique. Rôle des transporteurs URAT1, Glut9, ABCG2 et NPT 1 et 4

II.3.2. Élimination digestive

Près de 20 à 25% de l'acide urique est déversé dans l'intestin via les sécrétions digestives (salivaire, biliaire, pancréatique et intestinale). [14]

L'uricolyse intestinale est le phénomène induit par les bactéries du tube digestif pourvues d'**uricase**, cet enzyme est présent chez tous les mammifères à l'exception de l'homme. **Il est à l'origine de la transformation de l'acide urique en allantoiné**, qui sera par la suite éliminée dans les fécès. Par ailleurs, l'élimination digestive constitue la principale voie d'élimination chez ces mammifères.

III. De l'hyperuricémie à la goutte

III.1. Étiologies des hyperuricémies

L'hyperuricémie se définit par des valeurs d'acide urique sanguin supérieures à **60 mg/L (360 µmol/L)** chez les **individus de sexe féminin** et **70 mg/L (420 µmol/L)** chez les **individus de sexe masculin**. Elle est le résultat d'un défaut d'élimination d'acide urique, d'un excès de production ou d'apport exogène ou bien, le plus fréquemment d'une association de ces différents mécanismes. Le **risque de goutte s'accroît avec le degré et la durée de l'hyperuricémie**. La fréquence des crises quant à elle augmente pour des uricémies supérieures à 420 µmol/L. Nous distinguons **les hyperuricémies primaires et les hyperuricémies secondaires**.

Tableau 1 : Principales causes de goutte [32]

Goutte primitive	Goutte secondaire
<ul style="list-style-type: none">▪ Goutte enzymopathique1. Déficit en HGPRT (maladie de Lesh-Nyhan)2. Activité de la PRPP synthétase <p>Néphropathie uratique familiale Mutation de l'uromoduline (néphropathie médullaire kystique autosomique dominante de type 2).</p> <p>Défaut d'excrétion urinaire de l'acide urique : impliquant de nombreux transporteurs (90 % des gouttes primitives)</p>	<ul style="list-style-type: none">▪ Hémopathies chroniques▪ Goutte enzymopathique glyco-gène hépatique de type I (maladie de Von Gierke)▪ Insuffisance rénale chronique▪ Médicaments : diurétiques, cyclosporine, tacrolimus, aspirine faible dose, pyrazinamide, ethambutol▪ Causes rares : néphropathie saturnine, maladie de Gaucher, trisomie 21

III.1.1. Hyperuricémies primaires

III.1.1.1. Gouttes enzymopathiques

Deux enzymopathies, dont les gènes sont situés sur le chromosome X peuvent être à l'origine d'une hyperproduction d'acide urique.

Ces enzymopathies sont des maladies récessives qui sont dues soit :

- À un déficit complet ou partiel de l'activité enzymatique de l'HGPRT ;
- À une activité accrue de la PRPP synthétase.

La mutation non fonctionnelle du gène HGPRT est à l'origine du syndrome de Lesch-Nyhan qui cliniquement se distingue par des troubles neurologiques sévères avec retard mental, automutilations, syndrome pyramidal, dystonie et dysarthrie. [33]

L'hyperuricémie s'explique par :

- Une diminution des nucléotides (AMP, IMP, GMP) qui n'exercent plus de rétrocontrôle négatif sur la PRPP synthétase. Il y a donc un emballement des premières étapes de la purinosynthèse de novo ;
- Une accumulation d'hypoxanthine et de guanine qui, n'étant plus réutilisées, s'orientent vers la synthèse de xanthine et d'acide urique.

Le déficit incomplet de l'HGPRT peut provoquer quant à lui des troubles neurologiques de sévérité variable ainsi que l'apparition d'une goutte précoce (avant 30 ans).

Concernant la PRPP synthétase, l'augmentation de son activité favorise la purinosynthèse de novo, qui pourra engendrer une hyperuricémie ainsi que l'apparition d'une goutte précoce, cette dernière est beaucoup plus rare que le syndrome de Lesch-Nyhan. [17] [34]

III.1.1.2. Néphropathie familiale juvénile

La néphropathie hyperuricémique familiale juvénile (FJHN) est une maladie héréditaire rare autosomique dominante. Elle se distingue par un défaut d'excrétion des urates à l'origine d'une hyperuricémie le plus souvent compliquée de goutte précoce, cette dernière se particularise par un défaut d'excrétion de l'acide urique qui serait dû à une mutation de l'uromoduline (glycoprotéine produite exclusivement par le rein, c'est la protéine la plus abondante des urines). Les mutations décrites touchent le plus souvent une cystéine au sein de l'exon 4 entraînant une rétention de la protéine anormale dans le reticulum endoplasmique des cellules de l'anse de Henlé et une diminution de son excrétion urinaire. La physiopathologie de la maladie est encore incertaine. [35]

III.1.1.3. Variations génétiques des transporteurs rénaux de l'acide urique

Le défaut d'excrétion d'acide urique peut avoir une source génétique en lien avec des polymorphismes atteignant les transporteurs de l'urate comme URAT-1 (SCL22A12) ou GLUT9 (SCLC2A9) au niveau rénal ou ABCG2 au niveau rénal, hépatique et entérocytaire.

III.1.2. Hyperuricémies secondaires à une hyperproduction d'acide urique

III.1.2.1. Hémopathies chroniques, psoriasis et traitements cytolytiques

D'après Bernard Mazières dans « Rhumatologie pour le praticien » une augmentation du catabolisme des acides nucléiques endogènes est observée dans toutes les affections dans lesquelles il existe une lyse cellulaire. Cette dernière causera la libération d'une grande quantité d'acides nucléiques qui vont être catabolisés, c'est le cas notamment des **hémopathies** comme les polyglobulies essentielles et splénomégalias myéloïdes, les leucémies myéloïdes chroniques et la drépanocytose. Il s'agit donc majoritairement des hémopathies de longue durée. [14]

C'est le même mécanisme pour le psoriasis où l'hyperuricémie est proportionnelle à son étendue. **Les traitements cytolytiques (chimiothérapies)** sont aussi en lien avec une augmentation du turn-over cellulaire et donc avec une hyperuricémie.

III.1.2.2. Excès d'apport d'origine alimentaire

L'excès de production d'acide urique peut aussi être dû à certains aliments qu'on a couramment l'habitude d'associer à la goutte du fait de leurs teneurs en purines comme la viande rouge et les produits de la mer (cf. partie IV.2.3). Cependant, une alimentation riche en purines n'est souvent pas suffisante pour entraîner une hyperuricémie.

L'hyperuricémie est souvent expliquée (90 % des cas) par une augmentation trop faible de la clairance de l'acide urique en réponse à une augmentation de l'uricémie, lorsque les apports alimentaires de purines (dont la dégradation conduit à l'acide urique) augmentent. Il s'agit de la goutte idiopathique, cause la plus fréquente chez l'homme. En général ce sont des hommes en surpoids âgés d'une cinquantaine d'années.

III.1.3. Goutte enzymopathique secondaire

La glycogénose hépatique de type I, également connue sous le nom de maladie de VonGierke, est une autre maladie rare génétique, pouvant être à l'origine d'hyperuricémie et de goutte précoce. Cette maladie autosomique récessive s'explique par un déficit en glucose-6-phosphatase, qui empêche la transformation en glucose du glucose-6-phosphate qui empruntera ainsi la voie des pentoses jusqu'au ribose 5-phosphate qui s'engagera dans la purinosynthèse de novo. [32]

III.1.4. Hyperuricémies secondaires à une hypo-excrétion d'acide urique

III.1.4.1. Insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale est un facteur de risque non négligeable de la goutte, approximativement 20% des patients goutteux ont pour origine une insuffisance rénale [28]. Cette dernière se définit par un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 mL/min/1,73m². Elle est d'évolution lente, elle atteint les tubules rénaux qui interviennent dans l'excrétion de l'acide urique. À noter que, plus l'insuffisance rénale est importante, plus l'uricémie est élevée. [32] [36]

III.1.4.2. Origine iatrogène

De nombreux médicaments sont en lien avec une hyperuricémie, **particulièrement les diurétiques thiazidiques** (furosémide, acide étacrynique) qui diminuent l'élimination rénale de l'acide urique. En effet, une étude a mis en évidence une hyperuricémie chez 75% des patients traités par ces diurétiques.

Une autre étude a mis en évidence que les diurétiques augmentent le risque d'hyperuricémie de 2,64 (IC 95 % : 2,47–2,83), 1,70 (IC 95 % : 1,62–1,79) et 2,30 (IC 95 % : 1,95–2,70) respectivement pour les **diurétiques de l'anse, diurétiques thiazidiques et apparentés**. [37] [38]. **L'aspirine à faible dose** diminue l'excrétion rénale d'acide urique et est associée à un risque majoré de 1,81 (IC 95 % : 1,30–2,51) de déclencher une crise de goutte après deux jours de prise de 352 mg et d'un risque majoré de 1,91 (IC 95 % : 1,32–2,85) pour une dose inférieure ou égale à 100 mg.[37] [39]

La prise de diurétiques représente la cause secondaire la plus fréquente chez l'homme et la cause principale chez la femme toutes étiologies confondues. Ces femmes sont en général ménopausées, la chute d'œstrogènes postménopause potentialisant l'hyperuricémie. En effet, les œstrogènes augmentent l'élimination urinaire de l'acide urique en inhibant sa réabsorption tubulaire.

La pyrazinamide et de façon moins marquée l'éthambutol, diminuent également l'élimination urinaire d'urate responsable d'une augmentation de l'uricémie dès la deuxième semaine avec cependant un risque de crise de goutte relativement rare et une normalisation à l'arrêt du traitement. [37] [40]

IV. Epidémiologie

Les avancées en épidémiologie de la goutte ont été, et continuent d'être, largement entravées par le manque d'approches standardisées pour déterminer ou définir la goutte chez les individus [32]. Bien que les recommandations internationales exigent la **mise en évidence des cristaux d'urate de sodium dans le liquide articulaire pour établir le diagnostic chez un patient** [41], **cette exigence est rarement pratiquée en soins primaires.**[32]

D'autres études se sont basées sur les déclarations des patients, les examens physiques, et les bases de données administratives pour définir le statut d'un goutteux. Bien que des critères aient été développés et soient applicables en situation de soins primaires depuis des décennies, toutes ces méthodes ont des avantages et des inconvénients conduisant inévitablement à une **sous-estimation de la prévalence de la goutte.**[32]

Malgré ces défis, de réels progrès ont été réalisés dans la connaissance de l'épidémiologie de la goutte, notamment en ce qui concerne l'augmentation constante de sa fréquence dans le monde et les relations complexes entre l'hyperuricémie, la goutte, et les comorbidités associées. [32] [42]

La goutte est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, avec un ratio allant de 3:1 à 10:1 [43]. **Les femmes sont davantage protégées du fait de l'effet uricosurique des œstrogènes jusqu'à la ménopause**, ce qui retarde l'apparition de la goutte chez les femmes par rapport aux hommes. [42] [44]

Selon les principales études publiées sur l'épidémiologie de la goutte et des comorbidités associées, la prévalence mondiale de la goutte est de 1 à 4%, tandis que l'incidence est de 0,1 à 0,3% [43]. Ces chiffres augmentent à chaque décennie de vie, la prévalence atteignant 11 à 13% et l'incidence 0,4% chez les personnes de plus de 80 ans (*Figure 10*) [43]. Les individus de certaines origines ethniques et raciales, tels que les minorités raciales aux États-Unis, les Chinois Han, et certains groupes ethniques en Asie, présentent une probabilité accrue de développer la goutte. En Nouvelle-Zélande, la prévalence de la goutte est de 6,06 % parmi la population maorie et de 7,63 % parmi les personnes d'origine insulaire du Pacifique [45]. Cette prévalence atteint des niveaux particulièrement élevés chez les hommes maoris (9,62 %) et les hommes du Pacifique (12,32 %), en particulier parmi ceux âgés, touchant au moins un quart des hommes du Pacifique et un tiers des hommes maoris âgés de 56 à 65 ans (*Figure 11*) [45].

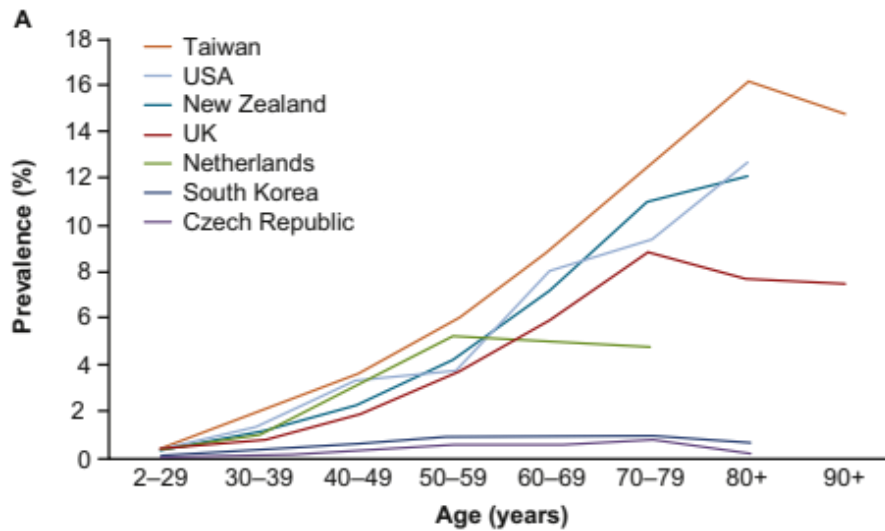


Figure 10 : Prévalence de la goutte dans 7 pays représentatifs - prévalences par âge

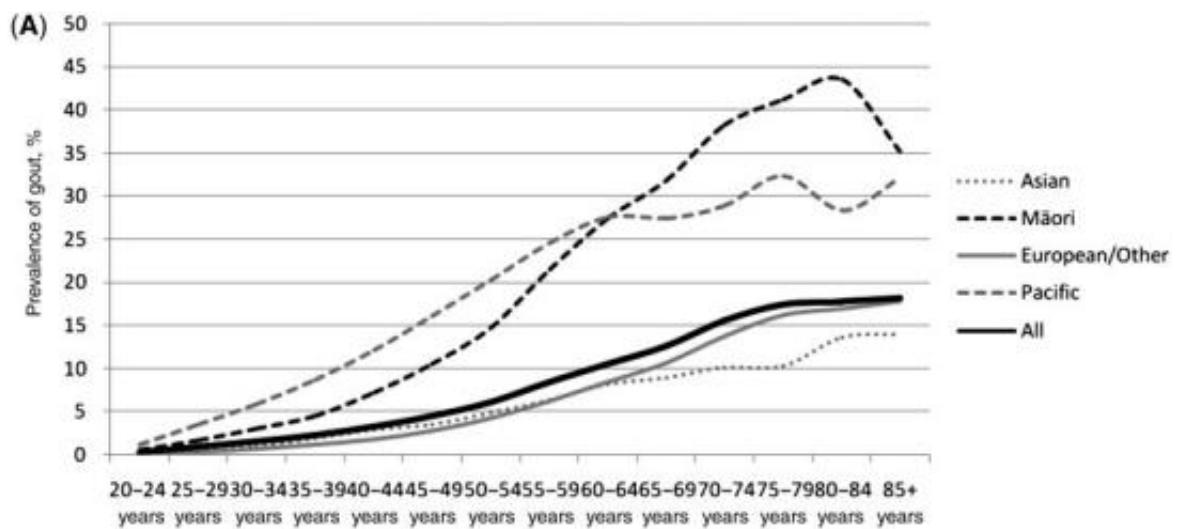


Figure 11 : Prévalence de la goutte dans la population ANZHT. Chez les hommes, par âge et ethnité. Nouvelle-Zélande

IV.1. France

La goutte a suscité l'intérêt de nombreuses études à l'échelle mondiale en raison de son **incidence qui ne cesse de croître**. Ces recherches visent à évaluer la prévalence, l'incidence et l'impact de la goutte sur les populations. En France, une étude datant de 1981 portant sur des hommes résidant à Paris, révélant une prévalence de 1,1 % chez les hommes de 35 à 39 ans et de 2,0 % chez ceux de 40 à 44 ans. Cependant, cette enquête n'a pas examiné la prévalence de la goutte chez les femmes.[47]

Plus tard, une étude épidémiologique approfondie a été menée par le Pr Thomas Bardin et son équipe en 2013, où 10 026 personnes sélectionnées de manière aléatoire ont été interrogées à travers un entretien téléphonique entre mars et juin de la même année. Les trois modèles statistiques utilisés pour cette étude ont convergé vers une prévalence estimée de la goutte à 0,9 %. Cela signifie qu'environ 1 Français sur 100 personnes est touchée par cette maladie.[47]

Il est à noter que la prévalence de la goutte était plus élevée chez les hommes que chez les femmes et augmentait avec l'âge (*Figure 12*) [47]. Cependant, la prévalence ne présentait pas de variation significative entre les différentes régions de la France. **La goutte semble ainsi être la maladie articulaire inflammatoire la plus fréquente chez les adultes français**, avec une prévalence environ trois fois plus élevée que celle de la polyarthrite rhumatoïde.[47]

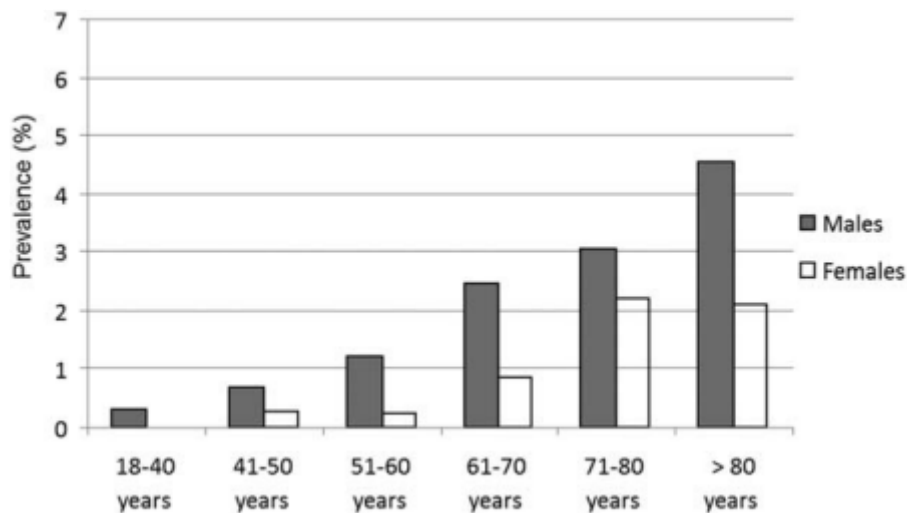


Figure 12 : Prévalence estimée de la goutte par sexe et par âge

IV.2. Royaume-Uni

En 2012, on a enregistré au Royaume-Uni une prévalence de la goutte de 2,49% et une incidence de 1,77 pour 1000 personnes-années (*Figure 13*) [48]. Les hommes présentaient une prévalence significativement plus élevée de la goutte (3,97 %) par rapport aux femmes (1,05 %). Cette disparité entre les genres était observée à tous les âges, avec un ratio homme/femme de 4,3 :1. En 1997, la prévalence était de 1,52 % et l'incidence de 1,36 pour 1000 personnes-année, représentant ainsi une augmentation sur la période d'étude (1997-2012) de 63,9 % et de 29,6 % respectivement. Ce qui permet d'en déduire que la prévalence globale au Royaume-Uni a augmenté de 4,26 % par an au cours de cette période d'étude.[48]

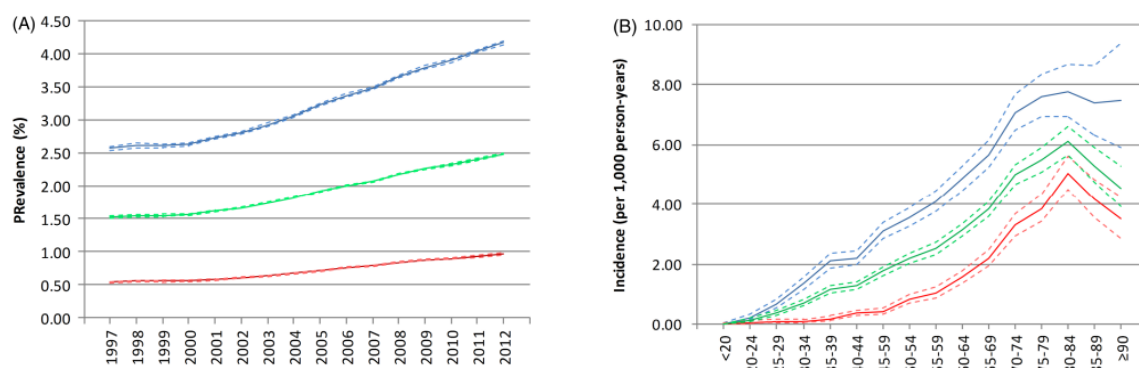


Figure 13 : UK- tendance de la prévalence (A) et de l'incidence (B) de la goutte entre 1997 et 2012 (bleu : hommes ; rouge : femmes ; vert : global ; ligne en pointillés : limites de confiance à 95%).

IV.3. États-Unis

La Third National Health and Nutrition Examination Survey NHANES III a estimé la prévalence de la goutte dans la population américaine à 2,7 % entre 1988 et 1994, affectant ainsi 5,1 millions d'individus américains. Ces données montrent que la goutte a touché plus de 3 millions d'hommes de 40 ans ou plus et 1,4 million de femmes de 40 ans ou plus durant cette période. [43] [49]

Une autre étude a été réalisée en 2007-2008 par la NHANES et a révélé que la prévalence de la goutte aux États-Unis est en augmentation par rapport aux estimations de l'ancienne étude. Selon ces données, la prévalence de la goutte parmi les populations adultes aux États-Unis était de 3,9 %, affectant ainsi environ 8,3 millions d'individus. La prévalence chez les hommes était 5,9 % (6,1 millions), et chez les femmes était de 2,0 % (2,2 millions). [43] [50]

En ce qui concerne les minorités raciales et ethniques aux États-Unis, des études épidémiologiques ont rapporté que la prévalence de la goutte est plus élevée chez ces populations en particulier chez les Hawaïens, les noirs et les Japonais. L'étude menée par Thomson et al. est la première à signaler un risque accru de goutte chez ces communautés, où il a été constaté un risque d'incidence de goutte de 220 % chez les Hawaïens autochtones, 34 % chez les noirs et 14 % chez les Japonais par rapport aux participants de l'étude d'origine européenne. [51]

Divers facteurs de risque pourraient expliquer ces différences raciales, notamment la génétique, les facteurs environnementaux et les interactions entre les deux facteurs. Il a été rapporté aussi que le risque est plus élevé chez les personnes noires, probablement dû à l'IMC, à une mauvaise

qualité de l'alimentation et à une prévalence plus élevée d'insuffisance rénale chronique à un stade avancé, plutôt qu'à la génétique. [51]

V. Physiopathologie de la goutte

V.1. Cristallisation de l'urate de sodium

Lorsque la concentration d'urate de sodium s'amplifient dans les liquides biologiques, les urates peuvent cristalliser dans les tissus sursaturés à divers endroits, **mais essentiellement à l'intérieur et autour des articulations**. La peau, les ligaments voire même les os peuvent aussi être touchés. **La goutte résulte d'une hyperuricémie chronique supérieure à 360 $\mu\text{mol/l}$ (60 mg/l), seuil de saturation du plasma en urate de sodium monosodique (UMS) à 35°C (température des extrémités) et donc de cristallisation dans les tissus**. Lorsque les microcristaux d'acide urique dissout dans le sang, et donc présents dans tous les tissus, sont en trop forte concentration et que les conditions locales sont favorables (notamment **acidité locale du milieu suffisante**), ils précipitent. Différents facteurs peuvent modifier la solubilité des cristaux d'UMS :

- **La baisse de température** (plus basse dans la partie distale du membre inférieur) ;
- L'hydratation des tissus (survenue nocturne) ;
- Des **variations du pH local** ;
- **La concentration** en urate de sodium ;
- Une diminution en inhibiteurs de la cristallisation.

D'autre part, la cristallisation de l'UMS est régulée par des agents favorisant la nucléation tels que le collagène insoluble, la chondroïtine sulfate, les protéoglycanes et les fragments de cartilage.[52] [53] [54]

V.2. Mécanismes de l'inflammation aiguë

A l'intérieur d'une articulation, la précipitation de l'urate de sodium entraîne **une inflammation locale responsable de la crise de goutte**. Les réactions inflammatoires microcristallines telles que la crise de goutte qui se démarquent par un accès articulaire à début rude et brutal, atteignant ainsi son paroxysme en moins de 24h, avec une **fièvre parfois élevée s'accompagnant de frissons**.

Au niveau biologique, il est possible de retrouver une augmentation sérique des protéines de l'inflammation ainsi qu'une **hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles**. Cette réaction inflammatoire se résout spontanément en 7 à 15 jours. Elle émane d'une interaction entre les cristaux et les cellules de l'articulation comme les synoviocytes, les macrophages et les leucocytes infiltrants. [55] [56] [57]

V.3. Déclenchement de l'accès aigu : activation cellulaire, signalisation

De nombreuses mises au point sur la réaction inflammatoire secondaire à la présence des cristaux d'UMS [58] ont été publiées [57] [59] [60]

Il est important de souligner que la réaction inflammatoire aux cristaux d'UMS peut se scinder en différentes phases :

- **Irruption intra-articulaire des cristaux depuis un tophus** (amas tissulaire de cristaux d'UMS) et activation des cellules de la synoviale qui produisent des cytokines inflammatoires et des chimiokines ;
- Stimulation des cellules endothéliales et **recrutement des mastocytes, monocytes sanguins** et polynucléaires neutrophiles (PNN) ;
- Amplification de la réaction ;
- Résolution spontanée avec habituellement une restitution ad integrum⁴. [61]

Cette dernière se caractérise par un début brutal, puis par une phase de plateau et enfin par une résolution spontanée de la réaction inflammatoire avec restitution ad integrum.

L'évolution de la crise de goutte est rythmée par des rechutes symptomatiques et un état inflammatoire inter-critique persistant à l'origine de destructions observées au cours des arthropathies uratiques (complication chronique causée par les tophi articulaires en l'absence de traitement).

⁴ Locution latine signifiant le retour complet d'un organe ou d'un tissu à son état normal après une maladie

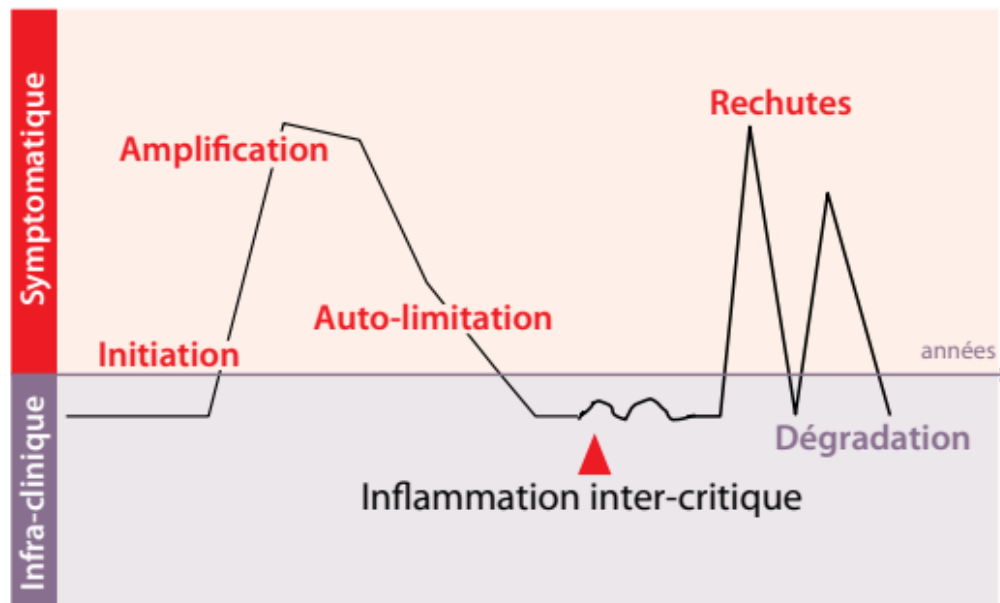


Figure 14 : Evolution d'une crise de goutte

V.4. Inflammasome et immunité innée

Première ligne de défense de l'organisme, l'immunité innée fait intervenir de nombreux agents phagocytaires tels que les monocytes, les macrophages et les PNN. Ces cellules ont recours aux systèmes de reconnaissance primitive non spécifique et vont se lier à divers produits microbiens, les internaliser puis les détruire.

De nombreux travaux récents ont permis d'affirmer le rôle de l'immunité innée dans la destruction des cristaux d'UMS. En effet, d'après l'article « Physiopathogénie de l'inflammation microcristalline », Shi et al. ont laissé voir que les cristaux d'UMS sont considérés comme un signal de « danger » pouvant entraîner la maturation des cellules dendritiques, ce qui permettrait d'accroître leur fonction de présentation d'antigène et la réponse lymphocytaire T. [62]

Liu-Bryan et al. ont également constaté que l'activation cellulaire par les cristaux d'UMS dépendait des voies de transduction des récepteurs TLR-2 et 4, [63] [64] famille particulière des récepteurs de l'immunité innée. Ils correspondent à des protéines transmembranaires qui vont reconnaître des motifs moléculaires associés aux pathogènes ou PAMPs. [65]

Les récepteurs TLR-2 et 4, in vivo comme in vitro, ont différents rôles :

- In vitro, ils sont nécessaires à la phagocytose des cristaux d'UMS nus et à la production de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages ; [63]

- In vivo, ils permettent d'obtenir une réponse inflammatoire aiguë et de recruter les PNN. [64]

Cet article a également pu mettre en avant le rôle primordial de l'IL-1 β et de l'inflammasome dans des modèles d'inflammation péritonéale générée par les cristaux d'UMS.

La production et l'activation de l'IL-1 β se font en trois étapes :

- Production d'un précurseur ou pro-IL-1 β via Nf-kB
- Maturation du précurseur
- Sécrétion

La maturation de la pro-IL-1 β en IL-1 β se fait sous l'action de la caspase-1, enzyme activée par la famille des récepteurs intracellulaires NOD-like (NOD-like receptors ou NLRs) détectant les microbes.

D'autre part, les cristaux d'UMS engendrent également la production d'IL-1 β via l'activation de caspase 1 par NALP3 et sa protéine d'adaptatrice ASC. Certains NLRs tels que la protéine contenant NACHT-LRR-PYD (NALP3 ou cryopyrine) vont entraîner la formation d'un complexe nommé inflammasome qui va être à l'origine de l'activation de la caspase-1.

L'IL-1 β s'associera par la suite à ces récepteurs afin d'encourager la production de cytokines inflammatoires et de chimiokines via MyD88 et la voie de NF- κ B [55] [66] [67] (*Figure 15*)

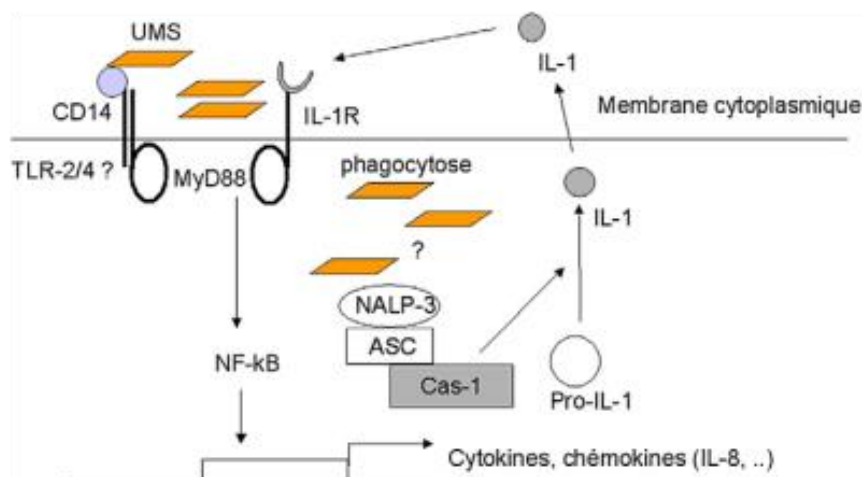


Figure 15 : La crise de goutte, rôle de l'inflammasome

V.5. Amplification de la réaction inflammatoire

Les PNN possèdent une place fondamentale dans la réaction inflammatoire engendrée par les cristaux d'UMS. Néanmoins, des études *in vivo* ont dévoilé que les monocytes sanguins et les mastocytes résidents étaient les premières cellules activées. Les PNN seraient en majorité présents au sein du liquide articulaire tandis que les monocytes seraient 10 fois plus nombreux dans le tissu inflammatoire. [55]

Les mastocytes sont à l'origine de la sécrétion de granules préformés contenant de l'histamine, des cytokines inflammatoires telles que l'IL-1 β et le TNF- α . Ils entraîneraient en aval une activation des cellules endothéliales et contribueraient au recrutement des PNN, cela est assuré par l'interaction entre les cellules endothéliales et les PNN via les protéines d'adhésion E-sélectine et P-sélectine, ainsi que de nombreuses chimiokines comme IL-8 et MIP-1 α . Les PNN intra-articulaires sont comme absorbés par un gradient de chémoattractants tels que le C5a et l'IL8 qui joue un rôle majeur dans leur attraction. Ainsi, le phénomène inflammatoire sera amplifié par l'interaction entre les PNN et les cristaux et par leur phagocytose. (Figure 16)

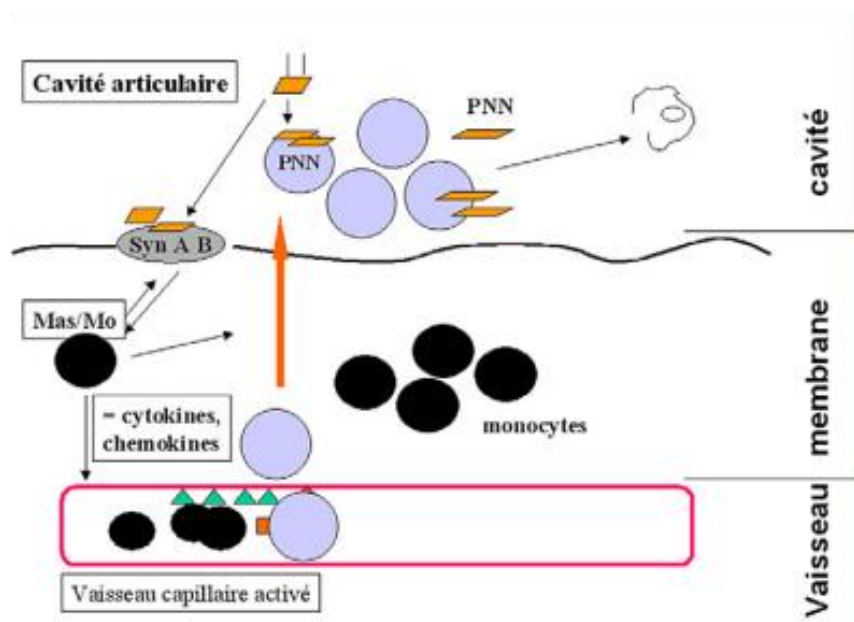


Figure 16 : Crise de goutte, activation cellulaire

La crise de goutte découle d'une interaction entre cristaux et cellules, qui font partis de l'articulation ((synoviocytes (Syn) de type A et B, mastocytes, leucocytes infiltrants). L'activation cellulaire fait suite à une phagocytose des cristaux et/ou une interaction cristal-cellule à travers un récepteur membranaire qui peut être activé soit directement, soit par l'intermédiaire d'une protéine adsorbée à la surface des cristaux.

V.6. Résolution spontanée de l'inflammation aiguë

La crise de goutte se singularise par le phénomène de « résolution spontanée de la réponse inflammatoire », ainsi que par son caractère autolimité à quelques jours. [55] (Figure 17)

Au cours de cette étape, divers mécanismes entrent en jeu :

- Modification des protéines adsorbées à la surface des cristaux ;
- Différenciation des monocytes pro-inflammatoires en macrophages sécrétant des molécules anti-inflammatoires comme le TGF- β , le PPAR γ et le monoxyde d'azote (NO) ;
- La mort des PNN soit par nécrose soit par apoptose.

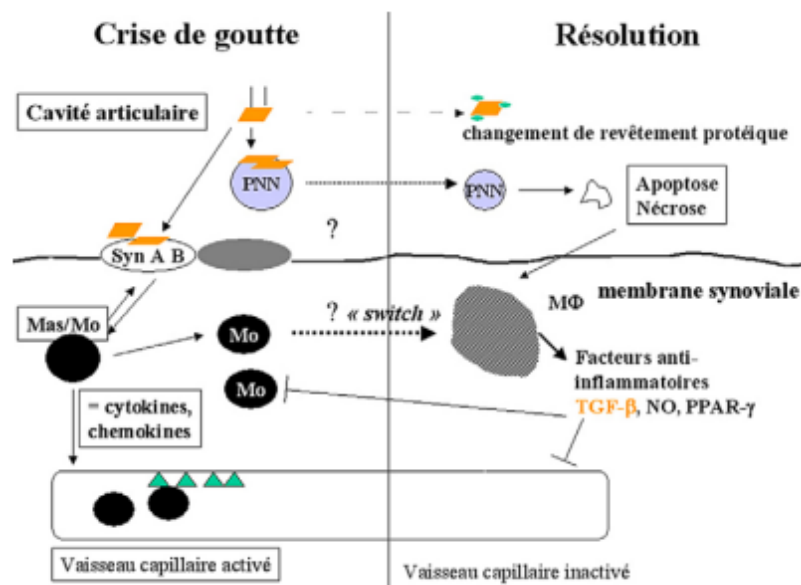


Figure 17 : Résolution de la crise de goutte

En effet, il a été constaté que le passage de l'état asymptomatique de la goutte vers l'inflammation aiguë et vice-versa tenait compte de l'état de différenciation du monocyte vers le macrophage. À ce changement d'état aussi connu sous le nom de « switch » de monocyte vers macrophage, se joint une perte de capacité à produire des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF- α) et à l'opposé d'une capacité à produire des cytokines anti-inflammatoires (IL-10 et TGF- β) après avoir phagocyté les cristaux d'UMS.

Les macrophages après avoir été stimulés et après avoir ingérés les cellules apoptotiques synthétisent le TGF- β , cytokine clé dans le processus anti-inflammatoire. Le TGF- β 1 peut être à l'origine d'une baisse de l'activation endothéliale réduisant ainsi le recrutement de polynucléaires et des monocytes dans le tissu synovial, ce qui induit également une baisse de l'expression de cytokines telles que l'IL-1 et son récepteur.

Il a été constaté que la résolution de l'inflammation ne provenait pas uniquement de l'éviction de cellules apoptotiques, mais aussi d'un arrêt de la production de médiateurs de l'inflammation.

Le PPAR- β est une autre molécule anti-inflammatoire qui procède comme un régulateur transcriptionnel de certains gènes, en faisant régresser l'expression de la COX-2 ou de cytokines. Par conséquent, de nombreux mécanismes inhibiteurs, comme le TGF- β , interviennent pour suspendre le cours de l'inflammation microcristalline, en raison d'une différenciation macrophagique provenant de l'ingestion ou du contact avec les polynucléaires entrés en apoptose.

V.7. Inflammation intercritique

Bien que les microcristaux d'UMS ou de PPCD existent au niveau des liquides synoviaux au moment de l'accès aigu, il est également possible de les retrouver au cours de la phase de résolution et même après. Toutefois, ils sont dénués de leur capacité à provoquer une réaction inflammatoire. Le tissu synovial quant à lui a perdu localement et momentanément sa capacité de réponse.

V.8. Inflammation chronique et activation chondrocytaire

Il est possible qu'une arthropathie goutteuse s'accompagne de tophus intra et périarticulaires, cette dernière peut s'étendre en cas d'hyperuricémie chronique non traitée après plusieurs années. Les tophus correspondent à des amas de cristaux d'UMS entourés d'une réaction granulomateuse à corps étranger.

Suite à cela, le granulome va croître en même temps que la dégradation du cartilage, d'autre part, un deuxième mécanisme de dégradation articulaire survient, il sera à l'origine de l'interaction directe entre cristaux et cartilage.

Les chondrocytes une fois stimulés par les cristaux d'UMS ou de PCB peuvent respectivement engendrer la production de MMP-1 activées, exprimer la NOS inductible et synthétiser le NO (médiateur de la dégradation cartilagineuse).

Cette activation protéasique contribue ainsi à la détérioration du tophus de sa gangue protéique et cellulaire, conduisant ainsi à un nouvel accès.

VI. Symptomatologie de la goutte

VI.1. Crise de goutte

Elle survient souvent la nuit car la température corporelle du patient s'abaisse (la baisse de température au niveau de l'articulation va accentuer la précipitation de l'acide urique). Elle se manifeste soudainement et de façon brutale au niveau d'une ou de plusieurs articulations. Les premières crises touchent davantage une seule articulation, persistant quelques jours à deux semaines en fonction de la prise en charge. La douleur nocturne se justifie également par une accumulation de liquide dans l'articulation au cours de la journée. Le liquide s'échappe alors plus activement de l'articulation que l'acide urique lorsque la personne se trouve en position allongée, causant ainsi une élévation de la concentration d'acide urique rendant plus probable la formation de cristaux.

Par la suite, la douleur s'accroît au fur et à mesure, devenant insupportable spécifiquement lors de la mobilisation et à la palpation de l'articulation.

Divers symptômes peuvent caractériser la crise de goutte, néanmoins le plus répandu demeure **l'inflammation de l'articulation qui devient gonflée et chaude**. La peau qui recouvre l'articulation devient alors rouge ou pourprée, tendue et brillante. La crise de goutte peut aussi s'accompagner de fièvre, de tachycardie, d'une sensation de malaise général et rarement de frissons. [68]



Figure 18 : Podagre (Photo : Dr U. Meierhofer, Zurich)

Par la suite, les symptômes s'atténuent petit à petit, l'articulation regagne sa fonction première, aucun symptôme ne se déclenche jusqu'à la prochaine crise. Si la maladie en vient à s'étendre, les crises non traitées se prolongent, elles deviennent plus récurrentes et affectent alors différentes articulations. En cas de non-traitement d'une crise, les crises postérieures peuvent alors persister jusqu'à 3 semaines.

Après des crises réitérées, la goutte peut s'accroître, devenir chronique et conduire à une déformation articulaire. Ainsi, petit à petit, les mouvements articulaires sont limités par la lésion provoquée par les dépôts de cristaux d'acide urique dans les articulations et les tendons.

VI.2. Goutte chronique et tophacée

La goutte chronique surgit fréquemment après une phase d'épisodes d'arthrites aiguës (crise de goutte) récurrents et non traités. Elle se distingue par une atteinte polyarticulaire qui s'accompagne seulement d'infimes manifestations inflammatoires, pouvant être à l'origine de destructions articulaires.

VI.2.1. Arthropathie goutteuse avec tophi

Les patients atteints de la forme chronique de la goutte présentent des amas solides tissulaires de cristaux d'urate nommés « tophus » généralement indolores. Cependant, dans certains cas, ils peuvent s'avérer inflammatoires et douloureux. Ces derniers prennent d'abord place :

- Soit à la surface articulaire (synovial) ;
- Soit au niveau du cartilage ;
- Ou bien au niveau des os qui sont proches des articulations, puis sous la peau adjacente.

Les tophi peuvent également se développer dans le rein ou dans d'autres organes, même sous la peau des oreilles. Ils sont présents la plupart du temps au niveau des doigts, des mains, des pieds, du tendon d'Achille ou autour des coudes. Leur aspect à l'examen physique est analogue à celui des nodules rhumatoïdes, ils ne diffèrent que par la présence de cristaux d'acide urique que l'on peut reconnaître au microscope à lumière polarisée. Pour cela, il est nécessaire d'examiner le produit d'aspiration du tophus.



Figure 20: Tophi dans les genoux *Figure 19: Tophi dans les doigts* *Figure 21: Tophus goutteux du pavillon de l'oreille droite*

Lorsqu'ils ne sont pas traités, les tophi se trouvant dans et autour de l'articulation peuvent engendrer une excrétion plâtreuse de cristaux d'acide urique à travers la peau finissant par provoquer des déformations voire de l'arthrose. (*Figure 22*)



Figure 22: Goutte tophacée chronique destructrice

VII. Diagnostic de la goutte

Pendant de nombreuses années, le diagnostic de la goutte a été établi en se basant sur divers critères. Ces critères et leurs classifications ont été élaborés à la suite de recommandations formulées par la communauté scientifique. Parmi ces critères de diagnostic, on peut citer les critères de Rome de 1963, les critères de New York de 1966, et ceux élaborés par l'American Rheumatology Association (ACR), une association de rhumatologues américains de renom.

VII.1. Classifications et recommandations

VII.1.1. Classification de Rome (1963)

Apparue en 1963 (Tableau 2), la classification de Rome ne prend pas en compte les accès aigus, si bien que des sujets avec les deux premiers critères cités ci-dessous (uricémie supérieure à 70 mg/l et présence de tophus) pourraient être classés goutteux uniquement pour les formes évoluées. De plus, un patient atteint de rhumatisme psoriasique avec un psoriasis important associé à une hyperuricémie pourrait être classé à tort comme goutteux. Deux critères de Rome sont nécessaires pour poser le diagnostic de goutte [69].

Tableau 2 : Classification de Rome 1963

<p>DIAGNOSTIS DE GOUTTE : LES CRITÈRES DE ROME (1963)</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Uricémie supérieure à 70 mg/l (420 µmol/l)▪ Tophus▪ Cristaux d'urate dans le liquide synovial▪ Antécédents de fluxion articulaire brève <p><i>La goutte est certaine si deux critères sont présents.</i></p>
--

VII.1.2. Classification de New York (1966)

Datant de 1966 (Tableau 3), la classification de New York met en avant la récurrence de la maladie et montre que la goutte constitue le rhumatisme inflammatoire récidivant le plus fréquent chez l'Homme. L'atteinte du gros orteil, courante, mais pas nécessaire, est mentionnée pour la première fois. Concernant les traitements médicamenteux, la colchicine seul agent anti-inflammatoire de l'époque apparaît comme le traitement par excellence pour la prise en charge de cette pathologie [69].

Tableau 3 : Classification de New York 1966

<p>DIAGNOSTIS DE GOUTTE : LES CRITÈRES DE NEW YORK (1966)</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Au moins deux accès de monoarthrite d'un membre▪ Antécédent bien décrit ou observation par un médecin : début brutal, douleur importante, rémission clinique complète en moins de 2 semaines▪ Au moins deux accès de monoarthrite d'un membre, intéressant le gros orteil (podagre)▪ Tophus (cliniquement décelable)▪ Colchicino-sensibilité▪ Antécédent bien décrit ou observation par un médecin, définie par une réduction majeure des signes objectifs d'inflammation articulaire en moins de 48 h <p><i>Le diagnostic de goutte requiert au moins deux critères.</i></p>

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

La classification de l'American College of Rheumatology en 1977 a été établie par Wallace et al. (Tableau 4) à partir de l'analyse des caractéristiques de 700 patients atteints de goutte, pseudo-goutte⁵, polyarthrite rhumatoïde ou arthrite septique [70]. Elle est fréquemment utilisée comme critères de diagnostic, du fait qu'elle s'emploie à l'arthrite aiguë [69].

⁵ La pseudo-goutte, également connue sous le nom de chondrocalcinose, est une maladie articulaire causée par le dépôt de cristaux de pyrophosphate de calcium dihydraté (CPPD) dans les articulations.

Tableau 4 : Classification de l'American College of Rheumatology (ACR)

<p style="text-align: center;">DIAGNOSTIC DE GOUTTE : LES CRITÈRES DE L'AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY (1977)</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Des cristaux d'urate de sodium sont présents dans le liquide articulaire▪ Ou des cristaux d'urate de sodium sont présents dans un tophus▪ Ou au moins six (06) des onze (11) critères restants :<ol style="list-style-type: none">1. Plus d'un accès d'arthrite aiguë2. Développement maximal d'inflammation articulaire en 24 h3. Accès de monoarthrite4. Rougeur périarticulaire5. Douleur ou gonflement de la 1^{re} articulation métatarsophalangienne6. Accès inflammatoire unilatéral de la 1^{re} articulation métatarsophalangienne7. Accès inflammatoire unilatéral du tarse8. Hyperuricémie9. Gonflement articulaire asymétrique d'une articulation sur une radiographie10. Image kystique sous-corticale sans érosion sur une radiographie standard11. Liquide articulaire stérile lors d'un accès <p style="text-align: center;"><i>La goutte est probable si au moins un des critères est présent.</i></p>
--

Cependant, les trois classifications mentionnées précédemment sont toutes datées et publiées avant 1977, et n'ont pas été évaluées sur des groupes de malades goutteux récents, ce qui limite leur capacité à confirmer le diagnostic de la goutte [71] [69].

VII.1.4. Classification Chronic Gout Diagnosis (CGD)

Protocole établi sur la base d'une étude réalisée en 2010 auprès de 549 patients (une sensibilité avoisinante 90%). Lorsque l'identification des cristaux de MSU dans le liquide synovial est irréalisable, il est possible d'envisager le diagnostic de la goutte chronique (CGD) si le patient présente au moins 4 des 8 critères cités dans le tableau 7 [72]:

Tableau 5 : Classification Chronic Gout Diagnosis

<p style="text-align: center;">CGD :</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Une crise d'arthrite aiguë ;▪ Une crise de mono et/ou d'oligoarthrites ;▪ La présence d'un podagre ;▪ Un érythème ;▪ La possibilité de tophus ;▪ Une tarsite unilatérale ;▪ Une hyperuricémie ;▪ Une apparition rapide de douleurs et d'enflures en moins de 24 heures. <p style="text-align: center;"><i>La goutte est probable si au moins 4 des 8 critères sont présents.</i></p>
--

VII.1.5. Le score de Nijmegen

Proposé en 2014 par Janssens et al. [73], c'est un modèle de score pour le diagnostic de la goutte qui se base sur les caractéristiques cliniques. Il comporte 7 critères (voir tableau 6) attribuant des points entre 0,5 et 3,5, avec un maximum de 13 points. Ce modèle vise à estimer la probabilité du diagnostic de la goutte de la manière suivante : [74] [75]

- Un score total inférieur ou égal à 4 permet d'exclure la goutte chez près de 95 % des patients ;
- Si le score total ≥ 8 points, la goutte est confirmée chez 87 % des patients ;
- Cependant, un score situé entre 4 et 8 laisse subsister une incertitude quant au diagnostic (confirmé seulement chez 30 % des cas), ce qui nécessite la réalisation d'examens complémentaires.

Tableau 6 : Score de Nijmegen

PATIENT WITH MONOARTHRTIS	
Male Sex:	2 points
Previous patient-reported arthritis attack:	2 points
Onset within 1 day:	0,5 points
Joint redness:	1 points
Involvement of the first MTP joint:	2,5 points
Hypertension or ≥ 1 cardiovascular diseases**:	1,5 points
Serum uric acid $>5,88$ mg/dL**:	3,5 points

TOTAL SCORE		
<p>≤ 4 POINTS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Non-gout in 95% - Consider a different diagnosis, such a CPPD arthritis, reactive arthritis, septic arthritis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or psoriatic arthritis 	<p>> 4 AND < 8 POINTS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Uncertain diagnosis - Perform joint fluid aspiration and analysis with polarization microscopy for the presence of crystals; if not possible or available, then extensive follow-up of the patient 	<p>≥ 8 POINTS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gout in 87 % - Manage the patient as having gout, including care for the cardiovascular risks

**Indicates angina pectoris, myocardial infarction, heart failure, cerebrovascular accident, transient ischaemic attack or peripheral vascular disease. **Indicates a serum uric acid level of 5.88 mg/dl (equal to 0.35 mmol/l). CPPD : calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease.*

VII.1.6. Recommandations de l'EULAR pour le diagnostic de la goutte

En 2006, l'European League Against Rheumatism (EULAR) a introduit un certain nombre de recommandations diagnostiques (Tableau 7), privilégiant une approche basée sur les essais thérapeutiques contrôlés plutôt que de s'appuyer sur des critères de classifications traditionnels. Ces recommandations comprennent un ensemble de directives, les plus importantes sont la présentation des symptômes cliniques, la mise en évidence de cristaux d'urate de sodium dans

le liquide synovial ou dans le tophus, les examens biologiques, les radiographies, l'imagerie, les facteurs de risque de goutte et les comorbidités associées. Par ailleurs, selon ces recommandations, la présence d'hyperuricémie ne permet pas de confirmer ou d'éliminer le diagnostic de la goutte. [76] [77]

Tableau 7 : Recommandations EULAR 2006 pour le diagnostic de goutte

1. La crise de goutte se caractérise par une douleur importante, un gonflement, une douleur à la palpation qui atteint son maximum en 6-12 heures, avec un érythème évocateur, quoique non spécifique.
2. Pour les présentations typiques de la goutte, un diagnostic clinique seul est possible, mais pas formel en l'absence de confirmation des cristaux.
3. La mise en évidence de cristaux d'urate de sodium (UMS) dans le liquide synovial ou dans un tophus permet un diagnostic définitif de la goutte.
4. Une recherche de microcristaux est recommandée sur tout liquide articulaire d'arthrite indifférenciée.
5. L'identification de cristaux MSU dans une articulation asymptomatique peut permettre un diagnostic définitif pendant les périodes intercritiques.
6. La goutte et l'arthrite septique peuvent coexister, ce qui justifie un examen direct, et une culture sur une infection est évoquée, même en présence de microcristaux.
7. L'uricémie ne confirme ou n'exclut pas une crise de goutte, car certains patients hyperuricémiques n'ayant jamais de crise de goutte, et certains patients ayant une uricémie normale durant une crise de goutte.
8. L'uraturie doit être évaluée chez certains patients, en particulier ceux ayant des antécédents familiaux de goutte précoce, un début de la goutte avant l'âge de 25 ans, ou des calculs rénaux.
9. Même si la radiographie est utile pour le diagnostic différentiel et peut montrer des aspects typiques de la goutte chronique, elle n'est pas utile pour confirmer le diagnostic de la goutte précoce ou aiguë.
10. Les facteurs de risque de la goutte et les comorbidités associées doivent être évalués, notamment les caractéristiques du syndrome métabolique (obésité, hyperglycémie, hyperlipémie, hypertension).

L'actualisation et les nouvelles recommandations européennes de l'EULAR pour l'année 2014 couvrent à la fois le diagnostic et le traitement. Depuis la première série de recommandations de l'EULAR en 2006, d'importantes données ont été accumulées, justifiant cette mise au point, en particulier l'apport de l'échographie, les modalités de prescription de la colchicine et l'introduction sur le marché du fébuxostat en 2010. Ces directives issues du travail d'un groupe d'experts européens composé de 15 rhumatologues, deux médecins généralistes, un radiologue, un statisticien, deux patients et de deux épidémiologistes/méthodologistes, tous issus de 12 pays

différents. Une analyse de la littérature sur tous les aspects diagnostiques de la goutte et couvrant la période de 2006 à 2013, a été réalisée à l'aide des outils MEDLINE, EMBASE COCHRANE Library Reports. Au total, 8 nouvelles recommandations ont été introduites concernant le diagnostic (Tableau 8), tandis que 14 portent sur la prise en charge. Ces recommandations ont été présentées lors de différents congrès, notamment la Société française de rhumatologie en 2014, l'EULAR en 2014, et le Congrès américain en 2015 [78].

Tableau 8 : Nouvelles recommandations EULAR 2014 pour le diagnostic de la goutte

<ol style="list-style-type: none"> 1. Le diagnostic définitif est basé sur la mise en évidence des cristaux d'urate de sodium dans le liquide articulaire ou la ponction d'un tophus. Sa recherche est recommandée en cas de suspicion de goutte (FR = 9). 2. Le diagnostic de goutte doit être évoqué devant toute arthrite aiguë de l'adulte. Lorsque l'analyse du liquide n'est pas possible, les signes cliniques suivants évoquent une crise de goutte : atteinte monoarticulaire du pied (en particulier de la première métatarsophalangienne) ou de la cheville ; antécédent de crise aiguë similaire ; installation brutale d'une douleur et d'un gonflement (en moins de 24 heures) ; rougeur ; sexe masculin ; présence de comorbidités cardiovasculaires et hyperuricémie. Ces signes sont évocateurs sans être spécifiques (FR = 9). 3. Il est fortement conseillé d'analyser le liquide articulaire et d'y rechercher les cristaux de tout patient souffrant d'arthrite indéterminée (FR = 9). 4. Le diagnostic de goutte ne peut être affirmé devant une hyperuricémie isolée. 5. Lorsque le diagnostic de goutte est incertain et l'identification des cristaux impossible, des explorations par imagerie doivent être effectuées pour rechercher des dépôts d'urate et des éléments pour des diagnostics différentiels (FR = 9). 6. Des radiographies sont indiquées pour rechercher des arthropathies uratiques mais ont peu de valeur pour le diagnostic de la crise de goutte. L'échographie est plus performante pour le diagnostic d'une arthrite aiguë ou chronique goutteuse en mettant en évidence les tophus infracliniques ou le signe de double contour à la surface des cartilages articulaires. Le double contour est très spécifique des dépôts d'urate (FR = 8,5). 7. Les causes d'hyperuricémie chronique doivent être recherchées chez tout patient souffrant de goutte : insuffisance rénale chronique ; surpoids ; médicaments (diurétiques, aspirine à faible dose, cyclosporine, tacrolimus) ; consommation excessive d'alcools (en particulier les bières et les alcools forts) ; sodas sucrés ; viandes et crustacés (FR = 9). 8. Les comorbidités cardiovasculaires doivent être recherchées chez tout patient goutteux : obésité, insuffisance rénale, hypertension, insuffisance coronarienne, insuffisance cardiaque, diabète et dyslipidémie (FR = 9).
--

Le niveau de force de chaque recommandation (FR = Force de recommandation) est chiffré de 0 à 10, 10 étant la recommandation la plus fiable.

La goutte est la forme la plus courante de l'arthrite inflammatoire, mais malgré les traitements efficaces la goutte est souvent mal diagnostiquée et sa prise en charge reste sous-optimale [41] [48] [79] [80]. Cela pourrait expliquer pourquoi la mortalité prématurée chez les patients atteints de goutte n'a pas connu d'amélioration au cours de la dernière décennie [81].

Depuis les premières recommandations de l'EULAR, d'importantes données sur l'imagerie et le diagnostic clinique sont disponibles. Ces nouvelles données ont conduit à une mise à jour des recommandations en 2018. Un groupe de travail a été réuni et à partir des recommandations préexistantes, une revue systématique de la littérature (SLR, systematic literature review) a permis au groupe d'examiner et d'évaluer les nouvelles preuves et de formuler un ensemble préliminaire de nouvelles recommandations. Celles-ci ont été ensuite gradées (méthode Delphi) pour aboutir à la rédaction finale de 8 recommandations (Tableau 8) [41].

Le groupe de travail recommande une approche en 3 étapes pour le diagnostic de la goutte (Figure 23) :

- La 1^{ère} étape repose sur l'identification des cristaux de MSU lorsque l'analyse du liquide synovial est possible ;
- Si ce n'est pas possible, la 2^{ème} étape porte sur un diagnostic clinique et la présence d'hyperuricémie ;
- Lorsqu'un diagnostic clinique est incertain et que l'identification des cristaux est impossible, la 3^{ème} étape recommande l'imagerie, en particulier l'échographie et la tomodensitométrie à double énergie.

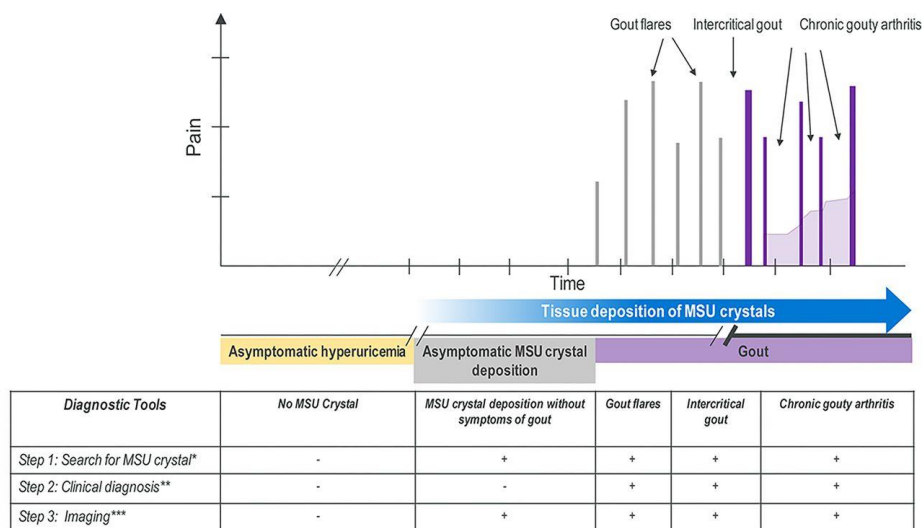


Figure 23 : Modalités diagnostiques recommandées en fonction des états de la maladie de la goutte.

Notons qu'en France les recommandations de référence pour le diagnostic, ainsi que pour le traitement, sont celles de la société française de rhumatologie (SFR) datant de 2020. Ces dernières s'appuient sur les recommandations EULAR de 2016 en ce qui concerne la prise en charge et sur celle de l'EULAR de 2018 en ce qui concerne le diagnostic.

Tableau 9 - Recommandations EULAR 2018 pour le diagnostic de la goutte

1. Une recherche de cristaux dans le liquide synovial où les aspirations de tophus sont recommandées chez toutes les personnes suspectes de goutte, car la démonstration de la présence de cristaux d'urate monosodique (MSU) permet un diagnostic précis de la goutte.
2. Le diagnostic de goutte doit être considéré devant toute arthrite aiguë chez un adulte en prenant en compte les éléments évocateurs suivants : atteinte monoarticulaire du pied (première métatarsophalangienne) ou de la cheville ; antécédents d'épisodes similaires d'arthrite aiguë ; apparition rapide (moins de 24 heures) d'une douleur intense et du gonflement ; rougeur locale ; sexe masculin et maladies cardiovasculaires associées et hyperuricémie. Ces caractéristiques sont très suggestives, mais non spécifiques à la goutte.
3. Une ponction du liquide synovial et l'examen des cristaux devant toute arthrite inflammatoire non diagnostiquée sont fortement recommandés.
4. Le diagnostic de goutte ne doit pas être posé sur la seule présence d'une hyperuricémie isolée.
5. Lorsque le diagnostic clinique de goutte est incertain et que l'identification des cristaux est impossible, il est recommandé de faire une imagerie à la recherche de dépôts de cristaux de MSU et pour écarter les diagnostics différentiels.
6. Les radiographies standards sont indiquées pour identifier des preuves de dépôts de cristaux de MSU, mais ont une valeur limitée pour le diagnostic de crise de goutte. L'échographie peut être plus utile en détectant des tophus infracliniques ou un double contour à la surface du cartilage.
7. Les facteurs de risque d'hyperuricémie chronique doivent être recherchés : maladie rénale chronique, surpoids, médicaments (notamment diurétiques, aspirine à faible dose, ciclosporine, tacrolimus), excès d'alcool, de sodas, de viande et de crustacés.
8. La présence de comorbidités associées doit être systématiquement évaluée : obésité, insuffisance rénale, hypertension, cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque, diabète et dyslipidémie.

VII.2. Critères de diagnostic

VII.2.1. Microscopie et identification des UMS

Depuis la découverte en 1961 par Daniel J. McCarty et Joseph Lee Hollander de la présence de cristaux d'UMS dans le liquide synovial des patients atteints de la goutte et que les cristaux d'UMS étaient différents des cristaux de Pyrophosphate de Calcium PPCa (en utilisant un microscope polarisant) [82] [83] [84], **le gold standard diagnostique de la goutte repose toujours sur la mise en évidence de cristaux d'urate monosodique** en microscopie optique, microscopie polarisée ou microscopie double compensation **lors d'une ponction de liquide articulaire ou de biopsie de tophus**. [76] [85]

Le recours au microscope avec filtre polarisateur permet d'obtenir un fond noir car la lumière est arrêtée. Les microcristaux deviennent lumineux apparaissent alors en blanc sur fond noir, améliorant leur mise en évidence (*Figure 26-B*). [86]

Avec un microscope avec filtre polarisateur et compensateur, le fond apparaît rose. Le filtre compensateur permet de définir le caractère biréfringent des cristaux, négatif ou positif, ce qui permet alors de distinguer de façon formelle un cristal d'urate de sodium d'un cristal de Pyrophosphate de Calcium (PPCa). Ainsi, les cristaux d'urate monosodique ont classiquement **l'aspect de longues aiguilles, allongées, à bouts effilés, très biréfringentes** (*Figure 24-A*) [87] [88]. Ils sont surtout négativement biréfringents, le caractère le plus certain pour leur identification, ce qui signifie que les cristaux d'urate apparaissent en jaune lorsque leur axe est parallèle à celui du filtre compensateur et en bleu lorsqu'ils sont perpendiculaires à celui-ci (*Figure 25-C*). [89]

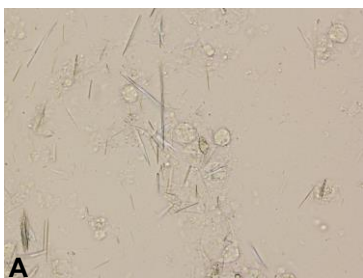


Figure 24-A : UMS vus en lumière blanche

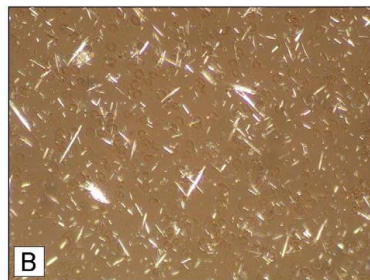


Figure 26-B : UMS vus en lumière polarisée

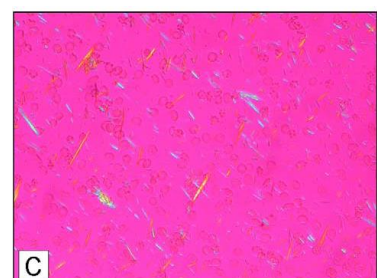


Figure 25-C : UMS vus en lumière polarisée et compensée

La détection des cristaux d'UMS peut se faire sans préparation en recueillant du liquide synovial sur des tubes stériles, contenant quelques gouttes d'héparinate ou de citrate de sodium. Ensuite, l'examen à l'état frais, entre lame et lamelle, sans scellement, le plus rapidement possible est nécessaire. [88] L'arthrocentèse et l'analyse du liquide synovial sont des procédures essentielles pour établir un diagnostic absolu d'une articulation septique ou d'une arthrite induite par des cristaux [90]. **L'augmentation du taux de neutrophiles du liquide synovial (> 2000 éléments/mm³, parfois > 50 000 éléments/mm³) renvoie au caractère inflammatoire du liquide** [87].

VII.2.2. Signes cliniques

Lorsque la ponction articulaire n'est pas possible (articulations petites) et en l'absence de confirmation de la présence de cristaux d'UMS dans le liquide de ponction articulaire, le diagnostic peut être porté selon les critères cliniques élaborés par Janssen et collaborateurs (Tableau 8 - critères de Nijmegen – la goutte est confirmée chez le patient lorsque le score total est ≥ 8 points, la goutte est exclue lorsque le score total des points est < 4 points et diagnostic incertain lorsque le nombre de points varie entre 4 et 8). [87] [4]

VII.2.3. Critères biologiques

VII.2.3.1. Arguments biologiques

Le syndrome inflammatoire biologique sanguin se traduit par une augmentation de la vitesse sédimentaire et de la protéine C réactive. Il ne présente pas de caractère de spécificité. Une importante augmentation du nombre de leucocytes dans le liquide synovial, supérieur à 50 000/ml associée à un pourcentage élevé de polynucléaires neutrophiles supérieurs à 90% renvoie aussitôt au diagnostic d'arthrite aiguë microcristalline (goutte ou chondrocalcinose), en supposant que toute infection articulaire ait au préalable été écartée. Les signes biologiques fondamentaux, spécifiques, sont ceux qui permettent de certifier l'existence d'une surcharge en acide urique, à savoir la ponction articulaire suivie de l'analyse des cristaux. [88]

VII.2.3.2. Hyperuricémie

La découverte de l'hyperuricémie se révèle réellement intéressante et importante pour le diagnostic lorsqu'elle est retrouvée persistante à trois contrôles successifs, sous régime apurinique et en l'absence de jeune et d'exercices physiques dans les heures précédant les dosages, qui sont des facteurs d'augmentation transitoire de l'uricémie. **Néanmoins, l'uricémie peut être normale au cours ou à proximité de l'accès goutteux. Il est donc important de réitérer les dosages à distance de ce dernier.** [88]

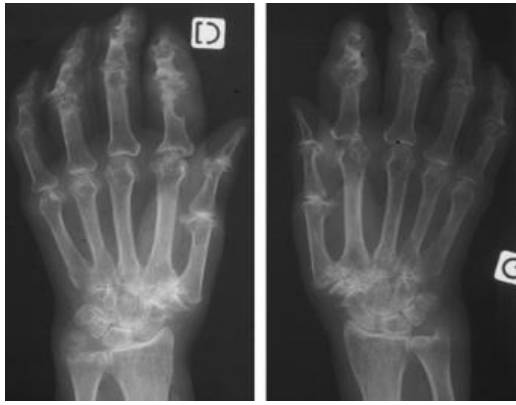
VII.2.4. Imagerie

Lorsque le diagnostic de goutte est incertain et l'identification des cristaux impossible, des explorations par imagerie doivent être effectuées pour rechercher des dépôts d'urate et des éléments pour des diagnostics différentiels. [4] (Item 5 des recommandations EULAR 2018).

VII.2.4.1. Radiographie articulaire

Bien que les radiographies soient indiquées pour rechercher des arthropathies uratiques, elles ont peu de valeur pour le diagnostic de la goutte (Item 6. Des recommandations EULAR 2018) [4]. **Effectivement, à un stade précoce de la goutte, la contribution de la radiographie n'est pas utile, car elle est souvent normale, et ce n'est qu'à un stade avancé de la maladie que les clichés deviennent significatifs** [87] [91]. Les radiographies permettent ainsi de révéler des modifications ostéocartilagineuses asymétriques situées au niveau des mains, pieds, poignets, coudes, et genoux. Ces dernières sont secondaires à la réaction inflammatoire autour des tophus, se composant : [87]

- D'érosions osseuses caractéristiques : encoche épiphysaire que nous pouvons apercevoir sur les figures 27 et 28 avec un éperon osseux (aspect en « hallebarde ») ;
- D'une image d'empreinte dans les parties molles (augmentation de la densité des parties molles due au tophus) très évocatrice (*Figure 28*) ;
- D'un interligne tardivement conservé (*Figure 28*), et l'absence de raréfaction osseuse périarticulaire permettant de différencier la goutte d'autres arthropathies ; à un stade avancé, la goutte avancée peut avoir un potentiel dévastateur à deux niveaux : articulaire et osseux (*Figure 27*).



*Figure 28 : Radiographie de mains (face).
Goutte : opacité des parties molles (tophus),
destruction des interphalangiennes
proximales et distales*



*Figure 27 : Radiographie des avants-pieds
(face), Goutte : encoche épiphysaire,
aspect en « hallebarde », interligne
conservé*

VII.2.4.2. Échographie

Contrairement à la radiologie conventionnelle, l'échographie a toute sa place dans le diagnostic et le suivi de l'arthropathie à urate de sodium [92]. En effet, en 2015, l'OMERACT Ultrasound Working Group a élaboré les définitions des lésions échographiques élémentaires de la goutte. Ces lésions ont été classées en signes spécifiques et non spécifiques. [93] [94] Les signes spécifiques sont ceux qui reflètent la présence de dépôt de microcristaux dans les structures articulaires et périarticulaires. Ces dépôts ont la capacité de réfléchir les ultrasons et se traduisent habituellement à l'échographie par un signal brillant hyperéchogène. Les signes non spécifiques peuvent se voir aussi bien dans la goutte que dans les autres rhumatismes inflammatoires. [93] [94] [95].

Le premier signe est l'aspect en double contour (DC) : correspondant à une bande hyperéchogène anormale à la surface du cartilage qui lui est anéchogène (*Figure 29- A*). Il peut être régulier ou irrégulier, continu ou discontinu, adhérent au cartilage. Cet aspect est retrouvé généralement dans les genoux et au niveau de la face dorsale de la première articulation métatarso-phalangienne, mais aussi au cours de l'hyperuricémie asymptomatique.[93] [94], [96]

Le deuxième signe est l'aspect en tempête de neige : aspect particulier d'agrégats de cristaux d'urate de sodium monosodique. Ils peuvent être intra-articulaires ou intratendineux. Ils forment des points hyperéchogènes au sein d'un épanchement anéchogène, générant une image dite en « tempête de neige » (*Figure 29- B*). [93] [94] [97]

Le troisième signe est l'aspect échographique des tophus. Le tophus a un aspect très variable, leur aspect échographique est celui d'une masse ovoïde intra-articulaire ou sous-cutanée, hétérogène, hyper et hypoéchogène, entouré d'un halo anéchogène (*Figure 29- C*).[93] [94] [96]

Le quatrième signe est l'érosion osseuse : l'érosion au cours de la goutte a certaines particularités. Elle peut être intra- ou extra-articulaire. Le siège extra-articulaire est évocateur de goutte. Elle résulte de la destruction osseuse. Les érosions sont à rechercher en latéral particulièrement sur les MTP1 (*Figure 29-D*). [93] [94] [96]

VII.2.4.3. La tomодensitométrie

La tomодensitométrie à double énergie (Dual-Energy Computed Tomography, DECT) est une technique d'imagerie récente qui permet de détecter et de quantifier avec précision les dépôts d'acide urique dans et autour des articulations [98]. Elle a démontré des performances diagnostiques prometteuses, ce qui a conduit à son inclusion dans les critères de classification de la goutte ACR/EULAR de 2015 [99]. Les équipements DECT de dernière génération ont la capacité de distinguer les cristaux d'urate monosodique, généralement affichés en vert, des dépôts calciques, qui apparaissent en violet (*Figure 29*) [46] . Comparé à la radiographie, le DECT offre une excellente visualisation des tophus ayant des densités comprises entre 150 et 200 unités Hounsfield [91]. Cependant, cet examen reste de seconde ligne en cas d'impossibilité de porter le diagnostic par la ponction qui reste le gold standard actuel.[98]



Figure 30 - Scanner double énergie mettant en évidence les dépôts d'urate (en vert) d'un patient atteint de goutte tophacée. Observé au niveau de la 1^{re} articulation métatarso-phalangienne, médio pied et la cheville. Source : *The Lancet. Seminar : Gout. Volume 388, Issue 10055, 22–28 October 2016, Pages 2039-2052. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00346-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00346-9)*

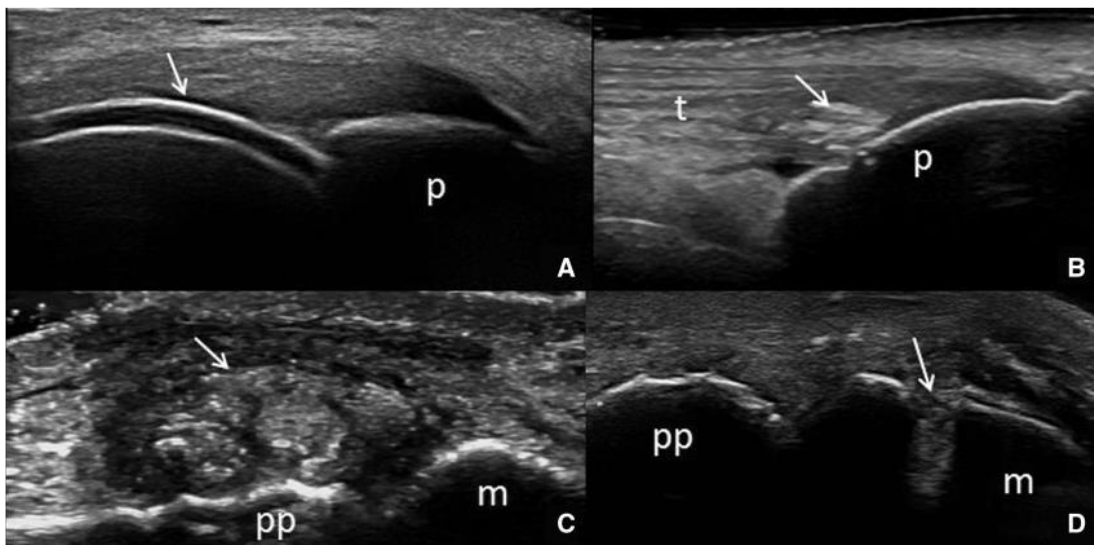


Figure 29 - A. Échographie longitudinale suprapatellaire montrant le signe du double contour (flèche). B. Genou. Tendon patellaire (t). Notez la perturbation de l'échotexture fibrillaire normale du tendon causé par les agrégats de cristaux de MSU. C. Pied. Première articulation MTP montrant un tophus intra-articulaire. Notez l'agrégation circonscrite, inhomogène, hyperéchogène, sans ombre acoustique, entourée d'un halo anéchogène (flèche). D. Pied. Première articulation MTP, montrant une discontinuité intra-articulaire de la surface osseuse (flèche). B, C, D images show proximal on the right and distal on the left. p: patella; pp: proximal phalanx; m: metatarsal head.

VII.2.4.4. L'imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

Même si les résultats ne sont pas spécifiques pour poser un diagnostic de la goutte, l'IRM offre la possibilité de détecter les tophus à un stade précoce. Les résultats de l'échographie et de l'IRM sont bien corrélés en ce qui concerne leur détection, mais l'IRM semble avoir une meilleure sensibilité pour détecter les érosions. Il est important de noter que contrairement à l'échographie, les cristaux ne sont pas bien visibles en IRM. Néanmoins, la relative absence de spécificité de l'IRM, les coûts associés à cette technique, les difficultés liées à la réalisation de l'examen, en particulier chez les patients souffrant de douleurs articulaires ou de lésions structurales et les éventuels problèmes liés à l'utilisation de produits de contraste chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale chronique en comorbidité, peuvent limiter son utilité en pratique clinique.[91] [100]

VIII. Facteurs de risque

La goutte est une maladie chronique, la plus fréquente des arthrites chez l'homme, causée par l'hyperuricémie et le dépôt de cristaux d'urate monosodique. Elle est également considérée comme un trouble complexe dans lequel de multiples facteurs contribuent à son développement chez des individus plus que d'autres. Des études récentes ont été menées pour mieux identifier et quantifier ces facteurs de risque prédisposant à la goutte. Ces facteurs peuvent être divisés en facteurs de risque non modifiables, tels que le sexe, l'âge, l'origine ethnique et la génétique, et en facteurs de risque modifiables, tels que l'hyperuricémie, le tabagisme, les médicaments, le régime alimentaire et les boissons, ainsi que le mode de vie. Une meilleure connaissance de ces facteurs pourrait conduire à de meilleures méthodes de prévention. [101] [87]

VIII.1. Facteurs de risque non modifiables

VIII.1.1. Génétiques

L'implication des facteurs génétiques au développement de la goutte est soutenue par des preuves cliniques et épidémiologiques, ainsi que par des progrès récents en recherche génétique. La variation de la prévalence de la goutte suggère des différences ethniques et génétiques. De plus, des preuves soutiennent l'existence d'une hérédité familiale de la goutte [102] [103] [104]. Une enquête nationale sur la population publiée à Taiwan en 2015 a montré que la goutte est concentrée dans les familles, avec une héritabilité de 35,1 % chez les hommes et de 17,0 % chez les femmes, ce qui entraîne une susceptibilité accrue à la goutte. [105] [106] .

Des gènes spécifiques de la goutte et/ou de l'hyperuricémie ont été identifiés dans des maladies monogéniques, comme : [106] [107]

- Le Syndrome de Lesch-Nyhan due à un déficit complet en Hypoxanthine-Guanine-Phosphoribosyl-Transférase (HGPRT) entraînant une accumulation d'acide urique et le Syndrome de Kelley-Seegmiller (SKS) qui est la forme la plus légère du déficit en HGPRT entraînant une surproduction d'acide urique ; [108] [24] [109]
- L'hyperactivité de la phosphoribosyl-pyrophosphate (PRPP), les mutations des gènes de l'uromoduline (UMOD) codant la protéine de Tamm-Horsfall, de la rénine, de l'hépatocyte nuclear factor 1 β et de la mucine-1 (MUC1) impliquée dans la genèse de la néphropathie hyperuricémique familiale juvénile ; [35]
- Le déficit en glucose-6-phosphatase impliqué dans la glycogénose hépatique de type I ou maladie de von Gierke, responsable d'hyperuricémie et de goutte précoce. [17]

Récemment, les études d'association pangénomiques (GWAS : Genome-wide association study) ont mis en évidence l'influence d'une combinaison de variants génétiques hérités et de facteurs environnementaux sur les taux sériques d'urate et le risque de goutte. Ces études ont permis d'identifier environ 30 loci sériques et des gènes qui codent pour des protéines impliquées principalement dans le transport de l'urate, l'inflammation, l'immunité innée et le métabolisme. Les principaux loci associés à l'hyperuricémie ou à la goutte sont répertoriés dans le tableau ci-dessous : [106] [28] [110] [111].

Tableau 10 : Principaux loci associés à la goutte primitive

Locus	Protéine	Fonction
SLC22A12	URAT1	Transport-Echangeur urate/anion dans le tubule rénal proximal
SLC2A9	GLUT9	Transporteur d'urate, de glucose et de fructose
ABCG2	ABCG2	Transport d'urate dans l'intestin et le tubule rénal
SLC22A11	OAT4	Transporteur d'urate
SLC17A1	NPT1	Transport d'urate et de phosphate
SLC16A9	MCT9	Transporteur d'acide monocarboxylique et d'urate
PDZK1	PDZK1	Protéine d'échafaudage en interaction avec OAT4, URAT1 et NTP
GCKR	Glucokinase Regulatory protein	Régulateur du métabolisme glucide

Cependant, parmi tous les gènes identifiés, impliqués dans le transport d'urate, seulement 3 gènes URAT1 (Uric Acid Transporter-1), GLUT9 (Glucose Transporter-9) et ABCG2 (ATP-Binding Cassette Sub-Family G Member 2), qui ont été nommés comme ayant un rôle majeur pour que leurs dysfonctionnements entraînent une hyperuricémie. [112]

URAT1 : l'identification moléculaire d'URAT1 en tant que transporteur d'urate dominant a été un événement marquant dans la physiologie de l'homéostasie de l'urate. La protéine URAT1 est codée par le gène SLC22A12 (Solute Carrier Family 22 Member 12) dont la perte de fonction entraîne une hypo-uricémie rénale ; faisant partie de la grande famille SLC22 de transporteurs d'ions organiques, située dans la bordure en brosse, à la membrane apicale des cellules tubulaires proximales. C'est un échangeur urate/anion, qui permet la réabsorption d'urate de l'urine (*Figure 31*), en échange de la sécrétion de divers anions. Dans le syndrome de l'hyperuricémie rénale familiale, les mutations de ce transporteur induisent une excrétion augmentée de l'acide urique par les reins qui peut entraîner une lithiase rénale à l'acide urique ou même une insuffisance rénale aiguë après un effort physique. L'efficacité de ce transporteur est influencée par des médicaments qui utilisent le même transporteur et explique l'effet hyperuricémique du pyrazinamide, de l'acide nicotinique, du lactate et d'autres. Par le même biais, les médicaments uricosuriques comme le probénécide, le benzbromarone et le losartan augmentent l'excrétion de l'acide par son action inhibitrice sur ce transporteur. [17] [28] [113]

GLUT9 : Appartenant à la famille des transporteurs de glucose. Le passage vers le sang à la partie basolatérale des cellules du tubule proximal est presque exclusivement réalisé par glucose transporter-9 (GLUT-9) (*Figure 31*), codé par le gène SLC2A9 (dont la perte de fonction entraîne une hypo-uricémie). Il joue un rôle essentiel dans la régulation de l'homéostasie de l'urate. Le transporteur GLUT-9 était auparavant connu pour transporter des hexoses, intervenant dans la réabsorption tubulaire proximale du fructose et du glucose. Cependant, plusieurs études ont démontré qu'il était un très efficace transporteur d'urate. [87] [28]

BCRP (ABCG2) : l'ABCG-2 code pour un membre de l'ATP binding cassette subfamily qui était surtout connu pour intervenir dans la résistance de certains médicaments, notamment anticancéreux. Son expression est faible dans le rein, forte dans l'intestin grêle modulant ainsi l'élimination intestinale de l'acide urique. Son dysfonctionnement conduit à une absence de sécrétion intestinale de l'acide urique, une hyperuricémie (et/ou une goutte plus précoce) et une augmentation fractionnelle de l'urate. [87] [28]

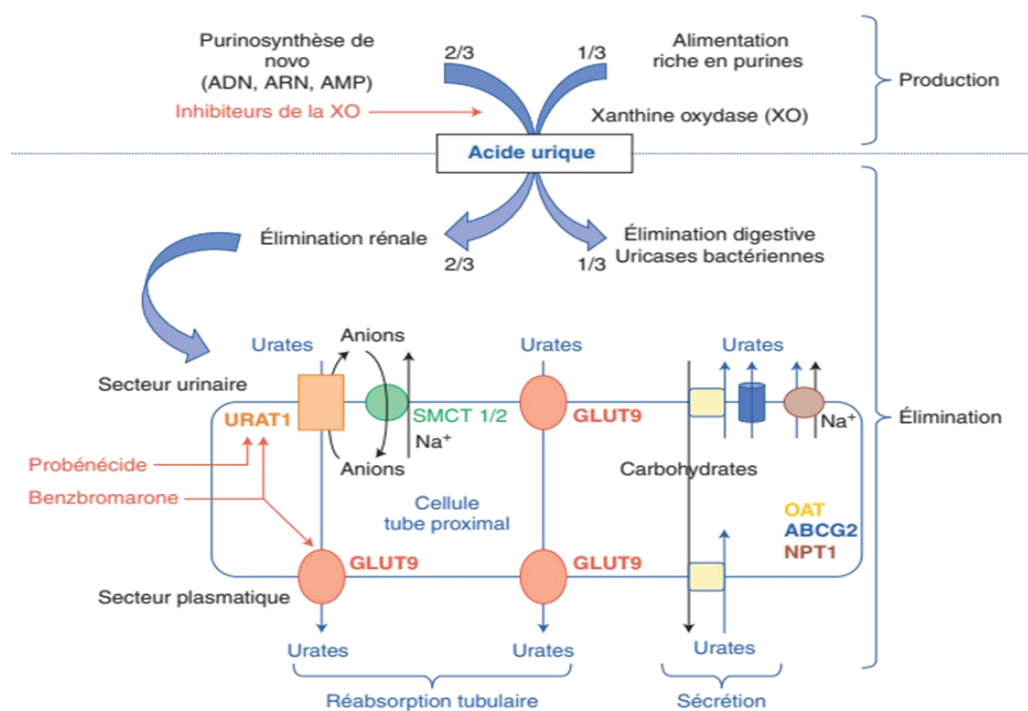


Figure 31 : Production et élimination de l'acide urique

VIII.1.2. Âge

La goutte se présente comme la principale maladie articulaire inflammatoire chez les hommes de plus de 40 ans. L'augmentation de la prévalence de la goutte avec l'âge est due à la lenteur de la cristallisation des cristaux d'urate monosodique (augmentation d'environ 200 mg/jour, soit environ 72 g/an, ou encore 1 kg tous les 15 ans) c'est pourquoi il faut un certain temps et à partir d'un certain âge pour passer de l'hyperuricémie asymptomatique à la maladie goutteuse. Selon les données de la NHANES de 1996, la prévalence de la goutte était de 1,8/1000 entre 18 et 44 ans, de 22,4 /1000 entre 45 et 64 ans, et de 30,8/1000 chez la population de 65 ans et plus. [101] [28]

L'effet de l'âge, observé chez les deux sexes, est particulièrement marqué chez les femmes, qui développent la goutte plus tardivement après la ménopause en raison de l'effet uricosurique des œstrogènes [44] [114]. Outre la prolongation de l'hyperuricémie, cette augmentation de la prévalence et de l'incidence de la goutte avec l'âge a des causes multiples, comprenant une prévalence plus élevée de maladies liées à l'âge telles que l'hypertension artérielle et le diabète, ainsi qu'une exposition accrue aux traitements "hyperuricémiants", notamment les diurétiques.[106]

VIII.1.3. Sexe

La goutte est plus fréquente chez l'homme avec un ratio homme/femme de 4 : 1 avant 65 ans et de 3 : 1 après 65 ans [106]. Cependant, l'incidence de la goutte chez les femmes a doublé au cours des 20 dernières années et la goutte apparaît dix ans plus tard que chez les hommes, sauf en cas de ménopause précoce (avant 45 ans). Cette incidence accrue chez les femmes s'explique par le vieillissement et la carence en œstrogènes, l'obésité, la prévalence accrue de la résistance à l'insuline dans la population ménopausée, la consommation d'alcool, l'hypertension et l'utilisation de diurétiques. [101] [106]

VIII.1.4. Facteurs socio-économiques

Plusieurs études européennes ont rapporté que les résidents des zones rurales avaient un risque plus faible de goutte que les résidents urbains. Une étude récente utilisant le CPRD a révélé la prévalence la plus élevée de la goutte au pays de Galles et dans le nord-est de l'Angleterre, toutes deux étant des régions moins favorisées. [48] [106]

VIII.1.5. Ethnie

Le risque d'hyperuricémie et/ou de goutte présente des variations au sein des populations, influencé par des facteurs de race et d'ethnie. Les résultats des études comparatives entre les Afro-Américains et les Caucasiens indiquent un risque plus élevé de développer la goutte chez les Afro-Américains que chez les Caucasiens, une tendance attribuée en partie à une prévalence accrue de l'hypertension au sein de cette population. Cette observation est également valable pour les Maoris, les Hmongs et les Philippins, qui affichent un risque élevé d'hyperuricémie et/ou de goutte, probablement dû à une prévalence élevée de l'obésité, du diabète et de l'hypertension. [106] [115]

VIII.2. Facteurs de risque modifiables

VIII.2.1. Hyperuricémie

L'hyperuricémie correspond à un défaut d'élimination de l'acide urique par les reins et/ou les intestins ; ou à un apport excessif, soit endogène et/ou exogène, ou le plus souvent les deux mécanismes. Lorsque l'acide urique sérique dépasse le seuil de 420 $\mu\text{mol/L}$ (70 mg/L) pour les hommes et de 360 $\mu\text{mol/L}$ (60 mg/L) pour les femmes, un risque de goutte apparaît. Cependant, même si la concentration sérique d'acide urique est considérée comme un facteur de risque majeur de développement de la goutte, seuls 10 % des sujets atteints d'hyperuricémie développeront la goutte [17]. Par conséquent, lorsque le taux initial d'acide urique dans le sang atteint 60 mg/L, le risque de goutte apparaît et augmente à mesure que le taux d'acide urique

dans le sang augmente. L'étude, Normative Age Study, a suivi 2046 hommes vétérans âgés de 21 à 81 ans pendant 15 ans et a découvert 84 nouveaux cas de crises de goutte aiguës [116]. L'incidence cumulée de la goutte sur cinq ans augmentait avec l'augmentation de l'uricémie (*Figure 33*). Dans la Framingham Heart Study, le risque de goutte augmentait avec l'augmentation de l'uricémie chez les hommes et les femmes (*Figure 32*) [117]. Dans les deux études, l'incidence de la goutte augmentait de façon exponentielle avec l'augmentation du taux sérique d'acide urique (SUA). [116] [117]

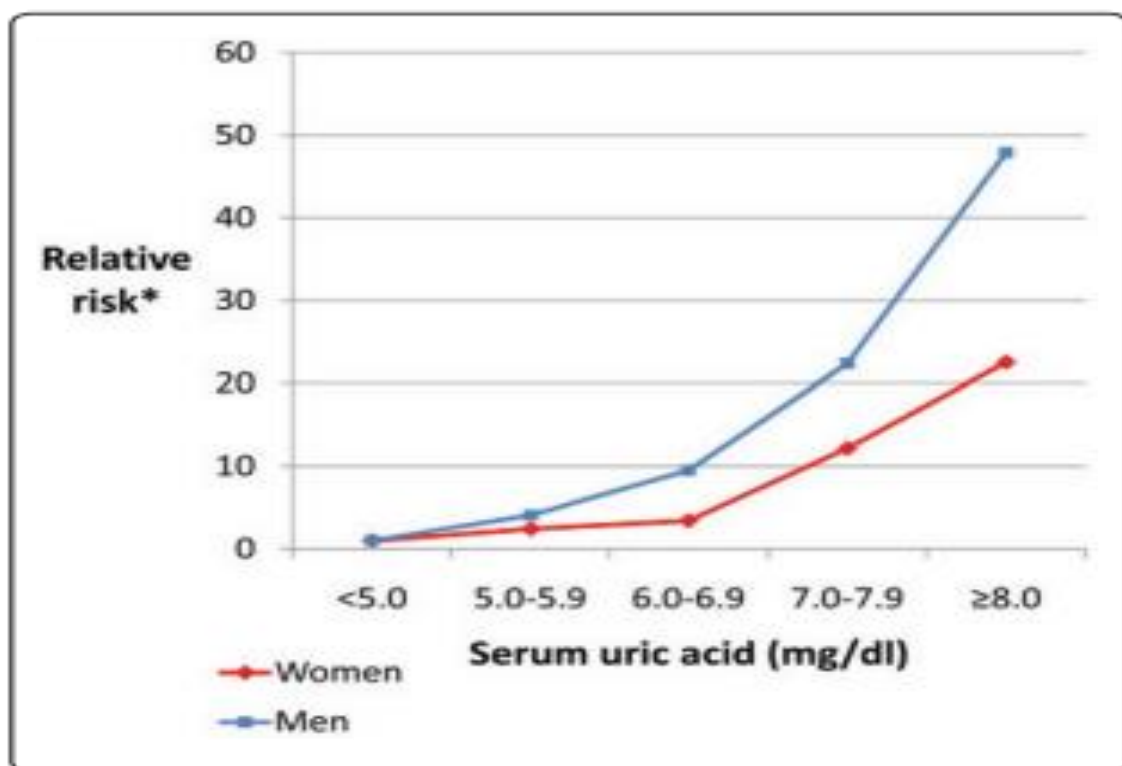


Figure 32 : Risque de développer la goutte en fonction du taux d'acide urique sérique. Risque relatif de développer la goutte en fonction du taux d'acide urique sérique chez les hommes et les femmes dans l'étude Framingham Heart

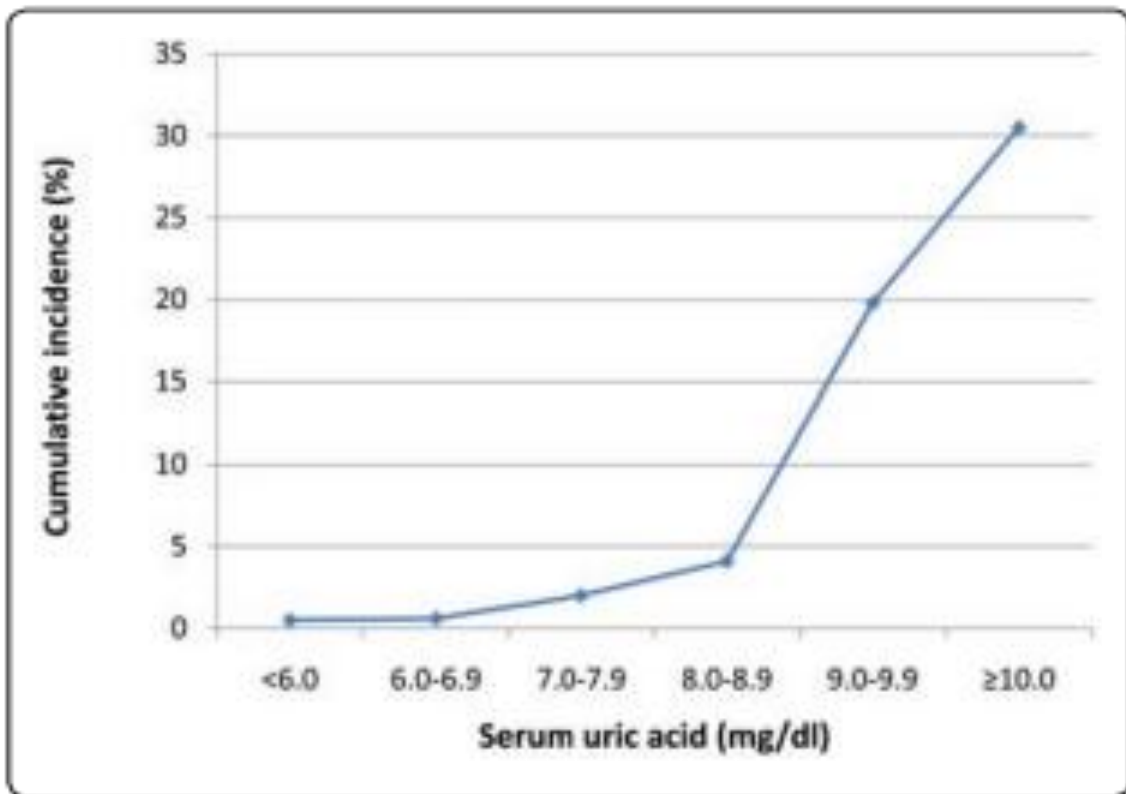


Figure 33 : Incidence de la goutte en fonction du taux d'acide urique sérique. Incidences cumulatives de la goutte sur cinq ans en fonction du taux d'acide urique sérique chez les hommes dans l'étude Normative Age Study

VIII.2.2. Alimentation

L'association entre alimentation et goutte est connue depuis longtemps. Au Ve siècle av. J.-C., Hippocrate attribuait la goutte à une consommation excessive de nourriture et de vin. L'acide urique est le produit final du métabolisme des purines. Environ un tiers de la charge quotidienne de purine chez l'homme provient de l'alimentation, tandis que les deux tiers sont générés de manière endogène [118]. Un régime riche en purines augmente les substrats exogènes pour le métabolisme des purines [87]. Ce lien goutte - alimentation riche en purines a été confirmé dans la Health Professionals Follow-up Study (HPFS), une étude de 12 ans portant sur 51 529 hommes âgés de 40 à 75 ans aux États-Unis. Durant cette période, 757 nouveaux cas de goutte ont été enregistrés. Les résultats ont montré que les hommes du quintile le plus élevé de consommation de viande présentaient un risque relatif (RR) de 1,41 de goutte, tandis que les hommes du quintile le plus élevé de consommation de poisson et de fruits de mer présentaient un risque de goutte plus élevé que les hommes du quintile inférieur.

Chez les hommes, le risque relatif (RR) de développer la goutte était de 1,5. [117] (Figure 34) Il est important de noter qu'il y a un risque moindre de développer de goutte lors de la prise de purines d'origine végétale, alors qu'un régime riche en purines d'origine animale augmente jusqu'à cinq fois le risque de crise de goutte chez les patients atteints de goutte. Il s'avère que le risque de développer la goutte diminuait avec la consommation des produits laitiers allégés (RR = 0,58) et augmentait avec les produits laitiers entiers (RR=1). [87]

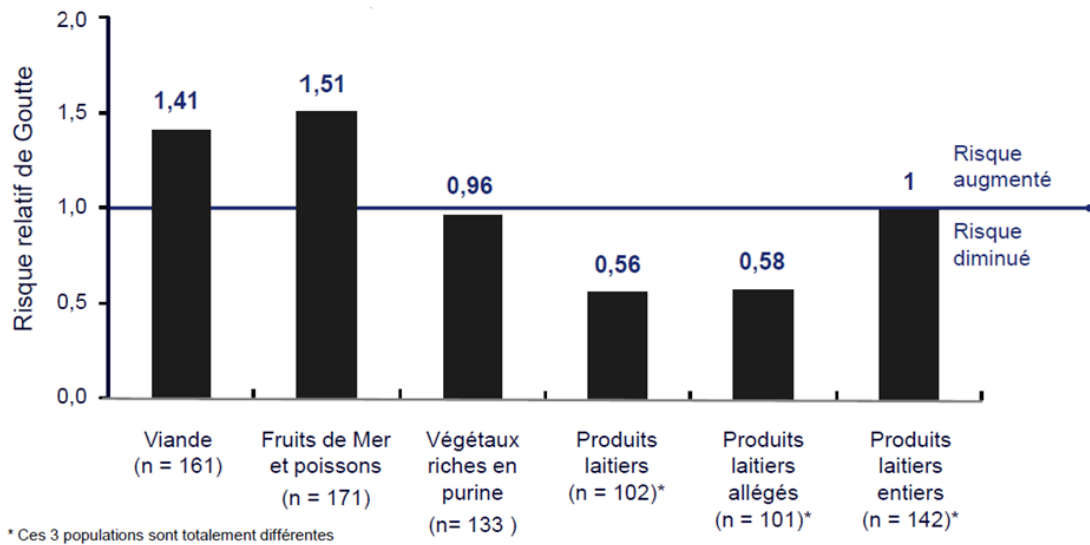


Figure 34 - Risque relatif de goutte dans le quintile d'apport le plus élevé d'aliments riches en purines et de produits laitiers, comparé avec le quintile d'apport le plus bas. P.Dequiedt, Pr et J-P.Ortiz, Dr. l'hyperuricémie du sujet âgé. Médipole-Cabestany. 2011

VIII.2.3. Alcool et sodas

Une consommation excessive d'alcool, en particulier de bière (y compris sans alcool) qui contient de la guanosine, est un facteur de risque important pour le développement de la goutte et/ou d'accès gouteux [118] [119]. En 1876, Alfred Garrod écrivait : "De toutes les causes qui disposent à contracter la goutte, l'usage des boissons fermentées est, sans contredit, la plus puissante; c'est là, peut-être, une des vérités les mieux établies en médecine, et l'on est en droit de se demander si l'homme privé de ces boissons eût jamais connu la goutte" [120]. L'alcool contribue à l'hyperuricémie de plusieurs manières, en réduisant l'excrétion d'urate par les reins via l'acidose lactique ; en augmentant la production d'urate par la dégradation de l'ATP (Adénosine-Triphosphate) nécessaire à son métabolisme et en inhibant l'efficacité des médicaments utilisés pour le traitement de l'hyperuricémie.[117]

D'après l'étude HPFS une relation dose-dépendante a été observée entre la consommation d'alcool et la survenue de la goutte avec un risque relatif (RR) de 1.17 par augmentation de 10 grammes/jour de la consommation d'alcool. Parmi les types de boissons alcoolisées, la bière arrive en première position en accusant un RR de 2,51 suivie par les spiritueux avec un RR de 1,60, alors que le vin ne présente pratiquement aucun risque avec un RR de 1,04. [117]

Dans la cohorte de Framingham, il a été démontré que la prise d'alcool était liée à un risque de gouttes 2 fois plus élevé chez les hommes et 3 fois plus élevé chez les femmes, comparées aux personnes abstinentes [119]. Pour les sodas et les boissons aux fruits, riches en fructose (supérieur à 2 prises de soda sucré par jour) le risque relatif (RR) de contracter la goutte équivaut à 1,85, en revanche les boissons gazeuses diététiques n'engendrent aucun risque de la développer. [117]

VIII.2.4. Syndrome métabolique

Le syndrome métabolique (SM) ne se définit pas comme une maladie, la dernière définition proposée par la Fédération Internationale du Diabète met l'accent sur la mesure du tour de taille comme facteur central et au moins 2 des facteurs figurant dans le tableau suivant : [121]

Tableau 11 : Définition du syndrome métabolique selon la FDI

Critères	Valeurs
Tour de taille (*) spécifique selon ethnicité	Europoids : Hommes : ≥ 94 cm – Femmes : ≥ 80 cm South Asian : ≥ 90 cm – Femmes : ≥ 80 cm Chinese : ≥ 90 cm – Femmes : ≥ 80 cm Japanese : ≥ 85 cm – Femmes : ≥ 90 cm
Triglycérides élevés	≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L) Traitement spécifique pour ce trouble lipidique
Faible taux de cholestérol HDL	Chez les hommes < 40 mg/dL (1,03 mmol/L) Chez les femmes < 50 mg/dL (1,29 mmol/L) Traitement spécifique pour ce trouble lipidique
Hypertension artérielle	Pression artérielle systolique ≥ 130 mm Hg Pression artérielle diastolique ≥ 85 mm Hg Traitement de l'hypertension artérielle précédemment diagnostiquée.
Taux élevé de glycémie veineuse	Glycémie à jeun ≥ 100 mg/dL (5,6 mmol/L) Diabète de type 2 précédemment diagnostiqué Si supérieur à 5,6 mmol/L ou 100 mg/dL, un test oral de tolérance au glucose est fortement recommandé, mais n'est pas nécessaire pour définir la présence du syndrome.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ IMC > 30 kg/m² : obésité centrale (*) ▪ En pratique clinique : tolérance au glucose altérée acceptable ▪ Pour la prévalence du syndrome métabolique : glycémie à jeun et diabète diagnostiqué ▪ Les prévalences incluant la glycémie à 2h sont acceptables 	

Le syndrome métabolique est un ensemble d'anomalies physiologiques et anthropométriques caractérisées par un niveau de glucose anormalement élevé, une obésité, une hypertension, une élévation des triglycérides et un faible taux de lipoprotéines de haute densité (HDL-c) [122] [123]. Ces anomalies sont également caractéristiques des personnes présentant une hyperinsulinémie et une hyperuricémie [124] [125]. Le syndrome métabolique est un facteur majeur contribuant au développement du diabète de type 2 et d'autres conditions similaires à celles associées à la goutte et à l'hyperuricémie, notamment le stress oxydatif, la néphropathie légère, le dysfonctionnement endothélial et l'inflammation chronique. [126] [127] [128]

Outre les liens de causalité bien connus entre l'hyperuricémie menant à la goutte et le syndrome métabolique menant au diabète, l'hyperuricémie et le syndrome métabolique sont tous deux associés à l'hyperinsulinémie. L'étude, réalisée, a montré que les patients atteints à la fois de la goutte et du diabète de type 2 présentent un effet d'interdépendance mutuelle sur des incidences plus élevées. [129]

La prévalence du syndrome métabolique augmente en particulier dans les pays développés, principalement en raison de l'augmentation de l'obésité et de la sédentarité. Il était de 62,8% chez les personnes atteintes de goutte, contre 25,4% chez celles n'en ayant pas (facteur de risque ajusté = 3,05). [130] [131]

Le syndrome métabolique reste néanmoins moins fréquent en France qu'aux États-Unis ou dans le reste de l'Europe. [132]

VIII.2.4.1. Obésité

L'obésité a été de longue date associée à la goutte, et cette association a été confirmée par l'étude prospective sur 12 ans de la Health Professionals Follow-up Study (HPFS). Le risque de goutte augmentait avec l'IMC, le poids corporel et le rapport tour de hanche/tour de taille. Chez les hommes dont l'IMC dépassait 35 kg/m², le risque relatif (RR) de goutte était 3 fois (2,97) plus élevé que chez les hommes de poids normal. (*Figure 36*). [133] [134] [135]

En France, selon l'enquête ObEpi- Roche de 2012 (*Figure 35*), le surpoids ($25 \leq \text{IMC} < 30$ kg/m²) et l'obésité ($\text{IMC} \geq 30$ kg/m²) ont touché respectivement 32,3% et 15% des Français adultes de 18 ans.

La fréquence de l'obésité chez les goutteux est également élevée, avec une estimation de 28,7 %, dans l'étude française prospective transversale GOSPEL, de 39% dans l'étude observationnelle française CACTUS et de 53% dans la cohorte américaine NHANES 2007-2008. [87] [136]

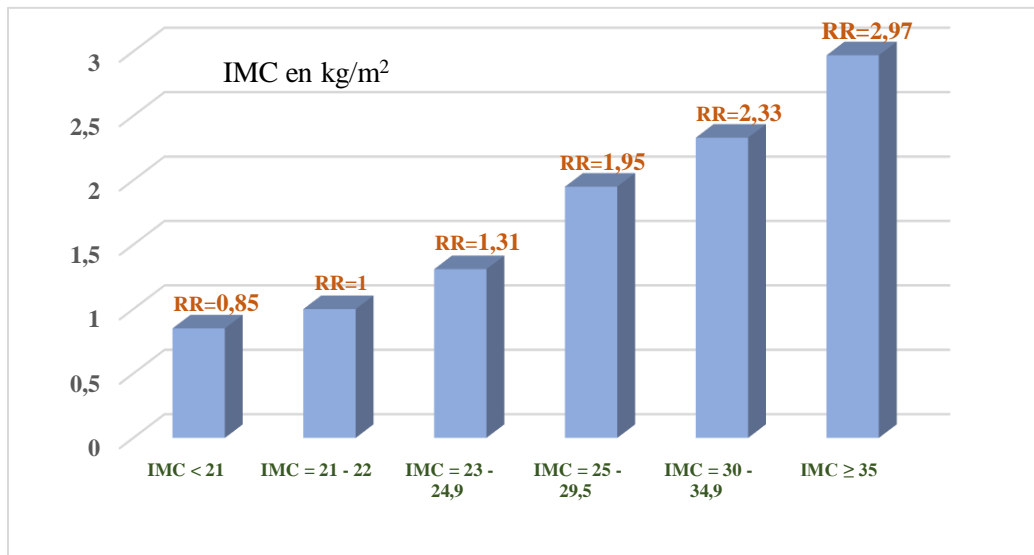


Figure 36 : Relation et Risque Relatif de goutte

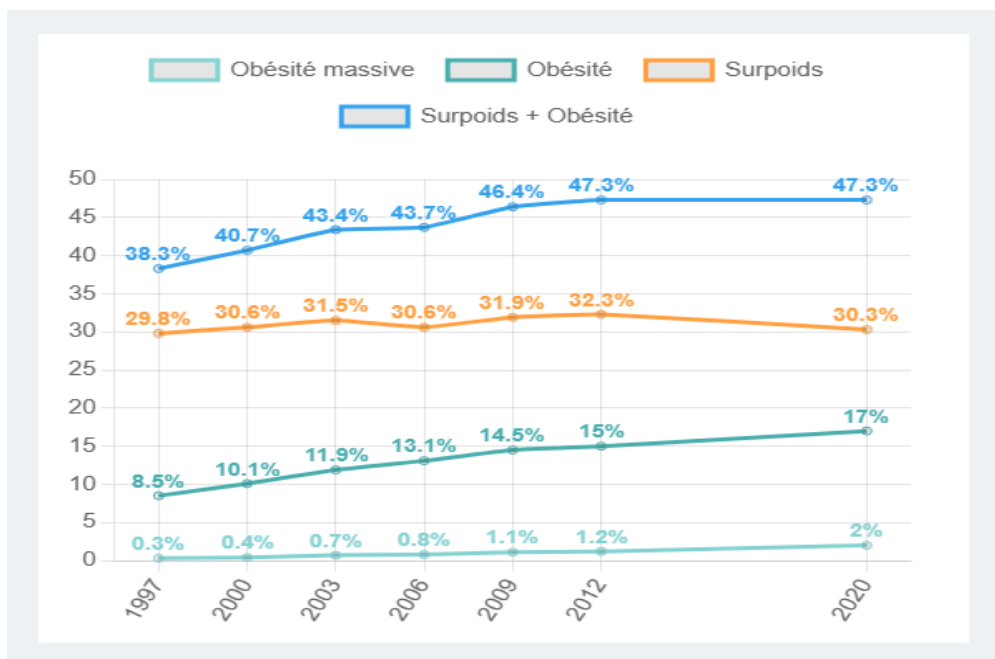


Figure 35 : Évolution de la prévalence de l'obésité. <https://liguecontrelobesite.org/enquete-epidemiologique-nationale-sur-le-surpoids-et-lobesite/>

VIII.2.4.2. Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) est une comorbidité fréquente chez les patients atteints de goutte ou d'hyperuricémie asymptomatique [137]. L'association entre l'hypertension et la goutte/l'hyperuricémie est bien établie, même si le lien de causalité reste discuté[42] [136]. On estime que 74 % des sujets atteints de goutte et 47 % hyperuricémiques sans antécédents de goutte sont hypertendus selon la National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008 (NHANES) menée auprès d'un échantillon de la population aux États-Unis.[42] [138]

La prévalence de l'HTA est aussi plus élevée chez les sujets ayant une hyperuricémie associée au surpoids et à l'obésité, autres facteurs de risque de l'HTA. L'étude NHANES 1999-2012, a montré que la prévalence globale de l'HTA parmi les adultes ayant à la fois une hyperuricémie et un surpoids ou une obésité était de 50,2 % contre 30,6 % chez les sujets présentant une hyperuricémie isolée ou uniquement un surpoids ou une obésité. [136] [139]

Une méta-analyse de 18 études prospectives a montré que l'hyperuricémie était associée à un risque accru d'hypertension artérielle (HTA), une augmentation du risque relatif a été constatée (RR = 1,41) et pour chaque augmentation de 1 mg (60 µmol/l) de l'uricémie, le risque de développer une HTA augmentait de 13 %. L'hyperuricémie peut donc être considérée comme un facteur prédictif fiable et indépendant de l'HTA. [42] [140]

VIII.2.4.3. Hyperglycémie

Le syndrome métabolique est un ensemble de symptômes parmi lesquels on trouve l'obésité, l'hypertension ou la résistance à l'insuline d'où le lien entre ce syndrome et le diabète [122]. Le syndrome métabolique est considéré comme un contributeur majeur, dans le développement du diabète de type 2 (DT2) [136]. L'hyperuricémie est un facteur de risque du diabète de type 2, mais l'association causale entre les deux est controversée ; en précédant l'insulinorésistance qui est une caractéristique du diabète, l'hyperuricémie peut provoquer le dysfonctionnement endothélial et une inhibition de l'oxyde nitrique, ce qui entraîne une hyperinsulinémie ultérieure. Cependant, l'hyperinsulinémie pourrait diminuer l'élimination rénale de l'acide urique dans les tubules proximaux, entraînant ainsi une augmentation de l'hyperuricémie.[122]

Plusieurs études prospectives ont montré une association entre uricémie et risque de DT2. Selon les données de l'enquête NHANES 2007-2008, 26 % des participants atteints de goutte avaient du diabète. Il a été aussi rapporté que la goutte constitue un facteur de risque dépendant pour le DT2, en particulier chez les femmes, avec un risque relatif ajusté de 1,17 (IC à 95 %, 1,10 à

1,24) chez les hommes et de 1,47 (IC à 95 %, 1,37 à 1,57) chez les femmes souffrant de goutte. [42]

VIII.2.4.4. Dyslipidémie

La dyslipidémie se définit comme une baisse des taux de lipoprotéines de haute densité (HDL) et une augmentation du taux de lipoprotéines de basse densité (LDL) et des triglycérides (TG). Une étude effectuée en Corée a évalué l'association entre la dyslipidémie et la goutte chez des patients âgés de ≥ 40 ans dont certains étaient atteints de goutte et d'autres sains.

De nombreuses covariables y ont été associées lors de la prise de statines, telles que la pression artérielle systolique et diastolique, la glycémie à jeun, le cholestérol total, l'obésité, l'indice de comorbidité de Charlson, la consommation d'alcool et le tabagisme. On a alors constaté que les patients goutteux présentaient des antécédents de dyslipidémie significativement plus élevés que ceux sans goutte (33,1 % contre 24,0 %, $p < 0,001$).

De ce fait, cette étude a mis en avant un lien entre la goutte et la dyslipidémie, à travers des résultats qui attestent de l'effet nocif du trouble lipidique sur l'arthrite inflammatoire et cela en tenant compte de l'âge, du sexe du revenu et de la région de résidence. [141]

VIII.2.5. Insuffisance rénale chronique

L'hyperuricémie peut entraîner une altération de la fonction rénale, contribuant ainsi au développement et potentiellement à la progression de l'insuffisance rénale, comme l'indiquent une vingtaine d'études observationnelles, qu'il y ait ou non un diabète [87]. Selon l'enquête NHANES 2007-2008, 70 % des personnes atteintes de goutte présentent un taux de filtration glomérulaire estimé (TFGe) inférieur à 60 mL/min/1,73 m², indiquant une Maladie Rénale Chronique (MRC) de stade ≥ 3 , et environ 20 % présentent un TFGe inférieur à 30 mL/min/1,73 m², correspondant à une MRC de stade ≥ 4 [43] [138] [142]. La MRC a été identifiée comme un facteur de risque de la goutte, avec un hazard ratio (HR) de 1,88 (IC 95 %, 1,13-3,13) chez les hommes et un HR de 2,31 (IC 95 %, 1,25-4,24) chez les femmes. [143]

D'autres études ont examiné l'association entre l'acide urique et la maladie rénale préexistante ou progressive. Une étude majeure portant sur 177 570 patients dans la cohorte du US Renal Data System (USRDS) sur 25 ans a montré que les individus du quartile supérieur pour l'uricémie présentaient un hazard ratio (HR) de 2,14 pour une MRC [144]. Des données prospectives sur des sujets sains normotendus ont révélé que chaque augmentation de 1 mg/dL

de l'uricémie était associée à une augmentation de 28 % du risque de diminution du débit de filtration glomérulaire sur 5 ans (HR : 1,28 ; 1,1–1,5). [145]

Cependant, certaines études épidémiologiques n'ont pas démontré d'association significative entre l'hyperuricémie et la progression de l'insuffisance rénale. Il a été observé que la dégradation de la fonction rénale était liée à la fois à une hyperuricémie et à une hypo-uricémie dans une population saine. [146]

Inversement, l'étude Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) portant sur 12 886 hommes, dont 722 présentaient une goutte, a révélé que l'insuffisance rénale chronique (IRC) était liée à une augmentation de 60 % du risque de goutte (HR : 1,6 ; 1,60-1,61) [147]. Ces conclusions ont été corroborées par les données des cohortes HPFS, CPRD, German Chronic Kidney Disease (GCKD) et de la cohorte NHANES 2007-2010. [145]

Certaines néphropathies, en particulier héréditaires, évoluant lentement et à prédominance tubulaire, peuvent entraîner une hyperuricémie et la goutte, notamment la néphropathie hyperuricémique juvénile familiale, la maladie kystique de la médullaire rénale, la néphropathie saturnine, la polykystose rénale et la maladie de Cacci et Ricchi. Il existe trois types d'atteintes rénales induites par l'acide urique : la néphropathie uratique aiguë, la néphrolithiase urique et la néphropathie urique chronique. [36]

IX. Manifestation rénale et cardiaque de l'hyperuricémie

IX.1. Arthropathie uratique :

Les dépôts d'urate de sodium ont lieu au niveau des épiphyses, produisant des tuméfactions, ainsi qu'un raidissement des articulations auquel se joignent des douleurs à la mobilisation. La plupart du temps, les articulations du gros orteil ainsi que des mains sont celles qui sont le plus touchées. La non-prise en charge de l'arthropathie goutteuse peut rapidement devenir problématique, en exposant éventuellement le patient à des destructions articulaires.

IX.2. Les manifestations rénales

IX.2.1. Les lithiases uriques

L'hyperuricémie est un facteur majeur de risque de **lithiase urique, un problème urologique fréquent. Cette affection se caractérise par la formation de calculs d'acide urique dans les voies urinaires, Notons qu'il s'agit ici de l'acide urique et non de l'urate de sodium.** Elle représente une complication de la goutte mais il est également possible de l'observer en l'absence de goutte. Ces calculs sont responsables de **crises de coliques néphrétiques douloureuses et invalidantes.** Contrairement à d'autres types de calculs rénaux, les calculs d'acide urique ne sont généralement pas associés à des infections urinaires ni à une stase urinaire (accumulation d'urine dans les reins). En France, ces calculs se classent au troisième rang des calculs rénaux en termes de fréquence, touchant plus souvent les hommes que les femmes et devenant plus prévalent avec l'âge. La lithiase urique est radio transparente et le diagnostic se fait donc par échographie. Ce sont les fameux calculs dits « transparents » c'est à dire qu'ils ne sont pas visibles sur une radiographie standard. Ils sont cependant parfaitement visibles en échographie ou mieux au scanner.

La physiopathologie de la lithiase urique fait recours à trois agents essentiels : [148]

- **L'abaissement du pH urinaire, facteur prépondérant ;**
- **L'hyperuricurie (quantité importante d'acide urique dans les urines) ;**
- **Diurèse insuffisante.**

IX.2.2. Néphropathie urique

Dans les urines, le pH peut être acide (inférieur à 6), ce qui, en cas d'hyperuricurie, permet la formation de lithiases, faites d'acide urique qui cristallise très vite, pouvant donner des crises de colique néphrétique en aigu (mentionné précédemment), et de néphropathie urique potentielle en cas de chronicisation.

La néphropathie urique est devenue rare en France. Elle résulte de dépôts d'urates dans la médulla rénale. Elle associe une protéinurie, une leucocyturie avec absence d'hématurie et elle est souvent liée à une hypertension artérielle. Elle est source d'insuffisance rénale chronique (IRC), aggravée par les AINS le cas échéant. Cela requiert alors une prise en charge accélérée par antigoutteux avant l'installation de l'insuffisance rénale. [148] [149]

IX.3. Complications cardiovasculaires

Au fil du temps et au cours de diverses études épidémiologiques, **l'hyperuricémie a été fortement et indéniablement associée aux maladies cardiovasculaires** avec un risque relatif de mort coronarienne en cas d'hyperuricémie augmentée de 1,7 dans la cohorte NHANES⁶, de 1,62 dans une cohorte de 49 413 cheminots japonais, de 4,77 dans une population finnoise de 1 423 hommes.[150]

D'autres études prospectives randomisées sont souhaitables pour déterminer définitivement si l'hyperuricémie joue un rôle causal dans l'apparition des maladies cardiovasculaires. L'hyperuricémie n'est donc pas encore considérée comme un facteur de risque cardiovasculaires par les sociétés savantes d'endocrinologie et de cardiologie.

IX.3.1. Hypertension artérielle

L'hyperuricémie peut être envisagée comme un facteur prédictif indépendant de l'hypertension artérielle (HTA). En effet, environ dix études prospectives de cohortes impliquant plus de 50000 patients ont laissé voir que la présence d'une hyperuricémie à l'inclusion des patients accroît le risque de voir apparaître une HTA, même après avoir pris en considération l'ensemble des facteurs de risque d'HTA. De plus, une méta-analyse récente de ces études, a montré que chaque augmentation de l'uricémie initiale de 10 mg/l (60 mmol/l) engendre un risque relatif ajusté de 1,13 (IC 95% : 1,06–1,20) au cours d'un suivi qui allait de 4 à 21 ans. [151]

IX.3.2. Insuffisance cardiaque

Depuis bientôt dix ans, plusieurs études ont laissé entendre que l'hyperuricémie occupait la place de marqueur pronostique dans la survenue de l'insuffisance cardiaque chronique. La présence des traitements diurétiques joue un rôle majeur dans l'augmentation de l'uricémie chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. Néanmoins, les taux parfois très élevés

⁶ National Health and Nutrition Examination Survey équivalent en Europe à l'European Health Interview Survey (EHIS) et en France à l'Étude Nationale Nutrition Santé (ENNS)

d'urate de sodium chez ces patients ne s'expliquent pas par la seule présence de diurétiques ou par l'insuffisance rénale. Ces taux illustrent l'importance du stress oxydant dans l'insuffisance cardiaque, et cela peu importe l'étiologie (hypertensive, ischémique, primitive...) puisque dans certaines études, la valeur pronostique d'une augmentation de l'uricémie s'assimile à celles de biomarqueurs reconnus tels le BNP ou la créatininémie. [151]

IX.3.3. Syndrome coronarien aigu

Une étude observationnelle rétrospective menée de janvier 2011 à mars 2022, dont l'objectif était de déterminer la fréquence de l'infarctus du myocarde chez les patients goutteux, en incluant les facteurs associés à son incidence (tabagisme, dyslipidémie...), a montré que le syndrome coronarien aigu était une complication récurrente de la goutte. Dans l'échantillon sur lequel cette étude a été effectuée il a été remarqué que le nombre de patients souffrant d'un IDM était de 22 soit 15,9 % des cas. En analyse bivariée, la présence d'IDM chez les patients était associée à cinq facteurs : l'âge, le tabac, la prise médicamenteuse notamment les antiagrégants plaquettaires et les diurétiques de l'anse, la dyslipidémie et l'uricémie. [150]

En analyse multivariée, le risque de faire un syndrome coronarien aigu chez les patients suivis pour goutte est multiplié par sept en présence de tabagisme et par cinq en cas de dyslipidémie. Le pronostic vital est donc mis en jeu, ce qui requiert une prise en charge appropriée et anticipée de la goutte.

PARTIE II.
PRISE EN CHARGE DE LA GOUTTE ET
TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

I. Prise en charge de la goutte

I.1. Intérêts des recommandations

I.1.1. Recommandation EULAR pour la prise en charge de la goutte

Malgré les progrès récents dans la compréhension de la physiopathologie de l'inflammation uratique et les avancées thérapeutiques de ces dernières années, la goutte reste sous-diagnostiquée et mal soignée [41]. Cette situation a entraîné une revue systématique et une mise à jour des recommandations de 2016. Aussi, cette mise à jour était nécessaire en raison des avancées dans la compréhension de la maladie, des progrès dans le développement de nouveaux médicaments, de l'évolution des meilleures pratiques cliniques et de la prise en charge des besoins des patients afin d'améliorer leur qualité de vie.[152]

À la fin des travaux du comité de l'EULAR, un ensemble de 14 nouvelles recommandations a été élaboré. Les 3 premières recommandations ont été regroupées sous l'ombrelle des « principes directeurs » pour obtenir un ensemble final de 11 nouvelles recommandations (Tableau 12) qui mettent davantage l'accent sur le traitement des crises et la prise en charge à long terme.[152]

Tableau 12 : Principes directeurs et recommandations EULAR 2016

PRINCIPES DIRECTEURS	
A	Tout patient atteint de goutte doit recevoir des informations sur la physiopathologie de la maladie, l'existence de traitements curateurs, des comorbidités associées, et les principes du traitement des crises et du traitement hypouricémiant au long cours qui permet de dissoudre les cristaux déposés lorsque l'uricémie est en dessous de la cible.
B	Tout patient atteint de goutte doit recevoir des informations sur le style de vie : perte de poids si nécessaire, arrêt de l'alcool (en particulier de la bière et des alcools forts) et des sodas sucrés, repas équilibrés en diminuant la consommation de viandes et des crustacés. La diminution de matières grasses devra être encouragée et la pratique régulière d'exercices physiques conseillée.
C	Tout patient atteint de goutte doit avoir des examens cliniques et complémentaires pour éliminer les comorbidités associées et les facteurs de risque cardiovasculaire : insuffisance rénale, maladie coronarienne, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral, artérite des membres inférieurs, obésité, dyslipidémie, hypertension, diabète, intoxication tabagique. La prise en charge doit être globale.
RECOMMANDATIONS	
1	Si la goutte survient chez un patient hypertendu traité par diurétiques de l'anse ou thiazidiques, une substitution du traitement doit être discutée en favorisant le losartan ou les inhibiteurs calciques. En cas de dyslipidémie, il faut favoriser une statine ou le fénofibrate.
2	Le traitement de la crise de goutte doit être débuté le plus précocement possible. Les patients doivent être éduqués pour l'autogestion (automédication) de la crise dès les premiers symptômes de la crise. Le choix du traitement dépend des contre-indications, de l'efficacité antérieure des traitements, du temps de l'initiation thérapeutique après le début de la crise et du nombre d'articulations atteintes.

3	<p>Les traitements possibles des crises sont :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La colchicine (dans les 12 heures suivant le début de la crise) à une dose de charge de 1 mg suivie une heure plus tard de 0,5 mg pour le premier jour ; 2. Les AINS (avec IPP si nécessaire) ; 3. La corticothérapie orale (dose équivalente de 30 à 35 mg de prednisolone pendant 3 à 5 jours) ou en injection intra-articulaire. La colchicine et les AINS ne doivent pas être utilisés en cas d'insuffisance rénale. La colchicine ne doit pas être utilisée avec des inhibiteurs de la P-glycoprotéine ou du cytochrome CYP3A4 comme la cyclosporine et la clarithromycine.
4	<p>En cas de contre-indication à la colchicine, aux AINS et aux corticoïdes (systémiques et intra-articulaires), les bloqueurs de l'interleukine (IL)-1 peuvent être utilisés. L'infection active est une contre-indication aux inhibiteurs de l'IL-1. Le traitement hypouricémiant est adapté pour obtenir l'uricémie cible après un traitement de la crise par inhibition de l'IL-1.</p>
5	<p>La prophylaxie des crises doit être expliquée et discutée avec les patients. Elle est recommandée pendant les 6 premiers mois du traitement hypouricémiant (THU). Le traitement recommandé est la colchicine à 0,5 mg/j, dose qui doit être réduite en cas d'insuffisance rénale. En cas d'insuffisance rénale ou d'un traitement par statine, il faut se méfier de la toxicité neuromusculaire de la colchicine. La coprescription de la colchicine avec des inhibiteurs de la P-glycoprotéine ou du cytochrome CYP3A4 doit être évitée. En cas de contre-indication de la colchicine, les AINS à faible dose peuvent être utilisés en l'absence de contre-indication.</p>
6	<p>Le THU peut être discuté dès la première crise lorsque le diagnostic est certain. Il est indiqué chez des patients avec crises récidivantes, et/ou tophus, et/ou arthropathies uratiques, et/ou lithiases rénales à cristaux d'acide urique. Le THU est indiqué dès la première crise chez des patients jeunes (moins de 40 ans), ou avec une uricémie élevée (supérieure à 80 mg/l ou 480 µmol/l) ou avec des comorbidités (insuffisance rénale, hypertension, maladie coronarienne, insuffisance cardiaque). Tout patient atteint de goutte doit recevoir des informations sur la maladie et être impliqué dans la décision du THU.</p>
7	<p>Sous THU, l'uricémie doit être vérifiée et maintenue inférieure à 60 mg/l (360 µmol/l). Une uricémie cible plus basse (inférieure à 50 mg/l ou 300 µmol/l) est recommandée chez des patients souffrant de goutte sévère (arthropathie, tophus, crises fréquentes) afin de faciliter et d'accélérer la dissolution des tophus. Cette uricémie basse est maintenue jusqu'à la disparition des tophus. Un taux inférieur à 30 mg/l (180 µmol/l) au long cours n'est pas recommandé.</p>
8	<p>Tous les THU doivent être débutés à faible dose puis augmentés progressivement jusqu'à l'obtention de l'uricémie cible. Une uricémie < 60 mg/l (360 µmol/l) doit être maintenu durant toute la vie.</p>

9	Chez les patients avec une fonction rénale normale, l'allopurinol est le THU de première intention en commençant à la dose de 100 mg/j, à augmenter de 100 mg toutes les 2-4 semaines si nécessaire afin d'obtenir l'uricémie cible. Si l'uricémie cible ne peut pas être atteinte avec les doses appropriées de l'allopurinol, on peut utiliser le fébuxostat, un uricosurique ou une combinaison allopurinol- uricosurique. Le fébuxostat et l'uricosurique doivent être utilisés en cas d'intolérance à l'allopurinol.
10	Chez les patients avec insuffisance rénale, la dose maximale de l'allopurinol doit être adaptée à la clairance de la créatinine. Si l'uricémie cible n'est pas atteinte avec la dose maximale autorisée, le fébuxostat ou la benzbromarone peuvent être utilisés sauf chez les patients avec DFG < 30 ml/min.
11	Chez les patients atteints de goutte confirmée par la présence de cristaux d'urate, les gouttes sévères tophacées avec mauvaise qualité de vie et chez qui l'uricémie cible ne peut pas être atteinte avec aucun des THU classiques à la dose maximale autorisée, la pégloticase est indiquée.

I.1.2. Recommandations de la Société Française de Rhumatologie (SFR) pour la prise en charge de la goutte

De la même façon que l'European Alliance of Associations for Rheumatology, la SFR, en prenant en compte les nouvelles données depuis les recommandations de l'EULAR 2016 et les spécificités françaises a développé des recommandations du diagnostic pour le traitement hypo-uricémiant de la goutte. Une série de trois principes généraux et cinq recommandations a été élaborée (Tableau 13). Ces recommandations portent sur l'importance d'informer et d'éduquer le patient, sur la prévention des récurrences de crises, sur le choix du médicament hypo-uricémiant pour le traitement des crises et le traitement au long cours.[153]

Tableau 13 : Recommandation de la SFR 2020

PRINCIPES GÉNÉRAUX	
A	L'information et l'éducation du patient sont essentielles, au succès du traitement de fond de la goutte
B	Le patient goutteux doit savoir que les crises de goutte sont l'expression de dépôts chroniques de cristaux d'urate. Le but du traitement est l'abaissement permanent de l'uricémie afin d'obtenir la dissolution de ces dépôts, la disparition des signes cliniques et la prévention des complications chroniques de la goutte.
C	Il faut que le médecin prenne le temps d'informer le patient sur : <ol style="list-style-type: none"> 1. L'importance d'obtenir une valeur cible d'uricémie qui permette la dissolution des cristaux 2. L'importance de l'adhésion au long cours au traitement hypouricémiant 3. Le risque de crises de goutte à l'instauration des médicaments hypouricémiant 4. Le risque cardiovasculaire, métabolique et rénal associé à la goutte 5. Les adaptations nécessaires du mode de la vie (éviter alcools et sodas sucrés, encourager l'activité physique et la réduction pondérale)
RECOMMANDATION SPÉCIFIQUE	
1	Un traitement hypouricémiant permanent est indiqué dès que le diagnostic de goutte est retenu
2	L'uricémie doit être abaissée à moins de 360 $\mu\text{mol/L}$ (60 mg/L) et si possible à moins de 300 $\mu\text{mol/L}$ (50 mg/L), chez tous les goutteux. Une fois la cible atteinte, le traitement doit être maintenu, et l'uricémie doit être contrôlée une à deux fois par an
3	Choix du médicament hypouricémiant à l'initiation du traitement : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lorsque le débit de filtration glomérulaire (DFGe) est supérieur à 60 ml/min/1,73m², le traitement de première ligne est l'allopurinol. La dose initiale d'allopurinol est de 50 à 100 mg/j, à augmenter par palier de 50 à 100 mg toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à atteindre l'uricémie-cible. ▪ Lorsque le DFGe est de 30 à 60 ml/min/1,73m², il faut utiliser l'allopurinol avec prudence et considérer un traitement alternatif avec le fébuxostat. ▪ Lorsque le DFGe est inférieur à 30 ml/min/1,76m², il faut éviter l'allopurinol et préférer le fébuxostat. ▪ Le fébuxostat est à prescrire avec prudence chez les personnes ayant des maladies cardiovasculaires sévères.
4	Prévention des crises de goutte induites par l'initiation du traitement hypouricémiant : Il faut prévenir les crises dès l'instauration du traitement hypouricémiant en associant à la prescription initiale, en l'absence de contre-indication, de 0,5 ou 1 mg par jour de colchicine pendant au moins 6 mois et en augmentant progressivement des doses d'hypouricémiant.
5	Comorbidités de la goutte : Les maladies et facteurs de risques cardiovasculaires, le syndrome métabolique et l'insuffisance rénale doivent être dépistés et pris en charge.

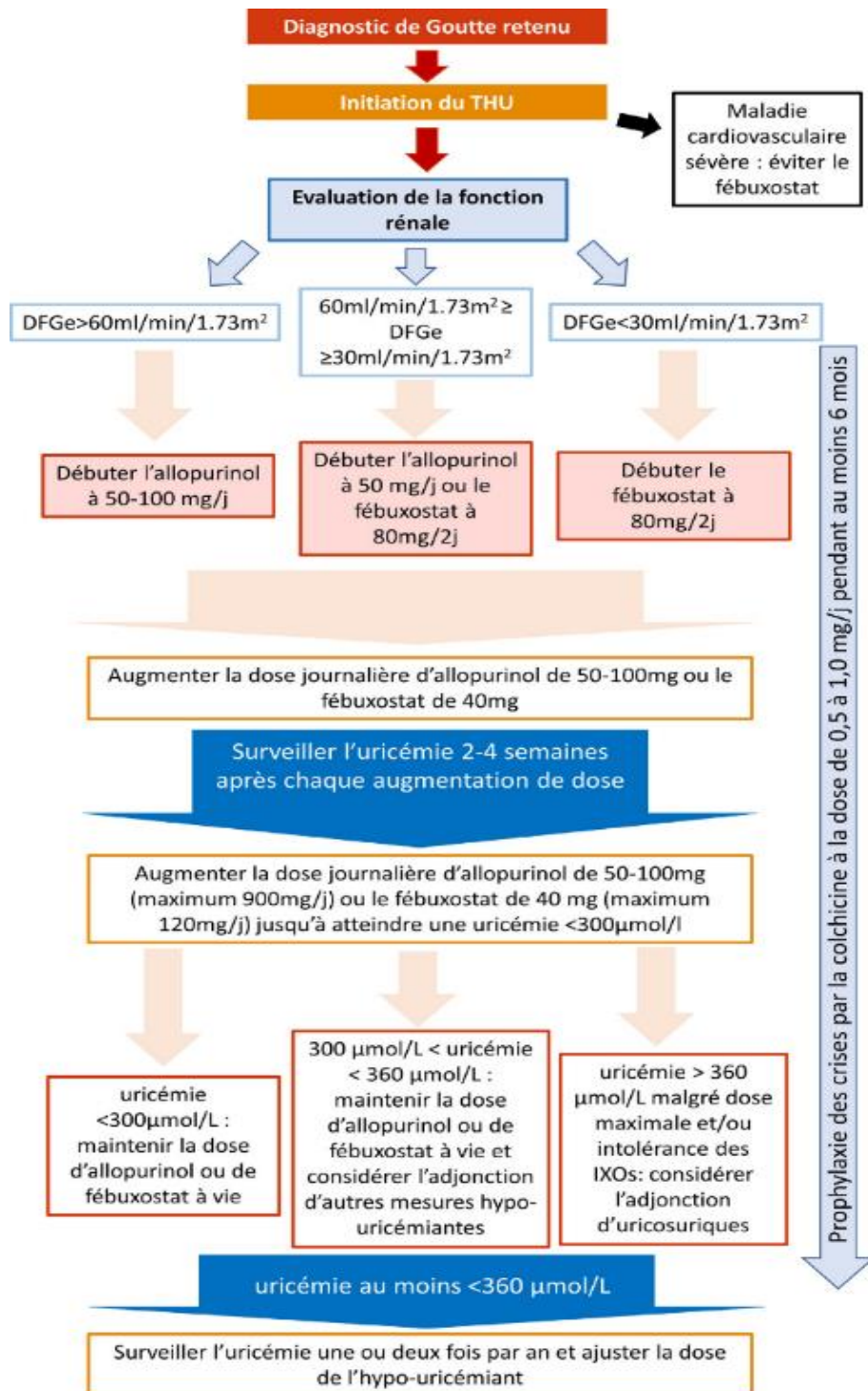


Figure 37 : La prise en charge du traitement hypouricémiant selon la Société française de rhumatologie. T. Pascart et collab. / Revue du rhumatisme 87 (2020) 332–341

I.1.3. Recommandations BSR et ACR – Traitement hypouricémiant

À l’instar de l’EULAR (l’European Alliance of Associations of Rheumatology), la BSR (British Society for Rheumatology) et l’ACR (l’American College of Rheumatology) ont émis des recommandations sur le traitement de la goutte et en particulier sur la conduite du traitement hypouricémiant en 2017 et 2020 respectivement. [154]

Tableau 14 : Recommandations BSR et ACR sur la conduite générale du traitement hypouricémiant de la goutte

	Indication hypouricémiant	Cible d’uricémie	Prévention des crises
BSR 2017	Envisager dès que le diagnostic est certain ; Sujet jeune ; Insuffisance rénale ; Diurétique ; Tophus ; Crises récidivantes ; Lithiase rénale Arthropathies uratiques	< 300 µmol/L < 360 µmol/L Quand la guérison est obtenue	Colchicine 0,5 – 1mg /j (6 mois)
ACR 2020	Crises récidivantes, Tophus	< 360 µmol/L	Traitement préventif (AINS ou Colchicine) 3 à 6 mois

BSR: British Society for Rheumatology; ACR: American College of Rheumatology

I.2. Objectifs de la prise en charge

I.2.1. Soulagement de l’accès goutteux

Afin d’optimiser l’efficacité des traitements, **la prise en charge de l’accès goutteux doit se faire dès les premières heures. L’efficacité des différentes options anti-inflammatoires étant semblable, le choix du traitement résulte du terrain sous-jacent des patients atteints :**

- **En cas de maladie cardiovasculaire, les AINS doivent être évités.**
- **En cas de coprescription avec un inhibiteur fort du CYP3A4** ou de la glycoprotéine P (ciclosporine, clarithromycine, vérapamil, kétoconazole, bêtabloquant, etc.), **l’utilisation de colchicine confronte au risque de surdosage et doit être évitée ;**
- **En cas d’insuffisance rénale sévère (DFG < 30ml/min) les corticoïdes oraux ou la ponction sont préconisés ;**
- **En cas d’échec d’une monothérapie, des associations peuvent être envisagées (colchicine et corticoïdes) ;**
- La ponction articulaire avec injection de corticoïdes est intéressante, car elle aide au diagnostic grâce à l’analyse du liquide synovial.

- D'autre part, il semblerait que **l'application de glace et la mise au repos de l'articulation réduiraient la douleur**, nous le détaillerons par la suite dans la partie des traitements non médicamenteux. [155]

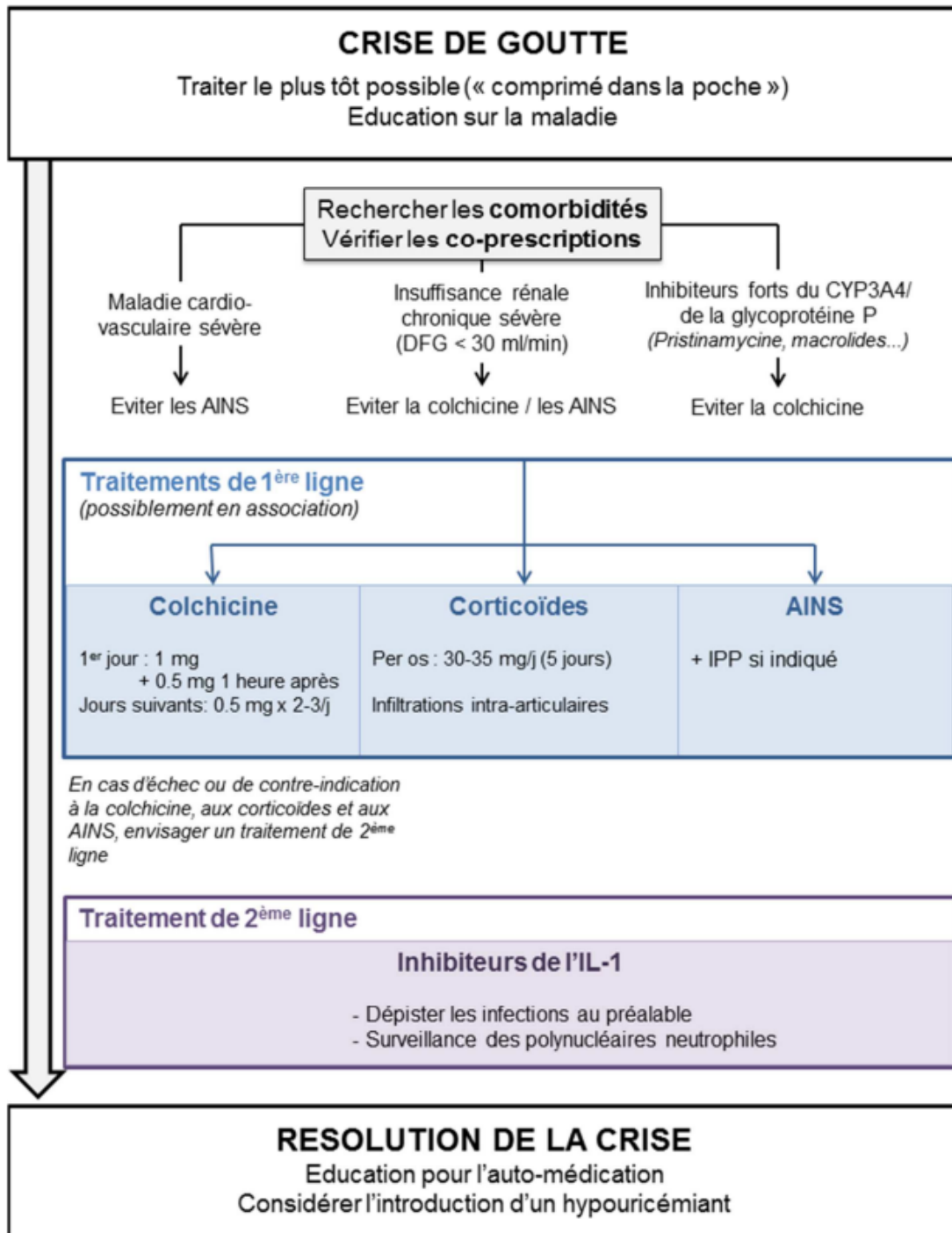


Figure 38 : Stratégie de prise en charge des crises de goutte. Recommandations 2020 de la Société Française de Rhumatologie pour la prise en charge de la goutte : traitement des crises de goutte

I.2.2. Correction de l'hyperuricémie

En fonction du type d'hyperuricémie, la prise en charge diffère :

- **Dans le cadre d'une hyperuricémie isolée : le traitement hypouricémiant n'est pas préconisé si une crise de goutte n'est pas associée.** Les mesures **hygiéno-diététiques et le traitement des comorbidités apparaissent au premier plan dans la prise en charge.** Néanmoins, certaines recommandations suggèrent la mise en place d'un traitement hypouricémiant si les taux d'hyperuricémies sont très élevés ou bien si des comorbidités sont associées ;
- Dans le cadre d'une hyperuricémie secondaire : **l'hyperuricémie secondaire est couramment causée par les diurétiques. Si une crise de goutte est associée, le relais par des molécules hypouricémiantes est incité ;**
- Dans le cadre d'une hyperuricémie aiguë : traitement et prophylaxie sont fondamentaux afin de prévenir l'insuffisance rénale aiguë chez les patients souffrant d'une hémopathie maligne avec présence d'une masse tumorale élevée. [155] [156]

I.2.3. Prise en charge des comorbidités

La question qui demeure étant de savoir si l'hyperuricémie et/ou la goutte sont la conséquence ou la cause d'une comorbidité ou encore si le complexe hyperuricémie-goutte-comorbidité provient d'un facteur commun. Ainsi, lorsque l'hyperuricémie et une maladie cardiovasculaire coexistent chez le même patient, l'obésité peut être un facteur de risque commun à ces deux comorbidités. Le lien entre le syndrome métabolique et la goutte est prétendument médié par l'hyperuricémie.

D'autre part, **parmi les comorbidités fréquemment associées à la maladie goutteuse, certaines participent directement à l'hyperuricémie : obésité, dyslipidémies, insuffisance rénale. Pour d'autres, les traitements associés aux comorbidités peuvent favoriser l'hyperuricémie comme les traitements antihypertenseur et antidiabétique.**

Ainsi, le diagnostic de goutte permet d'adapter les traitements et notamment de bénéficier de l'effet hypouricémiant de certaines molécules :

- **En cas de dyslipidémie, on peut noter les effets uricosuriques du fénofibrate ou des statines ;**
- **En cas d'hypertension artérielle, on pourra remplacer les molécules hyperuricémiantes comme les diurétiques thiazidiques et bêta bloquants par des molécules hypo-uricémiantes par exemple le losartan et les inhibiteurs calciques ;**

- Enfin, en cas de traitement du diabète, les sulfamides par exemple augmentent l'hyperuricémie par augmentation de la réabsorption tubulaire d'acide urique tandis que la metformine induit la perte de poids et a un effet hypouricémiant. [155]

I.3. Traitements médicamenteux

I.3.1. Traitement de l'accès goutteux

Les antécédents d'intolérance médicamenteuse, les éventuelles interactions médicamenteuses, ainsi que le nombre et le type d'articulations touchées doivent être pris en compte pour le choix du traitement. Quant à la durée optimale du traitement recommandée, la posologie des traitements symptomatiques sera progressivement réduite jusqu'à la guérison de l'accès, **puis maintenue pendant 3 à 6 mois en prévention des récives sous traitement hypouricémiant.** [157] [158]

Tableau 15 - Médicaments commercialisés pour la prise en charge de la goutte

DCI	Classe	Voie d'utilisation	Nom de spécialité
Médicaments de crise			
Colchicine	Antigoutteux, anti-inflammatoire	Orale	Colchicine Opocalcium®, Colchimax®
Ibuprofène, naproxène	Anti-inflammatoire non stéroïdien	Orale	
Canakinumab	Inhibiteur d'interleukine	Sous-cutanée	Ilaris®
Hypouricémiants			
Allopurinol	Inhibiteur de la synthèse de l'acide urique	Orale	Zyloric®
Fébusostat	Inhibiteur de la synthèse de l'acide urique	Orale	Adenuric®
Médicaments uricosuriques			
Probenécide	Uricosurique	Orale	Probenecid Biokanol® (remplace le Bénémide® depuis l'arrêt de sa commercialisation)
Benzbromarone**	Uricosurique	Orale	Desuric® (ATU)
Médicament uricolytique			
Rasburicase***	Uricosurique		Fasturtec®

**La benzbromarone est uniquement disponible en France dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative. De rares cas d'atteintes hépatiques cytolytiques graves, d'évolution fatale ou ayant nécessité une transplantation hépatique, ont en effet conduit à l'arrêt de la commercialisation de ce médicament en avril 2003.

***La rasburicase est utilisée pour prévenir le risque d'insuffisance rénale aiguë chez les patients présentant un risque d'hyperuricémie aiguë, en particulier chez les patients atteints d'une hémopathie maligne avec masse tumorale élevée, présentant un risque important de lyse tumorale rapide lors de l'initiation de la chimiothérapie. La rasburicase et pour mémoire la pégloticase sont des uricases recombinantes. Ces enzymes catabolisent l'acide urique en allantoiné, une substance hydrosoluble éliminée par le rein.

I.3.1.1. Colchicine

La colchicine est un alcaloïde tricyclique extrait principalement du colchique d'automne. [159] Elle se trouve en proportions variables dans différentes parties de la plante, notamment dans les feuilles, les tubercules, les fleurs et les graines, qui sont toutes utilisées à des fins thérapeutiques [160]. Elle se présente sous la forme d'une poudre jaune clair et inodore, dont la formule moléculaire est C₂₂H₂₅NO.

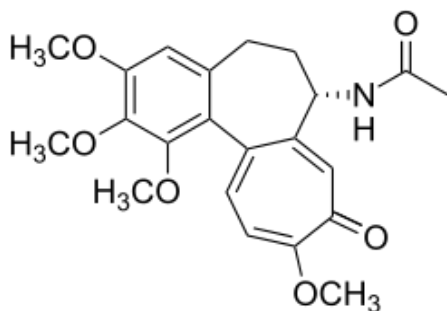


Figure 39 : Formule moléculaire de la Colchicine



Figure 40 : Colchique d'automne Wikipédia

I.3.1.1.a. Spécialité pharmaceutique

Deux spécialités sont commercialisées :

- **COLCHICINE OPOCALCIUM** 1 mg en comprimés sécables qui contient uniquement la colchicine ;
- **COLCHIMAX** en comprimés pelliculés sécables à 1 mg **associant la colchicine, l'opium et le méthylsulfate de tiémonium**. Ces deux derniers visent à garantir une meilleure tolérance digestive. Néanmoins, ils masquent l'apparition de phénomènes diarrhéiques responsables des premiers signes de surdosage parfois mortels de la colchicine. [161] [162]

D'après un avis de la commission de la transparence de l'HAS publié en juin 2016 [163] à l'issue d'une enquête de pharmacovigilance et suite à la notification de **plusieurs cas récents de surdosages volontaires ou accidentels en colchicine, parfois fatals, les mises en garde sur l'utilisation de la colchicine ont été renforcées**. Parmi les mesures de minimisation du risque, les membres de la Commission Nationale de Pharmacovigilance ont souligné la nécessité de développer des conditionnements dont le nombre de comprimés était réduit ainsi qu'une barre de sécabilité afin d'obtenir des formes dosées à 0.5 mg. Dès lors en 2023, en réponse à la demande de l'HAS, une barre de sécabilité a été ajoutée aux comprimés de 1 mg, et désormais des boîtes de 15 et de 20 comprimés sont commercialisées.

I.3.1.1.b. Mécanisme

La colchicine appartient à la famille des « poisons du fuseau », ces derniers se lient à la tubuline qui est une protéine qui entre dans la composition du fuseau mitotique et joue un rôle important dans le maintien du cytosquelette. [164] La colchicine soulage efficacement la douleur ainsi que l'inflammation de l'arthrite goutteuse **dans un délai de 12 à 24 heures**, et cela sans modifier le métabolisme ou l'excrétion de l'acide urique, elle exerce son action à différents niveaux :

- Elle diminue **la production d'acide lactique en maintenant un pH local normal, l'acidité étant l'origine de la précipitation des cristaux d'urate** : primum movens de la goutte ;
- Elle **inhibe la phagocytose des cristaux d'urate par les leucocytes**, et comme dit précédemment elle se lie aux dimères de tubuline ce qui va freiner la formation de microtubules indispensable aux phénomènes de phagocytose, dégranulation et déplacement des leucocytes ;
- Elle permet également de **diminuer la production de certains médiateurs de l'inflammation** : leucotriènes, interleukine-1 ainsi que certaines molécules responsables du chimiotactisme des cellules immunitaires.

La colchicine se fixe préférentiellement au niveau tissulaire (muqueuse intestinale, foie, rein, rate) et est éliminée essentiellement par voie fécale pour 2/3 de la colchicine. Dès que la posologie journalière dépasse les 1 mg, il est possible de constater une accumulation au niveau tissulaire. [161]

I.3.1.1.c. Indications

La colchicine est utilisée dans le traitement : [163] [165]

- **Accès aigu de goutte ;**
- **Prophylaxie des accès aigus de goutte chez le goutteux chronique, notamment lors de l'instauration du traitement hypouricémiant ;**
- Autres accès aigus, microcristallins : chondrocalcinose et rhumatisme à hydroxyapatite ;
- De certaines maladies rares (maladie périodique, maladie de Behçet) ;
- De la péricardite aiguë, en association aux traitements anti-inflammatoires.

I.3.1.1.d. Posologie

La colchicine est un médicament à marge thérapeutique étroite, c'est-à-dire que sa dose toxique est proche de sa dose efficace, ce qui peut exposer les patients à des intoxications graves voire mortelles, par défaillance multiviscérale avec des atteintes respiratoires, cardiovasculaires, hématologiques ainsi que neurologiques [166] [167]. **Cela requiert alors une double vigilance de la part du médecin prescripteur ainsi que du pharmacien. Le patient quant à lui doit être informé des premiers signes d'intoxication à la colchicine essentiellement au niveau de la sphère digestive et de la conduite à tenir.**

Comme mentionné précédemment, en **septembre 2023**, dans une lettre adressée aux professionnels de santé, l'ANSM en conformité avec les recommandations des sociétés savantes EULAR et SFR a demandé une **diminution de la posologie de la colchicine utilisée en traitement curatif et préventif de la goutte**. [168]

Il a été souligné au vu du nombre significatif d'intoxications à la colchicine la nécessité de **suspendre le traitement par colchicine en cas d'apparitions des signes de surdosage ou de réduire la posologie**.

La colchicine est préconisée en 1^{ère} intention dans le traitement de l'accès goutteux, elle doit être initiée le plus tôt possible, idéalement dans les 12 premières heures et de préférence au moment des repas à la posologie suivante : 1 mg dès le début de la crise, suivi de 0.5 mg une heure plus tard, et poursuivi les jours suivants à 0.5 mg x 2-3/jour selon la résolution de l'accès goutteux. En cas d'oubli, la dose double ne doit pas être prise afin de compenser la dose oubliée. [169]. Néanmoins, la posologie est à adapter en fonction du profil du patient particulièrement si le sujet présente des facteurs de toxicité ainsi que de l'indication thérapeutique.

Dans le traitement de l'accès aigu de goutte, et en l'absence de facteurs de toxicité : [167]

- Il est nécessaire de respecter le schéma posologique recommandé dans l'AMM et prescrire à la plus faible dose efficace : la dose maximale de colchicine par prise est de 1 mg ;
- Les prises doivent être réparties dans la journée.

La posologie doit être réduite chez : [167]

- **Le sujet âgé (notamment de plus de 75 ans) ;**
- **L'insuffisant hépatique** (les concentrations en colchicine sont importantes dans le foie, ainsi que les leucocytes, le rein et la rate) ;
- **L'insuffisant rénal ou les sujets à risque d'insuffisance rénale**, car près d'un tiers de la colchicine est excrétée dans les urines.

I.3.1.1.e. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables sont **des troubles digestifs notamment avec des diarrhées, nausées et vomissements qui sont les premiers signes d'intoxication à la colchicine.** [166]

La spécialité COLCHIMAX citée plus haut contient de la colchicine, mais également du méthylsulfate de tiémonium antispasmodique mixte et de la poudre d'opium, ces deux composants sont destinés à limiter l'apparition de phénomènes diarrhéiques induits par la colchicine. **Néanmoins, ils peuvent masquer les diarrhées, un des premiers signes de surdosage.** C'est pourquoi cette spécialité requière d'être d'autant plus vigilant. [167]

Le méthylsulfate de tiémonium peut provoquer un glaucome aigu chez les personnes prédisposées : c'est pour cela qu'en cas d'œil rouge dur et douloureux avec vision floue une consultation d'extrême urgence est nécessaire. [170]

Avant l'instauration d'un traitement par la colchicine, il est recommandé : [167]

- En particulier chez les personnes âgées, d'évaluer la clairance de la créatinine ;
- De rechercher la prescription d'un traitement concomitant susceptible de détériorer la fonction rénale/hépatique, mais aussi d'induire une toxicité médullaire/musculaire ;
- En cas de traitement pour une péricardite aiguë idiopathique (premier épisode ou récurrence), de réaliser un bilan étiologique par dosage de la CRP et de la troponine.

D'autres effets indésirables comme des dommages au foie, urticaire, éruptions cutanées peuvent apparaître. Exceptionnellement on peut retrouver des modifications de la NFS telles que leucopénie, neutropénie, thrombopénie. [165] [167] [169] [170]

C'est pourquoi en cas de traitement au long cours et particulièrement lorsque le patient présente une insuffisance rénale et/ou insuffisance hépatique, il est recommandé, au cours du premier mois de traitement : [167]

- D'effectuer une numération de la formule sanguine (NFS) et une numération des plaquettes ;
- De réévaluer la clairance de la créatinine.

D'autre part, il est nécessaire de distinguer le surdosage et l'intoxication aiguë à la colchicine qui sont deux choses différentes : [164]

- Le surdosage correspond à une prescription d'une dose trop forte chez un patient insuffisant rénal ;
- L'intoxication aiguë quant à elle correspond à la prise d'une dose massive et unique de colchicine. Cette intoxication est rare, mais gravissime étant donné que sa sévérité est liée à la dose ingérée, les effets indésirables énoncés précédemment peuvent provoquer une atteinte multiviscérale pouvant être fatale.

Il n'existe pas d'antidote spécifique à la colchicine, l'élimination du toxique se fait dans un premier temps par lavage d'estomac puis par aspiration duodénale. La prise en charge est essentiellement symptomatique en réanimation médicale et repose sur le maintien de l'équilibre hydro-électrique, une antibiothérapie générale et digestive massive ainsi qu'une assistance respiratoire. [161]

I.3.1.1.f. Contre-indications

Il est important de respecter les contre-indications, le prescripteur doit veiller à ne pas prescrire de colchicine en cas : d'insuffisance rénale sévère se caractérisant par un débit de filtration glomérulaire < 30 ml/min ainsi qu'en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Une double vérification doit être effectuée par le médecin prescripteur ainsi que par le pharmacien en cas prise d'un traitement concomitant par inhibiteur puissant de la P-glycoprotéine ou du cytochrome PY3A4. En effet, la colchicine est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) elle est contre-indiquée avec la pristinamycine PYOSTACINE® et les macrolides hormis la spiramycine. **L'association de ces médicaments expose le patient à une majoration des effets indésirables de la colchicine par augmentation du niveau sérique de la colchicine, aux conséquences potentiellement fatales.** [161] [165]

D'autre part, l'utilisation du COLCHIMAX® est contre-indiquée en cas de risque de glaucome à angle fermé, de blocage des urines tel que l'adénome de la prostate et en cas d'allaitement.[170]

I.3.1.1.g. Interactions médicamenteuses [159] [165]

Tableau 16 : Interactions médicamenteuses faisant l'objet de précautions d'emploi

La colchicine et les anti-vitamines K (AVK) telles que la Warfarine, Fluindione, et l'Acénocoumarol interagissent et induisent un risque d'augmentation de l'effet des AVK et du risque hémorragique : l'INR devra être contrôlé plus fréquemment et une adaptation de la posologie de l'AVK sera probablement nécessaire pendant le traitement par colchicine et 8 jours après son arrêt.
La colchicine interagit avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : les statines ainsi que les fibrates induisant un risque de majoration de la toxicité musculaire des statines (rhabdomyolyse). Une surveillance clinique et biologique est recommandée, particulièrement en début de traitement.

Tableau 17 : Interactions médicamenteuses faisant l'objet d'associations déconseillées

La colchicine et la ciclosporine interagissent ce qui induit une augmentation des effets indésirables neuromusculaires de la colchicine, il est alors nécessaire de surveiller les CPK et de limiter la durée du traitement par colchicine.
La colchicine interagit avec le vérapamil, il y a un risque de majoration des effets indésirables de la colchicine, par augmentation de ses concentrations plasmatiques par le vérapamil.
La colchicine interagit avec les inhibiteurs de la protéase boostés par le ritonavir tels que Lopinavir, Atazanavir et Darunavir par augmentation des effets indésirables de la colchicine, aux conséquences potentiellement fatales.

I.3.1.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et corticoïdes

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) apparaissent comme des **traitements de 1ère intention de la crise de goutte au même titre que la colchicine** et peuvent être utilisés lorsque la colchicine est inappropriée par exemple lors de contre-indication ou de mauvaise tolérance. Ils sont parfois associés à la colchicine, lorsque son efficacité est insuffisante ou pour raccourcir le délai d'action.

I.3.1.2.a. Spécialités pharmaceutiques

De nombreux AINS sont mis sur le marché afin de pallier à l'accès goutteux. Aucune donnée à ce jour n'a montré de réelle différence concernant l'efficacité des différents AINS, parmi les nombreuses spécialités commercialisées, on retrouve :

- Le DICLOFENAC générique de VOLTARENE ® est disponible sous différentes formes dosées à 25 mg et à 50 mg en comprimés gastro résistants, à 75 mg et à 100 mg en libération prolongée (LP) en comprimés enrobés ;
- L'IBUPROFENE est retrouvé dans SPIFEN ®, SPEDIFEN ®, ANTARENE ®, NUROFEN ®, ADVIL ® ... est disponible dosé à 200 mg ou 400 mg sous forme de nombreuses formes (comprimés, capsules, comprimés orodispersibles, sachets) ;
- Le KETOPROFENE est retrouvé dans les spécialités comme BI PROFENID ®, PROFENID ®, PROFEMIGR ®, TOPREC ®... est disponible per os en gélules et comprimés selon différents dosages 50 mg ,100 mg et 150 mg également en LP à 100 mg et 200 mg, en injectable avec PROFENID ® ;
- L'INDOMETACINE est retrouvée dans l'INDOCID par voie orale en gélules dosées à 75 mg ;
- Le NAPROXENE est retrouvé dans ANTALNOX ®, NAPROSYNE ® et APRANAX ® par voie orale en comprimés dosés à 250 mg, 275 mg, 550 mg, 750 mg et 1000 mg ;
- Le PIROXICAM est retrouvé dans BREXIN ®, CYCLADOL ®, FELDENE ® par voie orale sous forme de comprimés effervescents, gélules, comprimés dosés à 20 mg, également par voie injectable en intramusculaire sous forme d'ampoules dosées à 20 mg/ 1 ml

I.3.1.2.b. Mécanisme d'action

Les AINS possèdent une action uniquement symptomatique en agissant sur la physiopathologie de l'inflammation, **ils sont destinés à prévenir les manifestations inflammatoires** et ont des propriétés communes : anti-inflammatoires, antalgiques, antipyrétiques et antiagrégants, plaquettaires.

Par leur action **inhibitrice de la cyclo-oxygénase (COX)**, tous les AINS inhibent la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines ou thromboxanes. Il existe plusieurs iso formes de la COX :

- La COX1 constitutive a un rôle physiologique, elle permet la synthèse des prostaglandines et du thromboxane A2 plaquettaire, son inhibition est responsable des effets indésirables des AINS que nous détaillerons plus bas ;
- La COX2 permet la synthèse des prostaglandines, son inhibition est responsable des effets anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques.

L'effet antiagrégant plaquettaire est obtenu par l'inhibition de la formation de thromboxane. [171]

I.3.1.2.c. Posologie

Les AINS sont efficaces pour traiter les crises aiguës, ils sont utilisés à la place de la colchicine ou en association à de petites doses à la colchicine. La majorité des AINS utilisés à dose anti-inflammatoire sont efficaces et susceptibles d'exercer un effet antalgique qui débute en quelques heures. Il n'y a pas de durée optimale de traitement recommandée, le traitement doit être poursuivi pendant plusieurs jours même si la douleur et les signes d'inflammation ont régressé afin d'éviter les risques de rechute, leur dose sera progressivement diminuée jusqu'à la guérison de la crise de goutte. [172] [173]

I.3.1.2.d. Effets indésirables

Plusieurs cas de complications infectieuses d'issue parfois fatale chez des adultes et des enfants ayant pris des AINS, sur prescription ou en automédication, ont été rapportés en mars 2023 par des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) [174]

Les AINS peuvent causer :

- Des effets indésirables digestifs plus ou moins graves avec des nausées, douleurs ou brûlures et irritations d'estomac pouvant causer un ulcère, une hémorragie voire une perforation ;

- Une augmentation des saignements ;
- Une insuffisance rénale aiguë dans certaines circonstances rares ;
- Une hausse de la tension artérielle ;
- Une aggravation de l'insuffisance cardiaque ;
- Des réactions allergiques, une aggravation de l'asthme avec des bronchospasmes.

Afin de limiter l'apparition des effets indésirables, notamment digestifs, les AINS doivent être utilisés à dose minimale efficace et pendant la durée la plus courte possible, en particulier chez les sujets âgés, car à partir de plus de 65 ans les effets indésirables des AINS sont plus fréquents et souvent plus graves.

I.3.1.2.e. Contre-indications

Les AINS ne doivent pas être utilisés en cas d'antécédents d'allergie ou d'asthme provoqué par la prise de médicaments de la même famille ou de salicylés.

En cas d'antécédents de saignement ou de perforation digestive liés à la prise d'AINS, en cas d'ulcère de l'estomac ou du duodénum. En cas de maladie grave du foie, d'insuffisance cardiaque ou d'insuffisance rénale grave.

Par ailleurs, certains AINS tels que le diclofénac, l'acéclofénac et le célécoxib ont des contre-indications spécifiques telles que des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral, artérite, angine de poitrine. [175]

I.3.1.2.f. Interactions médicamenteuses

Tableau 18 : Interactions médicamenteuses associées à la prise d'AINS

AINS entre-deux	Augmentation du risque digestif et hémorragique
AVK	Déplacement des AVK de leur site d'action. Augmentation du risque hémorragique
Héparines	Déplacement des héparines de leur site d'action. Augmentation du risque hémorragique
Antiagrégants plaquettaires	Déplacement des AAG de leur site d'action. Augmentation du risque hémorragique
Diurétiques, IEC	Diminution de la filtration glomérulaire par diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Risque d'IRA en cas de déshydratation
Metformine	Risque d'acidose lactique par diminution de l'élimination rénale de la metformine
Lithium	Augmentation de la lithiémie par diminution de son élimination rénale. Risque de surdosage
Méthotrexate (MTX)	Augmentation de la toxicité hématologique du MTX par diminution de son élimination rénale et déplacement de ses sites de liaisons aux protéines plasmatiques. Risque de surdosage
Sulfamides hypoglycémiant	Risque d'hypoglycémie par déplacement de leurs sites de liaison plasmatiques par les AINS
Ciclosporine, Tacrolimus	Addition des effets néphrotoxiques
Bêta-bloquants	Réduction de l'effet antihypertenseur par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS

I.3.1.3. Les corticoïdes

Les corticoïdes correspondent à des anti-inflammatoires stéroïdiens, ils peuvent être prescrits en injection intra-articulaire ou en comprimés.

I.3.1.3.a. Spécialités pharmaceutiques

Les spécialités les plus utilisées sont la PREDNISOLONE retrouvée dans le SOLUPRED® dosé à 5 mg et à 20 mg sous forme de comprimés à avaler et comprimés effervescents, la PREDNISONNE retrouvée dans le CORTANCYL® dosés à 1 mg, 5 mg et à 20 mg.

Une corticothérapie administrée par voie intra-articulaire KENACORT®, HEXATRIONE® ou le DIPROSTENE® est une alternative intéressante dans la prise en charge des crises mono ou oligoarticulaires. [37]

I.3.1.3.b. Mécanisme d'action

Les corticoïdes ont un mécanisme d'action commun, ce sont les médicaments les plus puissants pour réduire une inflammation dans l'organisme, ils agissent en modulant l'expression génique d'un certain nombre de protéines impliquées dans la réaction inflammatoire [176] [177]. Les corticoïdes ont une action immédiate avec un effet qui dure environ 7 jours.

I.3.1.3.c. Posologie

Au cours d'une étude multicentrique réalisée en double aveugle [37], Rainer et collaborateurs ont montré une tolérance et une analgésie similaire de l'indométacine et des corticoïdes par voie orale. Un essai randomisé a également montré une efficacité similaire dans la prise en charge initiale de l'arthrite goutteuse de la prednisolone (35 mg par jour) et du naproxène (500 mg × 2 par jour). Les corticoïdes apparaissent donc comme une alternative intéressante lorsque les AINS et la colchicine sont contre-indiqués.

Le traitement « à la dose d'attaque » doit être poursuivi jusqu'au contrôle durable de la maladie. Pour un traitement prolongé et à fortes doses, les premières doses peuvent être réparties en deux prises quotidiennes qui par la suite seront administrées en prise unique de préférence le matin au cours du repas.

Lors du sevrage d'une corticothérapie à long terme, l'arrêt doit se faire progressivement par paliers en raison du risque de rechute avec une réduction de 10 % tous les 8 à 15 jours en moyenne. **Pour les cures courtes de moins de 10 jours, comme cela est le cas pour la prise en charge de la crise de goutte, l'arrêt du traitement ne requiert pas de décroissance.** [178]

I.3.1.3.d. Effets indésirables

Les effets indésirables des corticoïdes vont s'accroître de façon dose dépendante et temps dépendant, on retrouve : [176] [178]

- Diminution de la réponse aux infections, augmentation du risque infectieux ;
- Retard de cicatrisation, autres atteintes cutanées ;
- Hyperglycémie, révélation d'un diabète latent ;
- Rétention hydro sodée, hypertension artérielle, hypokaliémie ;
- Fonte musculaire, amyotrophie, rupture tendineuse ;
- Modifications physiques fréquentes avec gonflement du visage et du buste ;
- Hyperlipidémie ;
- Aménorrhée et altération des fonctions sexuelles ;
- Effets stimulants comme euphorie, insomnie, augmentation de l'appétit ;
- Hypertension intracrânienne ;
- Certaines formes de cataracte et de glaucome ;
- Ulcère gastroduodéal (stimulation de la sécrétion chlorhydrique gastrique, inhibition de la production de prostaglandines) ;
- Exacerbation de l'humeur, agitation motrice, psychose maniaque sur terrain prédisposé ;
- Abaissement du seuil épileptogène et risque de survenue de crises épileptiques sur terrain fragile.

I.3.1.3.e. Contre-indications

Les contre-indications ne sont pas nombreuses néanmoins, les corticoïdes ne doivent pas être utilisés dans les cas suivants : en cas d'infection ou de mycose non contrôlée par un traitement adapté, en cas de maladie virale en évolution (hépatite, herpès, zona), en cas de psychose non contrôlée par un traitement. [178]

I.3.1.3.f. Interactions médicamenteuses

Les corticoïdes peuvent interagir avec les médicaments torsadogènes ainsi que les hypokaliémisants (comme les laxatifs stimulants et certains diurétiques), les antihypertenseurs et les médicaments antidiabétiques. De plus, ils peuvent interagir avec les anticoagulants et les AINS en augmentant ainsi le risque hémorragique.

Ils interagissent avec les médicaments inducteurs enzymatiques tel que la rifampicine entraînant ainsi une diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique.

I.3.1.4. ILARIS : canakinumab

I.3.1.4.a. Spécialité pharmaceutique

ILARIS est une spécialité qui a obtenu son AMM en février 2013 dans un cadre d'extension d'indication. Elle est commercialisée sous forme de **solution injectable** dosée à 150 mg/ml, c'est un médicament soumis à prescription initiale hospitalière et dont le renouvellement est réservé à certains spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en dermatologie ou en pédiatrie.

Ce traitement présente plusieurs indications dont l'arthrite goutteuse. Il est indiqué dans le traitement symptomatique des patients adultes présentant des crises fréquentes d'arthrite goutteuse avec une fréquence d'au moins 3 crises au cours des 12 mois précédents, également chez les patients présentant des **intolérances ou des contre-indications** aux AINS et à la colchicine ou bien chez lesquels des cures répétées de corticoïdes ne sont pas adaptées. [179] [180]

I.3.1.4.b. Mécanisme d'action

Le canakinumab est un **anticorps monoclonal** humain produit sur myélome murin de cellules Sp2/0 par technique de l'ADN recombinant, il est entièrement dirigé **contre l'interleukine-1** bêta (IL-1 β) humaine d'isotype IgG1/kappa. Cet anticorps se lie avec une haute affinité à l'IL-1 bêta humaine et neutralise son activité biologique en inhibant son interaction avec les récepteurs à l'IL-1, empêchant ainsi l'activation génique induite par l'IL-1 bêta et la synthèse de médiateurs inflammatoires. Après le traitement par le canakinumab, les marqueurs inflammatoires CRP ou SAA et les signes d'inflammation aiguë comme douleurs, gonflement et rougeur dans l'articulation affectée disparaissent rapidement. [179] [181]

I.3.1.4.c. Posologie

Le Canakinumab doit être utilisé à la demande pour traiter les crises d'arthrite goutteuse, la dose recommandée chez les patients adultes est de 150 mg, administrés par **voie sous-cutanée** en dose unique au cours d'une crise. Afin d'obtenir un effet maximal, le canakinumab doit être administré dès que possible après le début d'une crise d'arthrite goutteuse. Les patients ne répondant pas ne doivent pas être traités une seconde fois par canakinumab. Néanmoins, pour

ceux chez qui l'utilisation du traitement s'est traduite par une réponse positive, et qui ont besoin d'être traités à nouveau, un intervalle d'au moins 12 semaines doit être respecté avant qu'une nouvelle dose de canakinumab puisse leur être administrée de nouveau. [179] [181]

I.3.1.4.d. Effets indésirables

Les effets indésirables majoritaires rapportés sont principalement des infections des voies respiratoires supérieures comme pneumonie, bronchite, grippe, infection virale, sinusite, rhinite... D'autre part, des réactions d'hypersensibilité ainsi que des infections opportunistes ont été rapportées chez les patients traités par canakinumab. [179]

I.3.1.4.e. Contre-indications

Peu de contre-indications ont été rapportées, on y retrouve l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ainsi que les infections sévères et évolutives.

I.3.1.4.f. Interactions médicamenteuses

Aucune étude formelle d'interactions entre le canakinumab et d'autres médicaments n'a été réalisée. D'autre part, une incidence accrue d'infections graves a été observée lors de l'administration d'un médicament inhibiteur de l'IL-1 autre que le canakinumab en association avec des inhibiteurs du TNF, c'est pourquoi en raison de la majoration du risque d'infections graves, l'administration du canakinumab avec des médicaments inhibiteurs du TNF est déconseillée.

Il n'existe à ce jour aucune donnée de l'impact des vaccins vivants ou de la transmission d'infections chez les patients traités par canakinumab. Ainsi, en fonction d'une évaluation favorable ou non du rapport bénéfice/risque les vaccins vivants devront pas être administrés pendant un traitement par canakinumab. [179]

I.3.2. Traitement de la goutte chronique

Le traitement de fond de la goutte a pour objectif d'abaisser le taux sérique d'acide urique en dessous de son seuil de cristallisation (60 mg/L, 360 µmol/L) afin d'empêcher la formation de nouveaux dépôts de cristaux.

Toutes les sociétés savantes de rhumatologie recommandent de viser une cible d'uricémie permettant **la dissolution des cristaux pathogènes**. Il a été remarqué que plus le taux d'acide urique était bas, plus la réduction de la taille des tophi était rapide : une uricémie inférieure à 50 mg/L (300 µmol/L) serait donc une cible thérapeutique à atteindre en cas de tophus afin d'en accélérer la dissolution. [37] [154]

Les traitements hypouricémiant provoquent des crises lors de leur instauration, ces dernières résultent de la fragilisation des dépôts uratiques en cours de dissolution. Les patients comprenant que le traitement cause des crises de goutte, décident souvent de l'arrêter, **d'où l'importance d'expliquer au patient de ne pas interrompre l'hypouricémiant en cas de crise**. Il faut également souligner la nécessité **du traitement préventif des accès par petite dose quotidienne de colchicine ou d'AINS pendant six mois** voire plus en fonction de la disparition des tophus : ce point fait partie **de l'éducation thérapeutique du patient et conditionne l'observance au traitement**. Nous aborderons cette notion dans la partie prise en charge par le pharmacien d'officine. [154] [182]

Au fil du temps, les indications du traitement hypouricémiant se sont développées suite à meilleure connaissance des conséquences au niveau cardiovasculaire de la maladie. Des stratégies permettant de fortement diminuer les accidents cutanés graves de l'allopurinol ont également été mises en place. **Les recommandations de la SFR préconisent la mise en route du traitement hypouricémiant dans tout diagnostic confirmé de goutte, même s'il s'agit du premier accès aigu**. [154]. Trois catégories d'hypo-uricémiants sont retrouvées : [37] [182]

- **Les inhibiteurs des synthèses puriniques** : allopurinol et febuxostat ;
- **Les uricosuriques** : probénécide, benzbromarone, qui selon les recommandations internationales EULAR et ACR ne sont pas préconisés en première intention dans le traitement de la goutte, toutefois ils présentent un avantage, car ils se substituent au dysfonctionnement des tubules rénaux qui entraîne un défaut d'excrétion et peuvent être associés avec un inhibiteur de la xanthine oxydase ;
- **Les uricases**.

Seuls l'allopurinol et le fébuxostat ont reçu une AMM pour le traitement de la goutte. Le probénécide dispose également d'une AMM, mais n'est disponible qu'en pharmacie hospitalière.

I.3.2.1. Allopurinol

Un traitement hypo-uricémiant doit être initié chez les patients ayant une goutte compliquée, définie par la présence de tophus et/ou d'une arthropathie uratique et/ou d'une atteinte rénale, ou comme mentionné précédemment chez tous les patients dès leur premier accès goutteux.[182]

L'Allopurinol est le traitement hypo-uricémiant le plus utilisé dans la prise en charge de la goutte. Sur le marché depuis bientôt plus de 40 ans, son dosage optimal chez les patients goutteux présentant une insuffisance rénale chronique demeure néanmoins contesté. [183]

I.3.2.1.a. Spécialité pharmaceutique

L'Allopurinol est disponible sur le marché à différents dosages : 100 mg, 200 mg et 300 mg, sa spécialité pharmaceutique correspond au ZYLORIC® [184]. Il est indiqué :

- Dans le traitement des hyperuricémies symptomatiques primitives ou secondaires.
- Dans le traitement de la goutte : goutte tophacée, crise de goutte récidivante, arthropathie uratique même lorsqu'elle s'accompagne d'hyperuraturie, de lithiase urique ou d'insuffisance rénale ;
- Dans le traitement des hyperuricuries et hyperuraturies ;
- Dans le traitement et la prévention de lithiases uriques ;
- Dans la prévention des récurrences de lithiase calcique chez les patients hyperuricémiques, en complément des précautions diététiques habituelles.

I.3.2.1.b. Mécanisme d'action

L'allopurinol est un uricofréinateur : il empêche la formation d'acide urique. **Il inhibe la xanthine-oxydase**, enzyme catalysant la biosynthèse de l'acide urique : ainsi il est responsable d'une diminution de l'uricémie et de l'uraturie. De plus, l'allopurinol est également un substrat pour la xanthine-oxydase qui le métabolise en **oxypurinol**, lui-même inhibiteur de cette enzyme. Il est responsable, en grande partie, de l'effet thérapeutique de l'allopurinol. [185]

I.3.2.1.c. Posologie

La posologie usuelle doit être déterminée en fonction de l'uricémie qui nécessite un contrôle régulier. L'allopurinol est un traitement qui peut être responsable de **toxidermies graves, incluant des syndromes de Lyell ou de Stevens-Johnson ainsi que des syndromes de DRESS** (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Ces syndromes sont responsables d'éruptions cutanées pouvant survenir à n'importe quel moment du traitement, **d'avantage dans les deux mois suivant l'instauration de celui-ci.**

C'est pourquoi afin de limiter le risque de toxidermie grave, le traitement doit être initié à une posologie de 100 mg par jour puis augmenter progressivement par paliers tous les 1 à 2 mois jusqu'à atteindre la dose permettant un maintien de l'uricémie en dessous de 420 $\mu\text{mol/l}$ (70 mg/l). Il convient alors de rappeler aux patients traités par allopurinol qu'en cas de survenue d'une **éruption cutanée ou d'autres signes d'hypersensibilité tels que : une atteinte des muqueuses oculaire, buccale ou génitale, fièvre, adénopathies, érosion cutanée, le traitement devra impérativement être interrompu et un avis médical est nécessaire.**

Chez l'adulte, la posologie usuelle varie de 2 à 10 mg/kg/jour, soit 100 à 200 mg par jour dans les cas légers, 300 à 600 mg par jour dans les cas modérés, ou 700 à 900 mg par jour dans les cas sévères. Suite à son administration, l'uricémie s'abaisse en 24 à 48 heures ; la prise quotidienne d'allopurinol entraîne une chute maximale de l'uricémie au bout de deux semaines environ. En cas d'arrêt du traitement, l'uricémie se réajuste à sa valeur antérieure au bout de 7 à 10 jours, il est donc important de mener le traitement sans interruption.

D'autre part, avant la mise en place du traitement, il est nécessaire de rechercher une insuffisance rénale notamment chez les sujets âgés, car l'allopurinol et ses métabolites sont excrétés par les reins. Une insuffisance rénale peut donc provoquer une rétention du médicament et/ou de ses métabolites avec comme conséquence un allongement des demi-vies plasmatiques. La posologie doit donc être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine.

[184] [185]

I.3.2.1.d. Effets indésirables

Comme dit précédemment, l'effet indésirable le plus fréquent correspond au phénomène d'éruption cutanée. Les réactions cutanées peuvent apparaître à tout moment du traitement, ces dernières peuvent se manifester sous forme de prurit, exanthème maculopapuleux parfois accompagnées d'une desquamation ou purpura, rarement avec une exfoliation comme dans le cas du syndrome de Steven-Johnson ou de la nécrolyse épidermique toxique (SSJ/NET) et du DRESS. Le traitement par allopurinol doit être suspendu d'emblée chez tout patient présentant des signes ou des symptômes de SSJ/NET ou autres réactions graves d'hypersensibilité. Par ailleurs, un des autres effets fréquemment observés est une augmentation du taux sanguin de thyroïdostimuline (TSH), mais qui d'après les nombreuses études n'a montré aucun impact sur les taux de T4 libre. [184] [186]

Il est nécessaire d'éviter la consommation d'alcool en parallèle que le traitement par allopurinol, car à doses élevées l'alcool inhibe la métabolisation de l'allopurinol en oxypurinol. [187]

I.3.2.1.e. Contre-indications

Ce traitement est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'Allopurinol ou à l'un des excipients, chez l'enfant de moins de 6 ans en raison de la forme pharmaceutique.

I.3.2.1.f. Interactions médicamenteuses

Tableau 19 : Allopurinol principales interactions médicamenteuses

Associations contre-indiquées
Avec les antipurines (azathioprine, mercaptopurine) responsables d'une insuffisance médullaire éventuellement grave.
Associations déconseillées
Avec le didanosine, antirétroviral induisant une augmentation des concentrations plasmatiques de didanosine et de ses effets indésirables. Avec la vidarabine, antiviral responsable d'un risque accru de troubles neurologiques par inhibition du métabolisme de l'antiviral.
Associations nécessitant des précautions d'emploi
Avec les AVK, induisant une augmentation du risque hémorragique, ce qui nécessite un contrôle plus fréquent de l'INR, avec une adaptation éventuelle de la posologie de l'AVK pendant le traitement par allopurinol et 8 jours après son arrêt. Avec la théophylline, bronchodilatateur, en cas de posologies élevées de l'allopurinol il y a une augmentation des concentrations plasmatiques de la théophylline par inhibition de son métabolisme qui nécessite une surveillance clinique et un contrôle de la théophyllinémie jusqu'à deux à trois semaines après la mise en route du traitement par l'inhibiteur.

Avec le colestipol et les résines chélatrices, la prise de résine chélatrice peut diminuer l'absorption intestinale de l'allopurinol, la prise de résine doit donc se faire à distance de l'allopurinol avec un intervalle de 2 heures.

Avec les topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants qui sont responsables d'une diminution de l'absorption de l'allopurinol, par précaution il est préférable de prendre ces topiques ou antiacides à distance de 2 heures de l'allopurinol.

Associations à prendre en compte

Avec les pénicillines du groupe A pouvant induire un risque accru de réactions cutanées.

Avec les laxatifs comme le macrogol, notamment dans le cadre d'explorations endoscopiques, il y a un risque de diminution de l'efficacité de l'allopurinol, il faut éviter la prise d'allopurinol pendant et après l'ingestion dans un délai d'au moins 2h après la prise du laxatif.

I.3.2.2. Fébuxostat

Autre inhibiteur de la synthèse purinique, le fébuxostat est un médicament utilisé dans le traitement de l'hyperuricémie chez les patients atteints de goutte. Il s'avère particulièrement utile lorsque les patients présentent **une réponse insuffisante ou une contre-indication à l'utilisation de l'allopurinol.**

I.3.2.2.a. Spécialité pharmaceutique

Le fébuxostat est le générique de l'ADENURIC®, il est disponible sur le marché à deux dosages différents 80 mg et 120 mg. Il est indiqué dans le traitement de l'excès chronique d'acide urique et de ses manifestations comme la goutte lorsqu'un dépôt d'urate dans l'organisme est présent. D'autre part, il est également préconisé afin de prévenir et de traiter l'élévation du taux sanguin d'acide urique chez les patients recevant une chimiothérapie dans le cadre d'un cancer du sang. [188]

I.3.2.2.b. Mécanisme d'action

Le fébuxostat est un dérivé 2-arylthiazole qui de la même façon que l'allopurinol agit en diminuant l'uricémie, ce dernier est un **puissant inhibiteur non purinique sélective uniquement de la xanthine oxydase**, c'est-à-dire qu'aux concentrations thérapeutiques, le fébuxostat n'inhibe pas les autres enzymes intervenant dans le métabolisme des purines.

I.3.2.2.c. Posologie

La dose recommandée est de 80 mg par jour, administrée par voie orale, pendant ou en dehors des repas. Après deux à quatre semaines de traitement, l'objectif thérapeutique est la diminution et le maintien de l'uricémie au-dessus de 6 mg/dL (357 µmol/L). Dans le cas où cette valeur est

atteinte, l'administration à la posologie de 120 mg une fois par jour est envisageable. De plus, **aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère et modérée ni chez les patients âgés**. En revanche, aucune donnée n'a été rapportée concernant l'efficacité et la tolérance chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ainsi que chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child Pugh).

Le traitement par fébuxostat ne doit pas être mis en place avant la disparition complète d'une crise de goutte. Tout comme avec l'allopurinol, des crises de goutte peuvent survenir au début du traitement par fébuxostat. Il est donc important d'informer les patients traités par fébuxostat et de les sensibiliser à la nécessité de poursuivre le traitement. Une prophylaxie contre les crises de goutte à l'aide d'AINS ou de colchicine est recommandée pendant au moins six mois.

I.3.2.2.d. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment observés comprennent les crises de goutte, les anomalies de la fonction hépatique, les diarrhées, les nausées, les maux de tête, les sensations vertigineuses, les difficultés respiratoires, les éruptions cutanées, les démangeaisons, les douleurs articulaires et musculaires, les douleurs aux extrémités, les œdèmes et la fatigue. Ces effets ont été constatés et rapportés au cours de diverses études cliniques, notamment l'étude FAST, une étude de sécurité post-AMM comprenant 3001 patients traités à des doses comprises entre 80 mg et 120 mg. [189]

De rares réactions graves d'hypersensibilité au fébuxostat, incluant le syndrome de Stevens-Johnson, une nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) et de réaction/choc anaphylactique ont été observées après sa commercialisation. Les réactions d'hypersensibilité au fébuxostat se traduisent par des réactions cutanées caractérisées par une éruption maculopapuleuse infiltrée, une éruption généralisée ou exfoliative, mais aussi des lésions cutanées, un œdème de la face, fièvre, des anomalies du bilan sanguin (thrombocytopenie, éosinophilie) ainsi qu'une atteinte d'un organe unique ou multiviscérale. Comme dans le cas de l'allopurinol, le patient doit être informé des signes et symptômes des réactions allergiques/ d'hypersensibilité et de la nécessité à suspendre le traitement par fébuxostat.

Au cours des études d'extension à long terme, un autre effet a été observé il concerne la fonction thyroïdienne. Une augmentation du taux de TSH ($> 5,5 \mu\text{UI/mL}$) a été constatée chez des patients traités au long cours par fébuxostat, ce traitement doit donc être prescrit avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction thyroïdienne. Par ailleurs, une lettre rédigée en juillet 2019 par l'ANSM adressée aux professionnels de santé a été publiée afin de les informer des résultats de l'étude faite et des nouvelles recommandations concernant le fébuxostat. L'étude CARES montre que chez les patients atteints de goutte présentant des antécédents de maladies cardio-vasculaires majeures, il y aurait un risque significativement accru de mortalité chez les patients traités par fébuxostat par rapport aux patients traités par allopurinol. Le fébuxostat doit donc dans la moindre mesure être évité chez ces patients sauf dans le cas où aucune autre alternative thérapeutique n'est adaptée. [190]

I.3.2.2.e. Contre-indications

La seule contre-indication qui demeure est liée à l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

I.3.2.2.f. Interactions médicamenteuses

En raison de son mécanisme d'action inhibiteur de la xanthine oxydase, l'administration concomitante de fébuxostat avec les antipurines : mercaptopurine ou l'azathioprine n'est pas recommandée. L'inhibition de la xanthine oxydase par le fébuxostat peut engendrer une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments et provoquer une myélotoxicité.

Une étude d'interaction a été établie chez des sujets sains avec le fébuxostat afin d'estimer si l'inhibition de la xanthine oxydase peut engendrer une élévation des concentrations de théophylline circulante. Les résultats de l'étude ont laissé voir que l'administration concomitante de fébuxostat 80 mg une fois par jour et de théophylline 400 mg en dose unique n'avait pas d'effet sur la pharmacocinétique et la sécurité de la théophylline.

I.3.2.3. Probénécide

Le probénécide est un **uricosurique qui favorise l'excrétion d'acide urique dans l'urine**, il est préconisé en cas d'échec ou d'intolérance aux inhibiteurs de la xanthine oxydase comme l'allopurinol et le fébuxostat, il peut également être associé à ces derniers. [68]

I.3.2.3.a. Spécialité pharmaceutique :

Suspendu en France en 2016, le probénécide dont le nom commercial était BENEMIDE a pu voir son approvisionnement maintenu sur le marché français car l'ANSM a autorisé la commercialisation d'une spécialité similaire destinée initialement au marché allemand : PROBENECIDE BIOKANOL 500 mg en comprimés sécables. Il n'était disponible qu'auprès des pharmacies hospitalières où il pouvait être rétrocédé aux patients ambulatoires et depuis avril 2019, le probénécide a fait son retour en France sous le nom de la spécialité SANTURIL 500 mg en comprimés sécables. Cette spécialité a obtenu une AMM nationale sur la base d'un usage médical bien établi, elle est mise à disposition en ville et à l'hôpital.

De même composition et de forme galénique identique, les spécialités BENEMIDE et PROBENECIDE BIOKANOL ne diffèrent que par leur composition en excipients, ainsi que leurs modalités d'administration chez l'enfant. C'est pourquoi le laboratoire concepteur INRESA a souligné dans une lettre adressée aux professionnels de santé que « Le prescripteur et/ou le dispensateur doivent tenir compte des différences éventuelles entre le médicament importé et le médicament manquant habituellement prescrit, évaluer au cas par cas le bénéfice et le risque de l'utilisation d'une spécialité différente dans ce contexte ».

Ce traitement dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans les indications suivantes :

- Goutte tophacée ou non **en l'absence d'hyperuraturie** ;
- Hyperuricémie symptomatique primitive ou secondaire sans insuffisance rénale
- Adjuvant de la pénicillinothérapie.

L'utilisation du SANTURIL en monothérapie ou en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase est envisageable. [191] [192] [193]

I.3.2.3.b. Mécanisme d'action

Le probénécide est un agent uricosurique qui **inhibe la réabsorption tubulaire des urates** par action enzymatique rapidement réversible.

I.3.2.3.c. Posologie

Chez l'adulte, la dose quotidienne de probénécide est instaurée selon le schéma suivant :

En traitement initial à raison d'un demi-comprimé donc 250 mg à répartir deux fois par jour pendant 1 semaine en début de traitement au cours du repas. Puis en traitement d'entretien, 1 comprimé de 500 mg 2 fois par jour au cours du repas. Le traitement doit être maintenu à cette dose quotidienne jusqu'à ce que l'uricémie se normalise et que les dépôts d'urate dans les tissus aient été réduits. Cette augmentation de posologie s'explique par une excrétion importante d'acide urique observée en début de traitement. [193]

I.3.2.3.d. Effets indésirables

Une crise de goutte peut se produire en début de traitement, il est également possible que des cristaux et/ou **des calculs d'acide urique se forment dans les voies urinaires**, cela s'explique par l'augmentation de l'élimination de l'acide urique dans les reins et les voies urinaires. Il est alors fondamental de sensibiliser les patients lors de la dispensation du traitement afin de s'assurer qu'ils aient un **apport en liquide alcalin abondant pour obtenir un ajustement approprié du pH urinaire** (pH 6.5-6.8).

D'autres effets comme une augmentation du risque de réactions allergiques, des rougeurs et démangeaisons au niveau cutané chez les patients infectés par le VIH ont été décrites dans les publications médicales. Il est impératif de stopper le traitement par santuril et de prévenir un médecin en cas d'apparition de ces effets. Enfin, des effets gastro-intestinaux comme la perte d'appétit, des nausées, vomissements et flatulences peuvent fréquemment survenir. [192]

I.3.2.3.e. Contre-indications

Le probénécide est contre-indiqué en cas **d'antécédents de lithiase urinaire**, de goutte aiguë ou secondaire à une hémopathie, d'hyperuricémie primitive due à une surproduction d'acide urique d'hyperuricémie secondaire à une chimiothérapie anticancéreuse, à une néoplasie myéloproliférative, à une radiothérapie et **en cas d'hyperuricurie**.

En cas d'insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine < 50 ml/min et < 30 ml/min, chez les enfants de moins de 15 ans et dans le cas d'hypersensibilité à l'un des composants et aux sulfamides. [194]

I.3.2.3.f. Interactions médicamenteuses [194]

Tableau 20 : *Probénécide principales interactions médicamenteuses*

Interactions faisant l'objet de contre-indication
Avec le méthotrexate, car il y a une augmentation de la toxicité du méthotrexate par inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par le probénécide.
Interactions faisant l'objet d'association déconseillée
Avec l'acide acétylsalicylique, par diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux
Interactions faisant l'objet de précautions d'emploi
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Avec le Colestipol, les résines chélatrices, les topiques gastro-intestinaux et les antiacides : la prise de ces substances peut diminuer l'absorption du probénécide, d'une façon générale la prise de ces médicaments doit se faire à distance du probénécide en respectant un intervalle de plus de 2 heures. ▪ Avec le Cefprozil induisant une augmentation de la concentration du cefprozil, par diminution de sa clairance rénale par le probénécide avec une majoration éventuelle de sa néphrotoxicité. ▪ Avec la Diprophylline avec un risque de surdosage par augmentation des concentrations plasmatiques de diprophylline, il est conseillé de réduire la posologie de diprophylline pendant le traitement par le probénécide ▪ Avec le Doripénem avec un risque de surdosage par augmentation des concentrations plasmatiques de doripénem, la même conduite est à tenir que pour la diprophylline. ▪ Avec le Loracarbef avec une augmentation de la concentration du loracarbef, par diminution de sa clairance rénale par le probénécide avec une majoration éventuelle de sa néphrotoxicité.

I.3.2.4. Benzbromarone

Autre molécule uricosurique, le benzbromarone, au même titre que le probénécide, favorise l'élimination urinaire de l'acide urique. Il est considéré comme plus efficace que l'allopurinol tant sur la réduction de l'uricémie que sur la régression des tophi. Il est indiqué en cas de réponse insuffisante aux inhibiteurs de la xanthine oxydase.

I.3.2.4.a. Spécialité pharmaceutique

Le benzbromarone, auparavant commercialisé sous le nom de spécialité DESURIC, au dosage de 100 mg a été retiré du marché en France en avril 2003 en raison de rares cas d'atteintes hépatiques cytolytiques d'évolution fatale ou ayant nécessité une transplantation hépatique dans les premiers mois de traitement.

Une lettre rédigée en 1996 destinée aux professionnels de santé suivie d'une modification de l'information destinée aux prescripteurs en 1997 et en 2022 avait pour but de sensibiliser quant aux effets indésirables graves. Toujours est-il que, malgré ces mesures, les données internationales ont montré que des cas d'atteintes hépatiques graves étaient toujours rapportés.

En conséquence, suite à une réévaluation du rapport-bénéfice/risque défavorable, Sanofi-Synthélabo France en accord avec l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé a suspendu la commercialisation du DESURIC en France.

Le benzbromarone se révèle vital pour certains patients présentant une goutte sévère en impasse d'alternative thérapeutique, c'est pourquoi le DESURIC **peut être mis à disposition en France dans le cadre d'ATU nominative, sous réserve d'un suivi hépatique strict.** [195] [196]

I.3.2.4.b. Mécanisme d'action

Le benzbromarone agit en augmentant l'uraturie, par augmentation de la clairance rénale de l'acide urique sans modification de la filtration glomérulaire. [197]

I.3.2.4.c. Posologie

La posologie est de 1 à 3 comprimés à 100 mg, soit 100 à 300 mg par jour. Elle doit être définie en fonction de l'uricémie et de l'uraturie qui doivent être contrôlées régulièrement ; la posologie doit donc être adaptée afin de maintenir l'uricémie dans la zone souhaitée.

De plus, un bilan hépatique incluant les transaminases, phosphatases alcalines et gamma-GT, doit être effectué avant la mise en place du traitement. Il est nécessaire qu'un suivi clinique et biologique rapproché soit instauré pendant au moins les 6 premiers mois.

Dans le cas où les taux de transaminases augmentent au-delà de la limite supérieure de la normale, le traitement devra être impérativement et définitivement suspendu, le patient sera par la suite surveillé étroitement jusqu'à la normalisation de son bilan hépatique.

I.3.2.4.d. Effets indésirables

L'administration de benzbromarone peut provoquer, de la même manière que les autres traitements de fond, un accès goutteux en début de traitement d'où la nécessité d'associer la colchicine dans les 2 ou 3 premiers mois de traitement.

D'autre part, l'effet le plus fréquent concerne des cas de lésions hépatiques de type cytolytique incluant des hépatites fulminantes. Ces atteintes hépatiques ont été jugées de forte causalité non évitable et d'incidence élevée parmi les nouveaux patients traités (1/100 à 1/6.000). Elles sont survenues au cours des premiers mois de traitement. Le patient doit alors être informé avant d'entamer son traitement du risque de survenue d'effets indésirables hépatiques potentiellement graves et de la nécessité de contacter un médecin en cas d'apparition de ces derniers.

D'autres effets indésirables comme des diarrhées et nausées, des réactions allergiques ont été signalés ainsi que des troubles rénaux tels que lithiase rénale et colique néphrétique. Par conséquent, un dosage de l'uraturie est réalisé avant d'instaurer le traitement, ce dernier ne doit pas dépasser la valeur de 700 mg/24h. Et, afin de prévenir le risque de calculs urinaires et de coliques néphrétiques une cure de diurèse et un alcalisant urinaire sont requis. [196]

I.3.2.4.e. Contre-indications

Le benzbromarone est contre-indiqué chez les patients âgés de moins de 6 ans, et chez ceux présentant une atteinte hépatique connue, une insuffisance rénale modérée ou sévère dont le taux de filtration glomérulaire est inférieur à 30 ml/min, en cas d'uraturie supérieure ou égale à 700 mg/jour sous régime alimentaire normal, en cas de lithiase rénale, de porphyrie hépatique, de goutte secondaire aux hémopathies, d'hypersensibilité à la benzbromarone ou à l'un des excipients, enfin en cas de co-administration d'autres médicaments hépatotoxiques notamment les antituberculeux.

I.3.2.4.f. Interactions médicamenteuses

L'administration concomitante de cette molécule avec d'autres médicaments hépatotoxiques est contre-indiquée en particulier avec les antituberculeux notamment la pyrazinamide qui, indépendamment de son potentiel hépatotoxique, pourrait diminuer l'activité uricosurique de la benzbromarone et donc son efficacité.

Les interactions ayant fait l'objet d'association déconseillée ont été retrouvés avec les salicylés qui sont responsables d'une diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'acide urique au niveau des tubules rénaux.

Les interactions ayant fait l'objet de précautions d'emploi ont été relevés avec les anticoagulants oraux, induisant une augmentation de l'effet anticoagulant oral et du risque hémorragique. Il est nécessaire d'adapter la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le benzbromarone et après son arrêt, ainsi que de pratiquer un contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et de surveiller l'INR.

I.3.2.5. Rasburicase

La rasburicase est un agent uricolytique utilisé dans le traitement et la prophylaxie de l'hyperuricémie aiguë. Il est prescrit en vue de **prévenir l'insuffisance rénale aiguë chez les adultes, enfants et adolescents âgés de 0 à 17 ans souffrant d'une hémopathie maligne** avec masse tumorale élevée et ayant un risque de réduction ou de lyse tumorale rapide lors de l'initiation de la chimiothérapie. [198]

Il est utilisé hors AMM chez des patients atteints de goutte sévère tophacée lorsque l'objectif d'uricémie n'est atteint avec aucun des traitements hypouricémifiants conventionnels à dose maximale.

I.3.2.5.a. Spécialité pharmaceutique

Le principe actif rasburicase a pour spécialité le FASTURTEC 1.5 ml/ml disponible en poudre et solvant pour solution à diluer pour perfusion. La poudre se présente sous la forme d'un culot blanc, le solvant est un liquide incolore et limpide. Après reconstitution, 1 ml de Fasturtec dilué contient 1.5 mg de rasburicase.

Fasturtec est une enzyme recombinante : l'urate oxydase, qui est une enzyme protéique uricolytique, est produite par une souche génétiquement modifiée de *Saccharomyces cerevisiae*. La rasburicase correspond à une protéine tétramérique constituée de sous-unités identiques ayant une masse moléculaire de l'ordre de 34 kDa.

Ce médicament est soumis à prescription hospitalière, sa prescription est réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. [199] [200] [201]

I.3.2.5.b. Mécanisme d'action

La rasburicase est un agent uricolytique puissant qui catalyse l'oxydation enzymatique de l'acide urique en allantoïne, substance hydrosoluble, facilement excrétée par le rein, dans les urines. Elle normalise plus rapidement que l'allopurinol l'uricémie chez les patients présentant une hyperuricémie avant la chimiothérapie. [198]

I.3.2.5.c. Posologie

Le fasturtec doit seulement être utilisé immédiatement avant ou durant l'initiation de la chimiothérapie, car en l'état actuel, les données sont insuffisantes pour recommander son utilisation lors de cures répétées.

La dose recommandée est de 0.20 mg/kg/jour. Le fasturtec est administré une seule fois par jour sous forme d'une perfusion intraveineuse de 30 minutes après dilution dans 50 ml d'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml.

La durée maximale du traitement est de 7 jours, elle sera fixée en fonction du suivi adapté du taux d'acide urique dans le plasma et de l'évaluation clinique. Ce traitement doit nécessairement être administré sous surveillance médicale.

Afin de perfuser cette solution, il est nécessaire d'utiliser une tubulure différente de celle mise en place pour administrer les agents de chimiothérapie dans le but de minimiser tout risque d'incompatibilité médicamenteuse. Toutefois, dans le cas où la mise en place d'une tubulure différente est impossible, la tubulure doit être rincée avec du sérum physiologique entre chaque perfusion de cytotoxiques et de rasburicase. [199] [200] [201]

I.3.2.5.d. Effets indésirables

Le fasturtec est administré simultanément à la chimiothérapie cytotoxique dans un contexte de prise en charge des affections malignes, la causalité des effets indésirables est de ce fait difficile à évaluer en raison d'un grand nombre d'effets indésirables liés à ces maladies et à leurs traitements.

Néanmoins, les effets indésirables les plus fréquemment signalés sont : des nausées, vomissements, céphalées, fièvres et diarrhées. Des anémies hémolytiques ou des méthémoglobinémies ont été remarquées chez certaines populations à risque telles que chez les patients présentant un déficit en G6PD.

I.3.2.5.e. Contre-indications

Le fasturtec est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ainsi qu'en cas de déficit en G6PD et autres désordres métaboliques connus pour entraîner une anémie hémolytique. Afin d'anticiper tout risque d'anémie hémolytique induit par le peroxyde d'hydrogène qui est produit lors de la conversion de l'acide urique en allantoiné, la rasburicase est contre-indiquée chez les patients atteints de ces troubles métaboliques.

I.3.2.5.f. Interactions médicamenteuses

Concernant les interactions médicamenteuses, aucune donnée à ce jour n'a été signalée. Il est peu plausible que la rasburicase, qui est une enzyme, soit en cause dans les interactions médicamenteuses.

I.4. Traitement non médicamenteux

Après avoir abordé les diverses alternatives médicamenteuses, nous allons à présent nous pencher sur les nombreuses options non pharmacologiques. Ces dernières, en plus du traitement médicamenteux de crise ou de fond, apportent un complément non négligeable permettant ainsi d'améliorer la prise en charge du patient atteint de goutte.

I.4.1. Mise en place de mesures hygiéno-diététiques

Comme pour toute pathologie, les mesures hygiéno-diététiques sont essentielles en complément du traitement médicamenteux pour optimiser la prise en charge de la goutte. Ces mesures comprennent le régime hypouricémiant et la diétothérapie chez les personnes hyperuricémiques, qui visent trois objectifs principaux :[187]

Tout d'abord, il est **important d'augmenter l'excrétion urinaire de l'acide urique en favorisant la diurèse**. La quantité d'urate éliminée est directement liée au volume d'urine, d'où la recommandation de boire **au moins 2 litres d'eau par jour**. De plus, **l'alcalinisation des urines favorise la conversion de l'acide urique en urates hautement solubles**. En effet, une étude menée auprès de 535 patients atteints de goutte a démontré que ceux qui buvaient de 5 à 8 verres d'eau par jour présentaient 43% moins de crises que ceux qui n'en buvaient qu'un seul.

En officine, il est possible de dispenser en vente libre la **spécialité Foncitril® 4000** et la **spécialité Alcaphor® sur ordonnance** : ces deux alcalinisants associent citrate de sodium et de potassium et permettent de **diminuer l'acidité des urines** en empêchant la formation de cristaux d'acide urique ou de cystine.

D'autre part, il est possible de conseiller **les eaux de Vichy Saint-Yorre et de Vichy Célestins** en traitement adjuvant de la dissolution des lithiases d'acide urique. Ces eaux, du fait de leur richesse en bicarbonates de sodium, doivent être utilisées avec précaution en cas d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque ou de rétention hydrosodée.

Les patients goutteux peuvent suivre des cures d'eau thermale de Vittel®, Evian®, Contrexéville® ou Dax® ; ces dernières s'avèrent davantage bienfaites contre les lithiases uratiques que contre les douleurs articulaires elles-mêmes.

En second lieu, il est possible de diminuer la fréquence des crises de goutte voir de les éviter en adaptant l'alimentation en commençant par **éliminer toute alimentation riche en purines ou purinophores** comme **les abats, la charcuterie, la volaille, extrait de viande, viandes séchées, bouillons de viande, poissons, fromages très fermentés**. Également, en limitant l'apport d'aliments précurseurs de purines dits « purinogènes » comme les gelées de viandes, et toutes les viandes, charcuterie, œufs. Aussi, la consommation de viande doit être limitée et si possible maintenue à une proportion de 150 g de viande par jour.



Figure 41 - Classification de la teneur des aliments en acide urique du moins concentré au plus concentré

Toutefois, l'alimentation lactovégétarienne s'avère bénéfique étant donné que l'hyperuricémie n'est pas en lien avec la consommation protéique globale, mais s'accroît sensiblement avec celle de **protéines d'origine animale**. Les protéines d'origine végétale riches en purines comme **les légumineuses sont liées à une diminution du risque de goutte** car elles ne sont pas converties en acide urique. Ainsi, il est vivement conseillé aux sujets hyperuricémiques d'en consommer afin de compenser un apport carné réduit.

Il est important de privilégier les acides gras mono-insaturés, les glucides à faible index glycémique avec un apport énergétique modéré, les légumes, les fruits riches en fibres, les vitamines et oligoéléments.

A contrario, certains légumes comme les épinards, le chou-fleur, les asperges, l'oseille, la rhubarbe, les asperges, les aubergines, le poireau, les patates douces, les carottes... s'avèrent mauvais et peuvent favoriser le risque de goutte. Ces aliments sont très riches en acide oxalique : un acide faible présent dans le sang et les urines qui peut, en cas d'excès, se déposer dans les articulations entraînant des douleurs rhumatismes.

Le fait **de consommer certains produits laitiers** comme le lait, les fromages blancs, les petits Suisses et les yaourts aident aussi à diminuer le risque de goutte.

D'après une étude parue dans un article publié en 2017 dans le British Medical Journal, **le café avec ou sans caféine réduirait la concentration d'acide urique dans le sang** et aurait un effet positif pour soigner la goutte. De même, dans un ouvrage paru en 1833 « *Le café, préservatif et curatif de la goutte et de la vérole* » L. Edouard écrit « le café a sensiblement diminué la violence des accès de goutte ». Ainsi, depuis la nuit des temps le café aurait un effet curatif sur la goutte. [202] [203]

Concernant la **consommation d'alcool, elle apparaît comme un facteur de risque de survenue de crise de goutte**, car le métabolisme de l'alcool entraîne une dégradation de l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine monophosphate (AMP) partiellement convertie en acide urique. Par ailleurs, les lactates résultant de cette consommation augmentent la réabsorption tubulaire des urates.

La bière et le vin blanc comportent davantage de purines que le vin rouge. Idéalement, il convient d'éviter la consommation d'alcool ou du moins de limiter sa consommation journalière à un verre. Comme énoncé dans la partie « facteurs de risque de la goutte » et d'après les différentes données rapportées lors d'études ; **le fructose contenu dans les sodas** produit de l'AMP par le biais de sa dégradation hépatique. C'est aussi un précurseur des purines donc de l'acide urique c'est pourquoi la consommation de sodas est déconseillée.

Enfin il est intéressant de prendre en charge les désordres métaboliques auxquels l'hyperuricémie est couramment associée tels que l'obésité, le diabète et les dyslipidémies : lutter contre le surpoids et l'obésité est fondamental. Suite à un excès d'apport alimentaire purinophore ou purinogène, l'hyperuricémie peut être vue comme le marqueur d'un style alimentaire hyperénergétique.

En cas de surcharge pondérale, il faut inciter les patients à suivre un régime hypocalorique. De même, concernant les dyslipidémies, il faut associer un régime normolipémiant associé aux mesures diététiques citées plus haut.

Les régimes trop drastiques ne sont pas recommandés. Certes le contrôle du poids est nécessaire, mais le risque d'un amaigrissement rapide engendrerait une réabsorption rénale accrue de l'acide urique secondaire à la cétogénèse. **Quant au jeûne, il est déconseillé**, car à court terme il peut **freiner l'élimination urinaire d'urates au moyen de la formation de corps cétoniques** et ainsi être à l'origine de crises de goutte.

Sur le même plan, les régimes hyperprotéinés utilisés pour obtenir une perte de poids plus rapide sont liés à un risque de goutte car ils sont responsables d'une cétogénèse qui encourage la réabsorption de l'acide urique par l'intermédiaire des transporteurs URAT1.

Enfin, en complément de ces règles hygiéno-diététiques, il est important de souligner la place occupée par une **activité physique régulière** qui demeure vivement recommandée à un rythme non soutenu et prolongé étant donné que les muscles produisent de l'acide urique ce qui peut induire une hyperuricémie transitoire. [204] [187]

I.4.1.1. Education à la maladie

Les parties précédentes nous ont permis de mettre en avant deux volets complémentaires : le traitement médicamenteux associé aux conseils hygiéno-diététiques. Néanmoins, pour arriver à une prise en charge complète, le patient doit adhérer à son traitement et adopter un régime de vie adapté à sa pathologie. La clé réside donc dans l'éducation à la maladie.

Une enquête qualitative réalisée sur un échantillon de conjoints de patients atteints de goutte ainsi que d'infirmiers hospitaliers exerçant dans les services de rhumatologie et de médecine interne a permis de constater que de nombreux freins existaient chez les patients. En commençant par une connaissance insuffisante de leur pathologie responsable d'une perception erronée de sa sévérité et de sa chronicité, mais aussi d'une confusion dans les traitements et d'une méconnaissance du suivi des régimes alimentaires. On retrouve également les expériences négatives découlant de la mise en place des traitements hypo-uricémiants ainsi qu'un ressenti mitigé des patients concernant le manque d'informations données par les professionnels de santé.

Toutes ces contraintes peuvent expliquer pourquoi **les patients goutteux ont le taux d'observance le plus faible du traitement** parmi les patients atteints de sept maladies chroniques dont l'ostéoporose, l'hypertension et le diabète.

D'après l'article de la Revue du Rhumatisme « L'observance dans la goutte », G.Reach s'est intéressé aux causes de non-observance, il a constaté que cette dernière était plus fréquente chez les patients les plus jeunes, ce qui est d'ailleurs observé dans d'autres maladies chroniques. [205]

Concernant le suivi des règles hygiéno-diététiques nous ne disposons pas de nombreuses données nous permettant d'établir un suivi. Toutefois, elles figurent tout de même au deuxième et au troisième rang des recommandations de l'EULAR. Concernant la prise en charge de la goutte, tout laisse à penser que le respect des mesures hygiéno-diététiques est totalement écarté car la plupart des patients et professionnels de santé ne s'attardent que sur l'aspect médicamenteux de la prise en charge.

L'éducation thérapeutique du patient a donc toute sa place dans la goutte, il est nécessaire d'aider le patient à comprendre sa maladie, en lui délivrant tous les conseils nécessaires afin de faciliter et d'adapter son régime de vie.

I.4.2. Intérêt de la phytothérapie

Dans le traitement de la phase aiguë, certaines plantes peuvent être recommandées :

On retrouve le cassis (*Ribes nigrum*) avec des feuilles riches en flavonoïdes et en vitamines C. Le cassis agit comme un anti-inflammatoire et analgésique périphérique piégeant les radicaux libres en s'opposant à la lipoperoxydation. Quant aux bourgeons, ils augmentent le tonus sympathique et stimulent la production de cortisol par les surrénales, ils sont responsables d'une action anti-inflammatoire plus importante que celle des feuilles.

L'harpagophyton (*Harpagophytum procumbens*) est une plante dont la racine détient une action analgésique et anti-inflammatoire souvent comparée à celle de la phénylbutazone et de l'indométacine c'est pourquoi il faut éviter de l'associer avec ces médicaments.

Le bourgeon de Frêne (*Fraxinus excelsior*) est utilisé traditionnellement dans les troubles du catabolisme des nucléoprotéines tels que la goutte et les arthrites microcristallines. Les feuilles de Frêne possèdent à la fois des propriétés diurétique, antalgique, anti-inflammatoire et antiarthritique du fait de leur riche composition en polyphénols.

Dans le cadre du traitement de fond, certaines plantes sont indiquées : [187]

- On peut citer l'ortie (*Urtica urens*) dont les feuilles sont riches en flavonoïdes, composés phénoliques, acides organiques, éléments minéraux et vitamines permettant d'obtenir une action diurétique provoquant l'élimination de l'urée et de l'acide urique. L'ortie présente aussi des propriétés anti-inflammatoires provenant de l'inhibition de la cascade de l'acide arachidonique.
- La vergerette du Canada (*Erigeron canadensis*), aux propriétés moins importantes que l'harpagophyton, semble plus active en traitement de fond ; ses parties aériennes fleuries ont surtout une action diurétique et uricolytique.
- Le bouleau (*Betula pendula*), dont les feuilles renferment des flavonoïdes aux effets diurétiques et dépuratifs, empêchent la formation de lithiases rénales d'acide urique, c'est pourquoi des cures régulières sont indiquées en traitement de fond de la goutte.
- L'alkékengé (*Physalis alkekengi*) dont le fruit est un diurétique uricolytique.
- Les cerises riches en anthocyanosides auraient un effet favorable sur la goutte. En effet, en consommer 10 à 12 par jour pendant environ deux jours ou plus permettrait, selon une étude américaine publiée en 2012, de réduire de 35% le risque de crise de goutte.
- Les branches ou tiges de céleri consommées comme telles ou en jus seraient préconisées comme un remède naturel contre la goutte. Il est recommandé d'en consommer l'équivalent d'environ 4 branches par jour pour lutter contre cette pathologie.

I.4.3. Aromathérapie

L'aromathérapie trouve également sa place dans la prise en charge de la goutte. Deux spécialistes : D.Festy et A.Dufour ont regroupé dans leur ouvrage intitulé « *Ma petite bible des huiles essentielles* » les mélanges d'huiles essentielles à privilégier en cas de crise de goutte. En réflexe, il est conseillé d'appliquer 2 gouttes pures de gaulthérie couchée (*gaultheria procumbens*), cette huile essentielle est connue pour ses propriétés anti-inflammatoire et anti-rhumatismale, en massage léger sur les articulations douloureuses 3 fois par jour pendant 5 à 7 jours. En formule complète, à appliquer en massages légers sur les articulations douloureuses 3 fois par jour pendant 5 à 7 jours dans un flacon en verre coloré de 2 ml : [206]

- 5 gouttes d'huile essentielle de gaulthérie couchée
- 5 gouttes d'huile essentielle de genévrier commun (*juniperus communis*) connu pour être un anti-inflammatoire articulaire efficace, tonique surrénalien et SOS drainage lymphatique et circulation veineuse
- 5 gouttes d'huile essentielle de romarin à camphre (*rosmarinus officinalis camphoriferum*) et ses puissantes propriétés analgésiques la rendent précieuse contre toutes les souffrances musculaires ou rhumatismales, elle est aussi un excellent diurétique et décongestionnant veineux
- 5 gouttes d'huile essentielle de menthe poivrée (*mentha piperita*) utilisée dans le cadre de la goutte, sciatique, arthrite, tendinite, et les rhumatismes

Ces huiles doivent être diluées dans 2 ml d'huile végétale de millepertuis (*hypericum perforatum*) plante réputée en cas de douleurs et irritations cutanées.

En bain de pieds, il est conseillé de tremper les pieds deux fois par jour dans un bain chaud de 38 degrés pendant une dizaine de minutes dans un mélange de :

- 2 gouttes d'huile essentielle de gaulthérie couchée
- 2 gouttes d'huile essentielle d'eucalyptus citronné (*eucalyptus citriodora*) connue pour ses propriétés décontracturantes, anti-inflammatoires et antifongiques
- 2 gouttes d'huile essentielle de romarin à camphre

Ces huiles doivent être diluées dans une cuillère à café de base pour bain.

Enfin, par voie orale, il est conseillé de poser le mélange d'huiles essentielles suivant sur une petite cuillère de miel avec un¹/₂ sucre ou une cuillère d'huile d'olive à raison de 3 fois par jour pendant 1 semaine :

- 1 goutte d'huile essentielle de genévrier commun
- 1 goutte d'huile essentielle de citron (*citrus limonum*)

I.4.4. Homéopathie

Dans le cadre du traitement de crise, trois souches peuvent être utilisées à raison de trois granules de chaque toutes les heures en alternance jusqu'à la disparition des douleurs :

- Belladonna 9 CH : la belladone officinale, également connue sous le nom d'Atropa Belladonna, est une plante vivace de la famille des Solanacées. Cultivée dans de nombreux pays en raison de son importance dans la pharmacopée, elle est présente dans toute l'Europe centrale et méridionale, en Asie occidentale et en Afrique du Nord. La belladone possède des propriétés antispasmodiques, antitussives et antalgiques. Elle est indiquée en cas de crampes gastro-intestinales ou abdominales, d'asthme, de constipation, de dilatation des pupilles pour un examen oculaire, et dans le traitement anticholinergique. [207] [208]
- Colchicum autumnale 9 CH : le colchique d'automne est une plante herbacée appartenant au genre Colchicum. Très commune dans les prairies humides de l'Europe méridionale et tempérée, elle appartient à la famille des Liliacées. Utilisée depuis l'Antiquité contre les crises de goutte, elle est préconisée dans les cas suivants :
 - Lorsque le sujet a une crise de goutte surtout localisée au niveau du gros orteil ;
 - Lorsque l'articulation est chaude et rouge, tandis que le sujet à froid et présente une sensibilité extrême au toucher
 - Lorsque la crise est aggravée par le temps froid, la nuit, le toucher et le mouvement.
- Nux vomica 9ch : la noix vomique, graine du fruit du vomiquier, est une espèce d'arbres à feuillage persistant originaire de l'Asie du Sud-Est, appartenant à la famille des Loganiacées. Toxique à haute dose, elle était utilisée au Moyen Âge comme antidote à la peste. Elle est essentielle pour lutter contre les indigestions avec nausées, vomissements et diarrhées. [209] [210] [211]

En cas d'œdème rosé de l'articulation accompagné de douleurs piquantes, atténuées par des applications de froid, Apis mellifica 5 CH, provenant de l'abeille Apis mellifica, est recommandé. Cette souche est indiquée dans tous types d'œdème d'origine allergique ou inflammatoire, à la posologie de 5 granules 5 à 6 fois par jour.

Pour une articulation enflée, rouge et chaude, des douleurs piquantes aggravées par le moindre mouvement et le toucher, mais atténuées par une pression forte et soutenue, Bryonia 5 CH, provenant de la bryone blanche, plante vivace grimpante très toxique de la famille des Cucurbitacées, est conseillée, à raison de 5 granules 5 à 6 fois par jour. [212]

En traitement de fond, le Lycopodium est préconisé en plus du Nux vomica (Lycopodium clavatum) Le genre Lycopodium regroupe quelques espèces de plantes appartenant à la division des Lycophytes. Ces dernières ont l'aspect de grandes mousses. Le Lycopodium est indiqué dans les troubles digestifs tels que les ballonnements, les migraines d'origine digestive, les lithiases urinaires avec tendance à la colique néphrétique, les angines et rhino-pharyngites à répétition. [209]

I.4.5. Immobilisation et importance du glaçage

L'immobilisation de l'articulation affectée et l'application de glace pendant environ 10 à 15 minutes jusqu'à trois fois par jour sont des mesures complémentaires efficaces et importantes pour réduire la durée de la crise de goutte. [213] [214]

Suite aux recommandations de 2020 de la SFR pour la prise en charge de la goutte, une étude a été menée sur des patients traités par application locale de glace en association avec un traitement anti-inflammatoire. Les patients ayant reçu un traitement par glace ont présenté une réduction plus importante de la douleur pendant une semaine par rapport à ceux qui n'ont pas reçu de traitement par glace. De plus, il a été observé que l'application locale de glace réduisait les taux synoviaux de plusieurs cytokines pro-inflammatoires dans les arthrites microcristallines. [215]

I.4.6. Orthopédie

Bien qu'aucune recommandation orthopédique concernant la prise en charge du pied goutteux n'ait été émise, il est possible de proposer **le dispositif d'orthèse permettant de diminuer la pression au niveau de la première phalange métatarsienne**. D'autre part, le port de chaussures orthopédiques de largeur adéquate permettrait d'éviter la compression de l'articulation du gros orteil. [187]

PARTIE III
ENJEUX DU PHARMACIEN
D'OFFICINE DANS LA PRISE EN
CHARGE DE LA GOUTTE

I. Relation pharmacien d'officine – patient

I.1. Observance du patient en officine

Longtemps considéré comme simplement un professionnel de santé se limitant à « vendre » les médicaments, le pharmacien d'officine a revêtu cette image péjorative pendant de nombreuses années. Néanmoins, en 2024, le pharmacien apparaît comme réel acteur dans la prise en charge du patient, entre dispensation de médicaments, conseils, accompagnement et nombreuses missions de prévention qui se sont développées depuis la crise du COVID-19, le pharmacien est aujourd'hui au centre du parcours de soins. Il est l'interlocuteur direct entre le médecin et le patient ainsi que les autres professionnels de santé.

Le pharmacien est le seul professionnel de santé accessible sans rendez-vous, il est disponible à tout moment pour répondre aux divers besoins des patients. Il est en mesure de réaliser un suivi constant et régulier du traitement médicamenteux ce qui en vient à reconnaître la place qu'il occupe dans l'observance thérapeutique du patient.

L'observance thérapeutique se définit comme la capacité à prendre correctement son traitement, elle concerne la prise médicamenteuse, la posologie, les horaires, le nombre de prises, mais aussi l'application des règles hygiéno-diététiques, le suivi médical et les visites de contrôle. Elle est prépondérante pour le patient, et apparaît comme un enjeu de santé publique, car elle permet de réduire les facteurs de morbidité et de mortalité induits par toute maladie traitée. Généralement, lorsque le patient se rend à la pharmacie, un nouveau traitement lui a été prescrit par son médecin ou bien il s'agit simplement d'un renouvellement. Dans ce cas, le pharmacien d'officine intervient et la communication peut débuter par un échange d'informations avec dans un premier temps l'écoute du patient, la compréhension du problème exposé, puis vient la solution que met à disposition le pharmacien.

Le pharmacien doit simplifier autant que possible le traitement pour le patient en lui expliquant de manière claire et simple, par exemple en indiquant sur les boîtes de médicaments quand les prendre et pourquoi les prendre à ce moment-là. Il joue un rôle essentiel dans le suivi de l'observance du traitement par le patient. En effet, la délivrance du traitement se fait uniquement auprès du pharmacien. Ainsi, si le patient cesse de récupérer son traitement chaque mois, le pharmacien le remarquera et en discutera avec lui pour le convaincre de l'importance de suivre le traitement, notamment dans le cas du traitement de fond de la goutte.

Plusieurs molécules telles que l'Allopurinol et le fébuxostat peuvent entraîner lors de leur initiation des crises de goutte, la plupart du temps les patients ne sont pas mis au courant de ces effets et décident d'interrompre subitement leur traitement de fond en raison « de la douleur insupportable ». Le pharmacien devra préciser au patient, particulièrement lors de la première délivrance, que le traitement de fond pourra entraîner des accès goutteux, mais que la colchicine sera justement prescrite au moins les 6 premiers mois en concomitance au traitement de fond pour soulager ces accès.

Ce qui en vient à conclure qu'une bonne communication et une relation de confiance doivent s'établir entre le patient et son pharmacien. En discutant de leurs problèmes, les patients sont plus à même de découvrir que le fait de nier leurs troubles et d'avoir des idées préconçues sur leur traitement peut les mener à oublier certaines prises médicamenteuses entraînant par la suite des effets indésirables et une dégradation de leur état.

D'autre part, dans la majorité des cas, les personnes sont suivies par plusieurs professionnels de santé. Il est alors important que le pharmacien s'assure que l'ensemble des prescripteurs soient mis au courant des traitements pris par le patient en élaborant par exemple un plan de traitement intégré. Ce type de plan peut contribuer à réduire le nombre d'effets secondaires et à cibler les interactions médicamenteuses, voire simplifier le schéma thérapeutique. [216] [217]

I.2. Détection de la non-observance du patient en officine

Après avoir mis en avant la capacité du pharmacien d'officine à inciter les patients à être observant, nous allons à présent souligner les raisons de la non-observance du patient en officine, en commençant tout d'abord par citer les raisons qui peuvent pousser le patient à ne pas suivre son traitement médicamenteux :

- L'oubli de la prise du traitement
- Le manque de compréhension ou la mauvaise interprétation des instructions
- Les effets secondaires qui peuvent être handicapants, le traitement peut alors être perçu comme plus contraignant que le trouble lui-même
- Contraintes suite à la prise du traitement (prise plusieurs fois par jour, mauvais goût, restrictions alimentaires liées à la pathologie, à la consommation d'alcool, etc....)
- Refus de prendre conscience du trouble, avoir peur de devenir dépendant au médicament, manque de confiance en son professionnel de santé.

Ajoutons à cela le facteur âge qui n'influe peut-être pas à lui seul sur l'observance du traitement, mais demeure néanmoins non négligeable, car il est suivi d'une altération de la fonction physique ou mentale, d'une polymédication et donc d'un risque d'interactions médicamenteuses et d'effets secondaires.

Bien évidemment, si les personnes ne respectent pas le traitement, les symptômes ne peuvent être soulagés ni le trouble guéri ; cette non-observance peut avoir des conséquences graves et coûteuses puisque chaque année on estime à 125 000 le nombre de décès d'origine cardiovasculaire dus à une non-observance du traitement.

De nombreuses « solutions » apparaissent :

- Tout d'abord, les personnes prenant le traitement doivent prendre part aux décisions relatives à leur plan de traitement, elles doivent être impliquées en suivant les effets négatifs qui en découlent et en discuter avec au moins un des professionnels de santé ;
- Si possible se procurer tous les médicaments auprès d'un seul pharmacien afin d'aider ce dernier à avoir une vue d'ensemble sur les différents traitements, les pharmaciens ont accès au dossier pharmaceutique des patients et peuvent repérer les éventuelles interactions médicamenteuses ;
- Informer son pharmacien des médicaments pris en vente libre et des compléments alimentaires ;
- Le pharmacien peut réorienter sa patientèle vers des groupes de soutien, qui permettent à la fois d'être entouré(s), et compris afin d'échanger avec des personnes présentant la même pathologie. Chacun d'eux pourra fournir des suggestions pour faire face aux problèmes des uns et des autres ;
- Des aide-mémoires peuvent être proposés aux patients afin de les aider à ne pas oublier de prendre leurs traitements (cartes de rappel, montre-bracelet...). Le pharmacien peut par exemple proposer lors de la délivrance de noter l'heure de prise sur la boîte de médicament ;
- Des piluliers peuvent être fournis en pharmacie pour aider les personnes à prendre leurs médicaments selon les instructions, cela peut être d'une grande aide pour les personnes âgées dont la prise des doses est basée sur la visualisation (couleur du médicament, forme...) [216]

I.3. Engagements du pharmacien et délivrance de conseils au comptoir

La loi du 21 juillet 2009 a octroyé de nouvelles perspectives aux missions et au rôle du pharmacien d'officine. Il doit contribuer aux soins de premier recours, participer à la coopération entre professionnels de santé, à la mission de service public de la permanence des soins et participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement des patients. Il peut également être désigné comme correspondant au sein de l'équipe de soins par le patient.

Le pharmacien est donc le spécialiste du médicament et à ce titre il se doit de respecter de nombreux engagements.

- Dans le code de la Santé publique, il est mentionné que le pharmacien doit « exercer personnellement sa profession » (art. L5125-20). Ainsi, le titulaire d'une pharmacie doit lui-même délivrer les médicaments dans sa pharmacie et s'il exerce avec une équipe comprenant adjoints et préparateurs, il est également responsable de leurs délivrances.
- Le pharmacien d'officine est tenu au secret professionnel ainsi qu'à la confidentialité, il ne peut communiquer d'informations sur la santé et les traitements de ses patients. Le secret professionnel concerne également toute l'équipe officinale qui doit respecter cette obligation.
- Il y a aussi des obligations concernant le personnel de l'officine, en fonction de son niveau de chiffre d'affaires, le pharmacien d'officine se doit d'embaucher un ou plusieurs autres pharmaciens nommés adjoints afin d'assurer ses missions en toute sécurité.
- Il est tenu d'actualiser ses connaissances afin de suivre les progrès scientifiques ainsi que les évolutions législatives et réglementaires. L'ordre des pharmaciens s'assure régulièrement que chaque pharmacien participe au développement professionnel continu. Ce dernier doit être disponible et assurer une continuité de soins grâce à un système de garde et d'urgences permettant à toute personne de se procurer les médicaments dont elle a besoin, à toute heure du jour et de la nuit.
- Le pharmacien est responsable des médicaments et produits de santé qu'il délivre, que le patient soit en possession d'une ordonnance ou bien lorsqu'il dispense un « médicament de médication officinale » c'est-à-dire qui ne requiert pas de prescription médicale, c'est pourquoi il doit s'engager au refus de dispensation d'un médicament s'il le considère comme inadapté, dangereux ou à l'encontre de l'intérêt du patient ;

- Le pharmacien a un devoir d'information auprès des autorités compétentes comme l'ANSM, il doit les tenir au courant des éventuels effets indésirables rapportés par les patients suite à la prise d'un médicament. Enfin, il relaie les campagnes d'information nationales et participe aux actions de dépistage de certaines maladies.
- Le pharmacien doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient. Il se doit de délivrer les conseils nécessaires au bon usage du médicament. L'acte de dispensation ne consiste donc pas seulement en « une vente de médicament ». Le pharmacien doit accompagner la délivrance en mettant à disposition les conseils nécessaires au bon usage du médicament puisque par ses commentaires et ses recommandations, le pharmacien complète les indications présentes sur l'ordonnance en énonçant les modalités d'administration ou les précautions d'emploi ce qui permet en aval d'éviter d'éventuelles erreurs dans la prise de médicaments. [218] [219] [220]

I.3.1. Expliquer simplement la goutte

La goutte est une maladie chronique qu'il faut essayer de simplifier en l'expliquant au comptoir avec des termes courants car certains patients, lors du diagnostic, ne comprennent pas leur pathologie ce qui peut par la suite impacter l'observance vis-à-vis du traitement, le suivi des règles hygiéno-diététiques et engendrer des préjugés et incompréhensions par rapport à leur propre maladie.

Il faut leur expliquer de façon simple que la goutte est une maladie qui est due au dépôt de cristaux d'acide urique s'accumulant dans les articulations, en raison d'un taux élevé d'acide urique dans le sang qu'on appelle « l'hyperuricémie ». L'accumulation de ces cristaux induit des poussées inflammatoires douloureuses. [221] [68]

I.3.2. Savoir distinguer crise de goutte et goutte chronique

D'après l'OMS, une maladie chronique est une maladie qui requière des soins à long terme sur une période d'au moins plusieurs mois. Les maladies chroniques représentent un enjeu de société à travers leur coût, leur importance dans la population ainsi que par le fait qu'elles puissent être évitées par un mode de vie sain et une prise en charge appropriée des comorbidités.

La goutte, étant une maladie chronique, nécessite que le patient comprenne la différence entre une crise de goutte et la goutte chronique. Le pharmacien joue un rôle essentiel dans la facilitation de la compréhension des traitements, en fournissant au patient toutes les explications

et conseils nécessaires pour un bon suivi. Avant tout, il doit s'assurer que le patient comprenne bien la pathologie, notamment en distinguant une crise de goutte d'une goutte chronique.

Ainsi, lors de la délivrance au comptoir, le pharmacien peut présenter les traitements pour les crises et les traitements de fond et interroger le patient : "À quel moment pensez-vous qu'il soit opportun de prendre la colchicine ? l'allopurinol ?" ou encore, en expliquant le phénomène de la crise de goutte à travers ses symptômes : "C'est une douleur sévère qui survient soudainement dans une ou plusieurs articulations, souvent la nuit. L'articulation devient gonflée et chaude, la peau recouvrant l'articulation devient rouge, tendue et brillante."

Au début, les patients peuvent ne pas comprendre leur pathologie, mais au fil du temps, ils apprennent à identifier une crise de goutte. Quant à la goutte chronique, elle se caractérise chez les patients par une arthrite chronique, parfois déformante, affectant les poignets, les pieds, les genoux et les épaules. Elle peut entraîner une déviation cubitale des doigts, leur déformation en col de cygne, ainsi que d'autres déformations des mains et des pieds. Les patients présentent alors soit des crises aiguës épisodiques de gonflement, de rougeur et de douleurs dans les articulations concernées, soit une "histoire plus indolente d'enflure et de douleur chronique".[222] [223]

I.3.3. Connaitre l'acide urique

Tout commence de l'acide urique, composé organique retrouvé dans l'organisme, il est synthétisé à partir des purines, composés organiques présents dans les aliments et dans les cellules de l'organisme.

L'acide urique est éliminé par les reins et excrété dans les urines, l'élévation de la concentration sérique d'acide urique est responsable d'une hyperuricémie. Il est primordial que le patient soit en mesure de comprendre ces termes afin de mieux s'imprégner de sa pathologie et de son traitement et non pas seulement de se cantonner à une vision globale. [224]

I.3.4. Savoir distinguer les traitements de crise du traitement de fond

Comme expliqué dans la partie « traitement médicamenteux », il existe un traitement de crise et de fond. Lors du premier accès goutteux, le patient doit être pris en charge le plus tôt possible avec trois classes médicamenteuses qui apparaissent en première ligne colchicine, les AINS et les corticoïdes par voie orale ou injectable.

En second plan, diverses molécules existent dans le cadre du traitement de fond, auxquelles on peut associer un traitement prophylactique des crises pendant au moins six mois, cela s'explique par la survenue de crises induites par l'initiation de certains traitements chroniques.

La mise en place de la prophylaxie doit être expliquée et discutée avec le patient afin d'adapter au mieux la prise en charge, d'autant plus que les crises constituent un motif récurrent d'arrêt du traitement hypouricémiant. Certains patients tolèrent les quelques crises qui surviennent au cours de l'année et ne comptent que sur la prise d'AINS. Pour d'autres, la prophylaxie à long terme est nécessaire.[223] [225]

I.3.5. Rappel des mesures hygiéno-diététiques

Bien que parfois considérées comme anodines, les règles hygiéno-diététiques ont souvent tendance à être mises de côté. Elles ont peut-être un effet très modeste sur l'uricémie, mais elles gardent tout leur intérêt en termes de santé globale.

Les professionnels de santé doivent être en mesure de les rappeler autant que possible aux patients, car l'adaptation du style de vie en particulier de certaines habitudes alimentaires contribuent à éviter les situations induisant un excès de fabrication d'acide urique.

Les conseils sont simples et peuvent être retenus simplement par les patients :

- Supprimer la consommation de bière avec ou sans alcool, les alcools forts et les sodas sucrés contenant du fructose ;
- Limiter autant que possible la consommation de protéines animales, coquillages, crustacés et aliments riches en purines ;
- Favoriser les laitages allégés : 250 ml à 500 ml de lait permettent de couvrir entre 10 à 20 % des besoins quotidiens en protéines ;
- Autoriser le café ;
- Favoriser la vitamine C car elle aurait un effet uricosurique à la dose de 500 mg/ jour.

CONSEILS A SUIVRE

01
En cas de surcharge pondérale ,la perte de poids doit être progressive et l'alimentation doit rester équilibrée. Les régimes trop sévères et les régimes hyper protéinés peuvent provoquer la survenue de crises de goutte

02
Marche rapide (1/2 h par jour), natation , vélo, en évitant les sports traumatisants pour les articulations comme le tennis ou le football.

03
Au moins 1 à 1.5 litres de liquide par jour (réduction des crises de goutte). Non alcoolisées, allégées en sucre (sans fructose).

04
Pauvres en purines (laitages allégés, œufs, fruits, légumes, pâtes , pain et céréales.....).

QUE DOIT-ON PRIVILÉGIER?

01. La perte de poids

02. L'activité physique modérée ou régulière

03. Certaines boissons

04 Certains aliments

Figure 42 - Règles hygiéno-diététiques

I.3.6. Expliquer au patient la surveillance biologique

Dans la majorité des cas, les patients sont mis au courant par leur médecin des analyses biologiques mais n'en comprennent pas le réel intérêt, ce qui peut induire des oublis de leur part, voire un désintéressement. Le pharmacien doit, autant que possible, tenter de lui en rappeler l'importance, car :

- Le bilan sanguin permet de mesurer le taux d'acide urique, le traitement étant considéré comme efficace si ce taux est inférieur à 60 mg/L ;
- L'analyse cytologique du liquide articulaire prélevé par ponction est en mesure de mettre en évidence la présence des cristaux d'acide urique ;
- Le bilan urinaire et la clairance de la créatinine permettent de surveiller la fonction rénale.

I.3.7. Correction des comorbidités et prise en charge des facteurs de risque liés

La prise en compte des comorbidités associées à la goutte doit permettre d'orienter la prise en charge thérapeutique. En effet, les comorbidités peuvent être un frein à la prise en charge thérapeutique : en cas d'insuffisance rénale limitant la prescription de certaines spécialités telles que les AINS, la colchicine et les hypouricémiants, mais aussi en cas de pathologies cardiovasculaires avec les diurétiques et l'aspirine à faible dose qui sont responsables d'une augmentation de l'uricémie.

Il faut essayer de préconiser les médicaments qui ont un effet uricosurique : fénofibrate ou atorvastatine en cas de dyslipidémie, losartan ou inhibiteurs calciques en cas d'HTA, biguanides et glitazones en cas de diabète et remplacer l'aspirine par le clopidogrel, et dans la mesure du possible prescrire préférentiellement la spironolactone comme diurétique. [225]

I.3.7.1. Surcharge pondérale

La surcharge pondérale est un facteur de risque non négligeable qui accompagne souvent la maladie, une perte de poids progressive et modérée est encouragée, en évitant les régimes trop sévères ou hyperprotéinés pouvant provoquer la survenue d'une crise de goutte.

Le pharmacien peut en discuter avec le patient et par la suite le réorienter vers un diététicien qui l'accompagnera tout au long du processus, afin de lui permettre de bénéficier d'une perte de poids réaliste entre 5 à 15% et non nocive pour sa santé. [212] [225]

I.3.7.2. Hypertension artérielle et traitements

D'après l'OMS, on estime que près de 1.28 milliard de personnes âgées de 30 à 79 ans sont atteintes d'hypertension ; c'est l'une des premières causes de décès prématuré dans le monde. Dans la pathologie de la goutte, les altérations rénales de l'hypertension artérielle et la vasoconstriction sont responsables de la diminution de l'élimination des urates.

Une étude a permis de comparer directement les effets de différentes classes d'antihypertenseurs sur les taux d'acide urique, l'étude THOMS a recensé des patients ayant reçu un bêtabloquant, un diurétique, un antagoniste de calcium, un IEC, un alpha bloquant et un placebo.

Les diurétiques induisent la réabsorption nette des urates et contribuent à l'élévation du taux d'acide urique, cette élévation se produit quelques jours après le début du traitement et est dose dépendante. L'augmentation du taux d'acide urique sanguin provient de la réabsorption conjointe du Na⁺ filtré et des anions urates au niveau du tubule proximal afin d'équilibrer la perte distale de sodium induite par des diurétiques.

Les bêtabloquants sont connus pour produire une légère augmentation des taux d'acide urique, moins marquée que celle des diurétiques.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion augmentent l'excrétion rénale d'urate et réduisent la réabsorption nette d'acide urique d'environ 10%, on parle d'action « uricosurique », ils permettent de neutraliser partiellement l'action des diurétiques.

Les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARA II) n'ont pas de grand impact sur le taux sérique d'acide urique ou sur l'excrétion urinaire d'acide urique, à l'exception du losartan qui augmente l'excrétion urinaire d'acide urique de 30 % en diminuant la réabsorption de l'acide urique au niveau du tubule proximal.

Les antagonistes du calcium ont une action insignifiante sur le taux d'acide urique, certaines études ont laissé voir une légère diminution de l'acide urique chez certains patients traités par amlodipine ou diltiazem toutefois ils étaient sous ciclosporine, traitement immunosuppresseur.

Les patients hypertendus, chez lesquels il a été relevé une hyperuricémie doivent être considérés comme une population à haut risque d'évènements cardiovasculaires et de goutte, il est donc plus raisonnable d'éviter l'administration d'antihypertenseurs hyperuricémiants. Cela amène le pharmacien à relever les interactions médicamenteuses potentiellement présentes sur l'ordonnance, à en discuter avec le patient et à les signaler aux divers médecins prescripteurs afin de prescrire plutôt des molécules uricosuriques. [226] [227]

Variation des taux d'acide urique sous traitement ($\mu\text{mol/l}$)

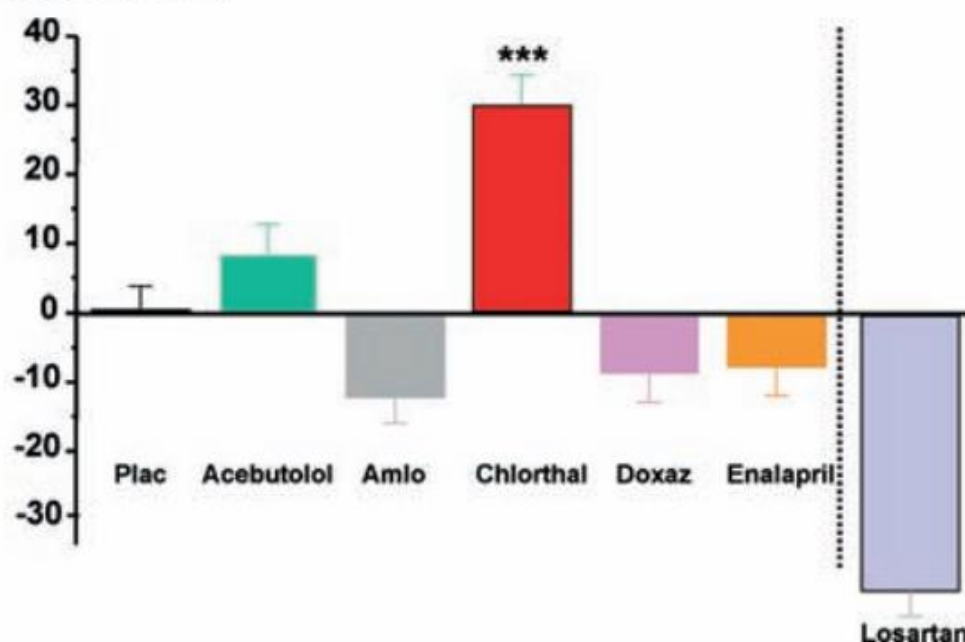


Figure 43 : Effet de différents antihypertenseurs sur le taux sérique d'acide urique

I.3.7.3. Dyslipidémie

La dyslipidémie est désignée par un taux élevé de lipides ou un faible taux de cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL), elle peut résulter d'un mode de vie, de facteurs génétiques ou bien de la prise de médicaments.

Comme énoncé dans la partie « facteurs de risque », un lien étroit existe entre goutte et dyslipidémie, il est donc nécessaire d'adopter une alimentation à teneur réduite en graisses saturées et en cholestérol afin de diminuer le taux de LDL ; la pratique d'une activité physique régulière est vivement recommandée.

D'autre part, la dyslipidémie doit être traitée par des médicaments hypolipémiants qui parfois peuvent interagir avec certains traitements de la goutte, mais aussi avec la pathologie elle-même : là encore le pharmacien prend part et peut détecter les éventuelles interactions médicamenteuses. [228]

I.3.7.4. Alcool

Contrairement aux idées préconçues, la goutte n'est pas exclusivement induite par la prise d'alcool, d'autres facteurs interviennent. Toutefois tous les types d'alcool peuvent augmenter le risque de goutte en raison de leur teneur en éthanol, mais certains plus que d'autres.

Il est recommandé d'éviter en priorité la bière, car elle contient de l'éthanol, mais aussi, car elle renferme des niveaux élevés de guanosine, purine hautement absorbable. Les alcools forts comme l'absinthe, l'anisé, l'Armagnac, le Calvados, le Cognac, l'eau-de-vie de fruit, le genièvre, la gentiane, les liqueurs et crèmes de fruits, le rhum, la vodka et le whisky sont à proscrire. La consommation d'alcool doit être occasionnelle et évitée autant que possible. Des alternatives plus saines peuvent être mises en place comme la consommation du vinaigre de cidre.

II. Mise en place d'un programme dans le cadre du suivi thérapeutique du patient goutteux

II.1. Qu'est-ce que l'éducation thérapeutique du patient ?

Au fil des années, diverses définitions de l'éducation thérapeutique du patient (ETP) ont été soumises, chacune d'elle a permis de bâtir la définition actuelle adaptée par A.Deccache et E.Lavendhomme (1989) et par l'OMS (1998) : « L'éducation du patient est un processus continu, par étapes, intégré dans la démarche de soins, comprenant un ensemble d'activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage et d'aide psychologique et sociale, concernant la maladie, les traitements, les soins, l'organisation et procédures de soins, le traitement, les comportements de santé et ceux liés à la maladie et leurs facteurs d'influence (représentations de santé et maladie, représentations de rôle, pouvoir sur la santé, sentiment d'efficacité, sens de la maladie et de la santé, etc.). Ce processus est destiné à aider le patient (et sa famille) à comprendre la maladie et les traitements, participer aux soins, prendre en charge son état de santé et favoriser un retour aux activités normales et au projet de vie. Il s'effectue entre des acteurs (institution, soignants, patients et familles), vise des objectifs de santé définis à partir d'aspirations et de besoins objectifs et subjectifs, se réalise dans un contexte institutionnel et organisationnel impliquant des ressources et des contraintes, utilise des méthodes et moyens éducatifs et nécessite des compétences et des structures de coordination »

Actuellement, la France demeure le seul pays à avoir légiféré sur l'ETP, son cadre conceptuel et sa pratique, avec comme socle l'article 84 de la loi hôpital patient santé territoire (HPST) promulguée le 21 juillet 2009.

L'ETP fait partie de façon intégrante et permanente de la prise en charge du patient, c'est avant tout une posture éducative quotidienne que choisit le soignant afin d'accompagner le patient et mieux l'aider à devenir un acteur de la prise en charge de sa maladie. [229] [230] [231]

II.2. Objectifs de l'éducation thérapeutique

L'ETP contribue à l'amélioration de la santé du patient sur le plan clinique et biologique, ainsi qu'à l'amélioration de sa qualité de vie et de celle de ses proches, les finalités spécifiques étant:

L'acquisition et le maintien par le patient de compétences d'auto soins : soulager les symptômes, prendre en compte les résultats d'une auto surveillance, d'une automesure, adapter des doses de médicaments, initier un auto traitement, réaliser des gestes techniques et des soins, mettre en œuvre des modifications de mode de vie (équilibre diététique, activité physique, etc..), prévenir des complications évitables, faire face aux problèmes occasionnés par la maladie, impliquer l'entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en résultent. Parmi ces compétences d'auto soins, il y a l'acquisition de compétences dites de sécurité qui vise à préserver la vie du patient.

La mobilisation ou l'acquisition de compétences d'adaptation : se connaître soi-même, avoir confiance en soi, savoir gérer ses émotions et maîtriser son stress, développer un raisonnement créatif ainsi qu'une réflexion critique, développer des compétences en matière de communication et de relations interpersonnelles, prendre des décisions et résoudre un problème. Elles s'appuient tant sur le vécu du patient que sur son expérience antérieure et font partie d'un ensemble plus large de compétences psychosociales.

D'après les recommandations de l'HAS de juin 2007, tout programme d'éducation thérapeutique personnalisé doit tenir compte de ces deux dimensions tant dans l'analyse des besoins, de la motivation du patient et de sa réceptivité à la proposition d'un ETP, que dans la négociation des compétences à acquérir et à soutenir dans le temps, le choix des contenus, des méthodes pédagogiques et d'évaluation des effets. [230] [231]

II.3. Comment proposer l'éducation thérapeutique du patient ?

Il est possible de proposer une éducation thérapeutique initiale au patient à un moment proche de l'annonce du diagnostic de sa maladie chronique ou au cours de l'évolution de cette dernière, en lui soulignant l'importance et la part incontournable occupée par l'ETP dans la prise en charge des maladies chroniques.

L'éducation thérapeutique est centrée sur le patient, à savoir ses connaissances, expériences, besoins, attentes et choix. On Cela permet aux patients de participer activement à la gestion de leur maladie et devenir « acteur de leur santé ». [230] [232]

II.4. À quels patients s'adresse l'éducation thérapeutique ?

L'entretien thérapeutique peut être proposé à toute personne (enfants et parents, adolescents, adultes) présentant une maladie chronique, quels que soient l'âge, le type et l'évolution de la maladie, mais aussi aux proches du patient si le patient exprime la volonté de les impliquer dans l'aide à la gestion de sa maladie. D'autre part, le patient doit savoir qu'il est en mesure de négocier les buts et les modalités de mise en œuvre du programme d'ETP et de les redéfinir avec le(s) professionnel(s) de santé. [230]

II.5. Comment se déroule le programme d'éducation thérapeutique ?

Un programme d'éducation thérapeutique s'organise en 4 étapes afin de mieux permettre aux professionnels de santé d'établir un cadre logique et cohérent à la bonne réalisation de l'entretien pharmaceutique. De plus, dans le cadre de maladie chronique, la mise en place de l'ETP exige souvent l'intervention de plusieurs professionnels de santé qui seront choisis en fonction du public cible. Les 4 étapes sont :

- Elaborer un diagnostic éducatif :

Le professionnel de santé doit connaître le patient, identifier ses besoins et attentes ainsi que sa réceptivité à la proposition de l'ETP, mais aussi percevoir les différents aspects de la vie et de la personnalité du patient, tenir compte de ses demandes et projet. Il doit également percevoir sa façon de réagir quant à la situation du patient et quant à ses ressources personnelles, sociales, environnementales.

- Définir un programme personnalisé d'ETP avec des priorités d'apprentissage :

Expliciter et discuter avec le patient les compétences à acquérir en fonction de son projet et de la stratégie thérapeutique, les transmettre aux professionnels de santé impliqués dans la mise en œuvre et le suivi du patient.

- Planifier et mettre en œuvre les séances d'ETP individuelles et/ou collectives ou en alternance

Il est important de choisir les contenus à proposer lors des séances d'ETP, les méthodes et techniques participatives d'apprentissage.

- Réaliser une évaluation des compétences acquises et du déroulement du programme :

Faire le bilan avec le patient sur ce qu'il sait, ce qu'il a compris, ce qu'il est en mesure de faire et d'appliquer, ce qu'il lui reste à acquérir et la manière dont il s'accommode à ce qui lui arrive.

[233]

II.6. Évaluation de l'entretien pharmaceutique

Après la mise en place de l'entretien pharmaceutique, il est essentiel de faire le point afin de corriger les lacunes et d'apporter des améliorations nécessaires. Cette démarche commence par une évaluation de la bonne compréhension des informations transmises au patient. Le pharmacien doit s'assurer que toutes les informations ou conseils dispensés lors des échanges ont bien été intégrés et compris par le patient. Il est également important de garder une trace de cette activité.

En effet, « toute proposition pharmaceutique émise lors d'une activité de pharmacie clinique doit être consignée dans un document, sous forme d'un avis ou d'un compte-rendu de conciliation, d'entretien, d'éducation thérapeutique du patient (ETP) ou de consultation. Ce document doit figurer dans le dossier patient. Ainsi, l'activité pharmaceutique archivée pour un patient donné est facilement consultable par l'ensemble des professionnels de santé, quel que soit le support utilisé, que ce soit papier ou informatique ». [234]

À la fin de l'entretien, il est important de partager les informations importantes avec les professionnels de santé concernés, en utilisant des outils de transmission sécurisée tels que la messagerie sécurisée, le dossier médical partagé ou le dossier pharmaceutique. Après différents entretiens, le patient devrait être en mesure d'identifier les éléments qui le freinent concernant sa pathologie. C'est pourquoi il est important d'évaluer ces entretiens afin de mieux cibler les points qu'il aimerait approfondir et qui nécessiteraient davantage de temps. [235]

II.7. Points clés à aborder au cours d'une ETP pour la goutte et besoins des patients goutteux

Comme pour toute maladie chronique, l'éducation thérapeutique se révèle tout aussi capitale dans l'accompagnement du patient goutteux et de son traitement.

Aujourd'hui, de nombreux exemples de programme d'entretien thérapeutique existent dans le cadre de l'hypertension artérielle, du suivi des AVK, de l'asthme... Néanmoins, ceux pour la goutte ne sont pas répandus alors que cette maladie demeure malgré tout le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent de l'adulte en France, c'est pourquoi la mise en place de l'entretien thérapeutique du patient dans le cadre de la goutte doit être mise en place.

Il offre la possibilité de renforcer une observance thérapeutique, particulièrement faible dans cette pathologie. De plus, les recommandations EULAR 2016 pour la prise en charge thérapeutique de la goutte ont consacré une place importante à l'ETP « Toute personne atteinte de goutte doit être pleinement informée de la physiopathologie de la maladie, de l'existence de traitements efficaces, des comorbidités associées, des principes de gestion des crises aiguës et de l'élimination des cristaux d'urate monosodique par abaissement du niveau d'acide urique ».

Seuls trois centres en France proposent des séances d'ETP dédiées à la goutte. Lors de ces séances, les points clés qu'il est nécessaire d'aborder sont : les causes de la goutte, les facteurs de risque modifiables, les comorbidités associées, les conséquences d'une goutte non traitée, l'uricémie cible, le régime diététique, l'apprentissage des compétences de sécurité à acquérir vis-à-vis des effets secondaires des traitements, notamment la colchicine et les hypo-uricémiants, l'apprentissage d'une autogestion des crises ainsi qu'un approfondissement des connaissances sur les mécanismes de cette maladie et la manière dont fonctionnent les traitements.

Ces différents points peuvent être résumés à travers des ateliers personnalisés réalisés en petits groupes de 6 à 8 personnes, au cours desquels les participants peuvent échanger leurs expériences et leur vécu de la maladie avec le reste du groupe. Ils sont mis en œuvre avec l'aide d'une équipe pluridisciplinaire (infirmier(e)s, ergothérapeutes, pharmacien(ne)s, diététicien(ne)s, médecins) tous expérimentés en rhumatologie et formés en éducation thérapeutique. Cela est le cas du centre Viggo Petersen, service de Rhumatologie de l'Hôpital Lariboisière, référent dans la prise en charge de la goutte, qui propose différents ateliers :

- **Atelier témoignage** : atelier animé par un patient partenaire⁷. En suivant les étapes de la prise en charge, il est possible de parvenir à contrôler la goutte. Le patient partenaire racontera son parcours et répondra aux questions ;
- **Atelier impact de la goutte** : atelier animé par une rhumatologue. Le but est d'aborder tous les retentissements de la goutte sur le quotidien de vie : alimentation, vie personnelle, travail, émotions, santé, famille, relations... D'échanger sur ce vécu et partager les ressentis ;
- **Atelier alimentation et goutte** : atelier animé par une diététicienne. Purines ? Arrêter les crustacés, les asperges ? La bière ? Expliquer au patient pour démêler le vrai du faux pour une alimentation adaptée à la goutte et au plaisir de l'assiette ;
- **Atelier comprendre la goutte** : Atelier animé par une rhumatologue. La goutte, ce n'est pas si compliqué : Acide urique, cristaux, inflammation... Reconstitution ensemble des mécanismes et des causes conduisant à la goutte et aux crises de goutte. Faire le lien entre les symptômes et leurs causes ;
- **Atelier traitements de la goutte** : atelier animé par une pharmacienne. Colchicine, allopurinol, febuxostat ? Quels sont les traitements des crises et les traitements de fond, comment les utiliser au mieux ? Quels sont leurs effets indésirables ;
- **Atelier mises en situation** : atelier animé par une infirmière. Mise en pratique des connaissances acquises dans la matinée. Avoir les bons réflexes, savoir improviser et anticiper et connaître les ressources disponibles en cas de crise. [232] [236] [237]

⁷ Le patient partenaire accompagne le patient dans la maîtrise de ce que la maladie peut entraîner dans son quotidien, suivant ce que le patient estime être important pour lui dans cette gestion au quotidien.

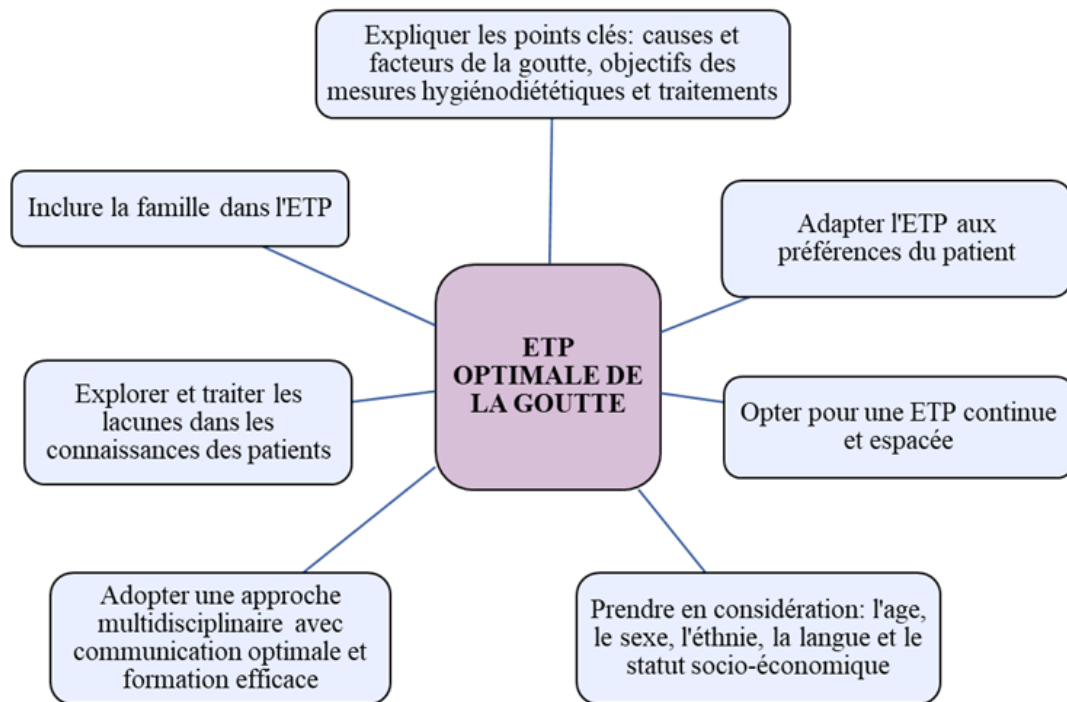


Figure 44 : Facteurs de réussite d'une ETP dans la goutte sous forme d'une approche interactive centrée sur le patient

III. Enquête en officine

III.1. Contexte et objectifs de l'enquête

La goutte est le rhumatisme inflammatoire le plus répandu en France, avec une prévalence estimée à près de 1 à 2 % de la population adulte. Malgré sa prévalence, cette pathologie reste méconnue par le grand public et souvent sujette à des préjugés. En tant qu'étudiante en pharmacie ayant exercé en officine pendant 4 ans, j'ai été confrontée à de nombreux patients gouteux désorientés par le manque d'informations sur leur maladie.

Ce constat m'a amenée à approfondir mes connaissances sur la goutte en réalisant une thèse intitulée "Goutte, origines, prise en charge et rôle du pharmacien en officine". En parallèle, j'ai souhaité mener une enquête auprès des patients gouteux pour obtenir des données réalistes et compléter les informations issues de la littérature scientifique.

J'ai donc mené cette enquête auprès de patients atteints de goutte avec pour objectifs principaux d'analyser la prise en charge médicamenteuse de la goutte, en la comparant avec les pratiques actuelles de prescription répondant ou non aux recommandations officielles, de déceler les éventuels écarts ou besoins d'optimisation, d'identifier les différents facteurs de risque et comorbidités augmentant la probabilité d'évoluer la maladie, d'évaluer la répartition de la goutte selon l'âge et le sexe et enfin de mettre en lumière le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de la goutte en évaluant ainsi l'impact qu'il pourrait avoir sur les patients, mais aussi les éventuelles optimisations qu'il pourrait apporter.

III.2. Méthode utilisée

L'enquête réalisée est de nature observationnelle, descriptive et non expérimentale, elle s'appuie sur un questionnaire composé de 19 questions, dont les données ont été saisies à l'aide du logiciel Microsoft Word. Ce dernier destiné aux hommes et femmes âgés de 20 à 60 ans et plus, est principalement constitué de questions à choix multiples, mais comprend également des questions dichotomiques et rédactionnelles.

L'étude s'est déroulée de mai 2023 à avril 2024 dans deux institutions : le service de rhumatologie de l'hôpital Sainte-Marguerite, dirigé par le professeur Pierre Lafforgue et son équipe, et la pharmacie Prado Mermoz. Le Professeur Lafforgue et son équipe ont sélectionné un échantillon de patients atteints de goutte auxquels ils ont envoyé une lettre explicative et un questionnaire à remplir chez eux. Parallèlement, le même questionnaire a été proposé aux

patients goutteux de la pharmacie Prado Mermoz, qui pouvaient choisir de le remplir sur place ou chez eux, puis de le rapporter à la pharmacie.

III.3. Population étudiée

L'étude a porté sur un total de 46 patients goutteux. Ces patients étaient tous sous traitement médicamenteux, soit pour des crises de goutte, soit pour la prévention de crises de goutte, ou bien les deux à la fois. Il est important de noter que ces médicaments peuvent être utilisés pour d'autres pathologies, c'est pourquoi la confirmation du diagnostic de goutte a été vérifiée auprès de chaque patient avant leur inclusion dans l'étude.

III.4. Recueil des données

Le questionnaire, joint en annexe, est composé de trois rubriques :

La première rubrique « Données démographiques » : cette rubrique recueille des informations sur le patient, telles que son sexe, son âge et ses antécédents familiaux de goutte.

La seconde rubrique « Goutte et traitement » : cette partie explore les détails de la goutte chez le patient, y compris les circonstances de survenue de la maladie, la présence d'éventuels facteurs de risque et comorbidités (syndrome métabolique), les traitements médicamenteux en cours en dehors de ceux prescrits dans la goutte, les traitements de crise et de fond de la goutte et leur posologie, la prescription de Colchicine et de Colchimax.

La troisième rubrique « Observance » : cette dernière partie évalue l'observance du traitement, la compréhension de la maladie par le patient, son adhésion aux règles hygiéno-diététique et sa perception du rôle du pharmacien dans sa prise en charge.

Le questionnaire est anonyme et toutes les données collectées sont confidentielles et l'analyse des données a été réalisée à l'aide du logiciel Microsoft Excel.

III.5. Limites de l'enquête

Malgré les efforts déployés pour mener une enquête rigoureuse, j'ai été confrontée à plusieurs obstacles pouvant influencer l'interprétation de mes résultats :

Tout d'abord, l'anonymat des réponses, bien qu'il ait été instauré pour encourager la sincérité, a pu entraîner des biais de réponse. La crainte d'être jugé pourrait amener les patients à minimiser leurs problèmes ou à exagérer les aspects positifs de leur prise en charge.

En second lieu, la taille limitée de l'échantillon constitue une limitation majeure. Avec seulement 46 participants, la puissance statistique de l'étude était limitée, augmentant ainsi la marge d'erreur des résultats. Il est difficile de tirer des conclusions définitives sur la prise en charge globale de la goutte par les pharmaciens d'officine à partir d'un échantillon aussi restreint.

Ensuite, le manque de supervision et les erreurs de compréhension : le fait que la plupart des questionnaires aient été remplis par les patients à leur domicile sans supervision augmente le risque d'erreurs d'interprétation des questions et des réponses attendues conduisant à des données inexactes ou incohérentes ce qui a pu affecter la fiabilité des résultats obtenus.

Aussi, le taux de non-réponse élevé pour certaines questions (plus de 50 %) et les réponses imprécises a donné lieu à des résultats moins fiables. Cela suggère des problèmes d'incompréhension ou de désintéressement de la part des participants.

Par ailleurs, la portée géographique limitée de l'enquête, car elle a été réalisée uniquement dans le département des Bouches-du-Rhône à Marseille, implique que les résultats obtenus ne peuvent être généralisés à l'ensemble de la population française atteinte de goutte. D'autre part, la possibilité d'étendre l'enquête sur plusieurs régions françaises aurait pu montrer des variations dans les pratiques et les compétences des pharmaciens d'officine pouvant influencer la prise en charge de la goutte.

En conclusion, et en tenant compte de toutes ces limites, j'en déduis que des recherches complémentaires avec des échantillons plus larges et une supervision adéquate permettrait d'obtenir de meilleurs résultats.

III.6. Résultats de l'enquête

1. Rubrique 1 : Caractéristiques de la population étudiée

I.1. Données démographiques et caractéristiques de la population interrogée

Les données démographiques de notre étude révèlent les répartitions suivantes selon les tranches d'âge parmi les patients :

- De 30 à 35 ans : 1 homme (2 %)
- De 40 à 45 ans : 3 hommes (7 %)
- De 45 à 50 ans : 1 homme (2 %)
- De 50 à 55 ans : 5 patients (11 %), dont 4 hommes et 1 femme
- De 55 à 60 ans : 12 patients (27 %), dont 9 hommes et 3 femmes
- Plus de 60 ans : 24 patients (52 %), dont 21 hommes et 3 femmes.

La moyenne d'âge des patients ayant participé à notre enquête est de 61,5 ans. La majorité des patients (52 %) ont dépassé les 60 ans, comprenant 21 hommes et 3 femmes. Parmi eux, 26 %, soit 9 hommes et 3 femmes, ont entre 55 et 60 ans, tandis que 22 % sont âgés de moins de 55 ans, comprenant 9 hommes et 1 femme.

Parmi les 46 patients inclus dans notre étude, 39 étaient des hommes et 7 étaient des femmes. Cette répartition reflète la tendance générale selon laquelle la goutte est plus courante chez les hommes que chez les femmes. Dans notre cohorte, le ratio hommes-femmes est de 5,57 pour 1. Nous observons donc une augmentation de l'incidence de la goutte chez les femmes à partir de l'âge moyen de la ménopause, soit 50 ans.

Les données sur les tranches d'âge des patients inclus dans notre étude confirment l'association bien établie entre l'âge et le risque de goutte. La maladie est plus fréquente chez les individus plus âgés, en particulier chez les hommes.

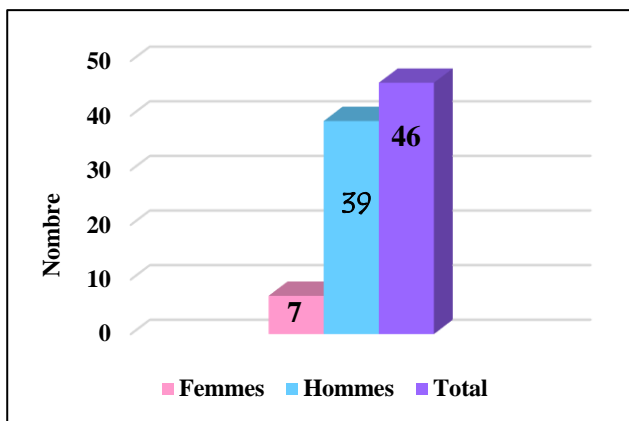


Figure 46 : Répartition des patients par sexe

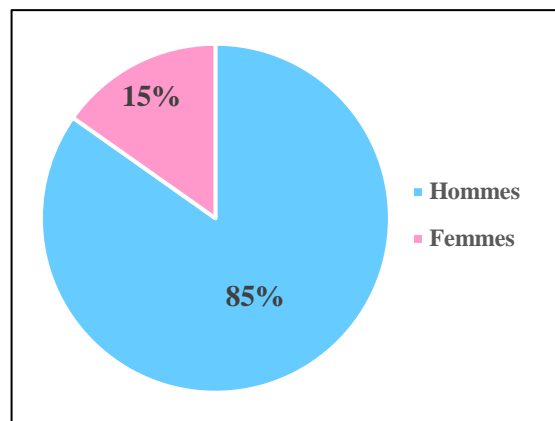


Figure 48 : Pourcentage des patients par sexe

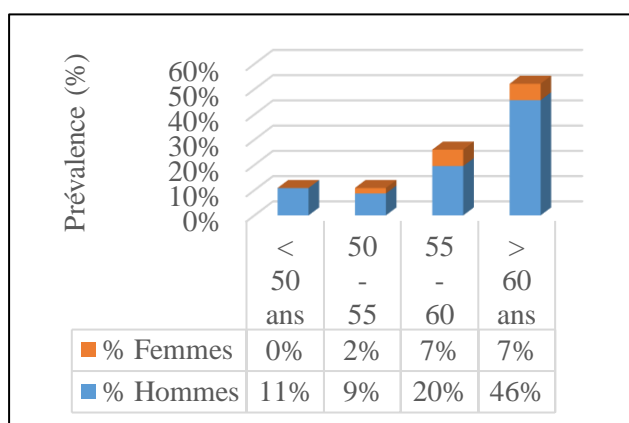


Figure 47 : Répartition des patients par âge et sexe

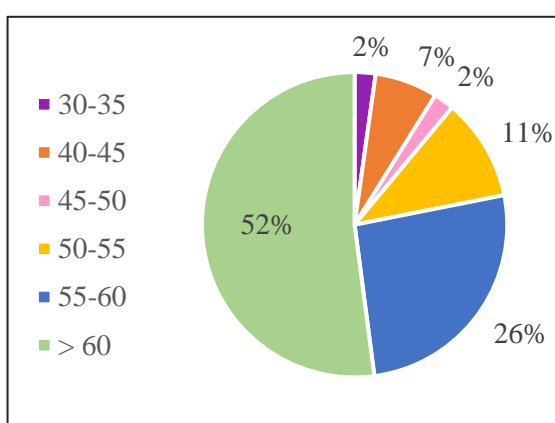


Figure 45 : Répartition par tranche d'âge

I.2. Hérité

A la question « Est-ce qu'il y a d'autres personnes dans votre famille qui sont atteintes de goutte » :

Il en ressort que 41 % des participants à l'enquête, soit 19 patients, ont indiqué la présence de la maladie chez d'autres membres de leur famille. Les résultats révèlent aussi que 33 % des patients ont un parent ascendant directement affecté par la maladie. Il en découle que les descendants ayant un parent atteint de la goutte ont un risque accru de développer la maladie. Cela confirme alors que la goutte revêt bel et bien un caractère héréditaire. Ainsi, le fait qu'un membre de la famille ait été atteint de goutte augmente le risque de développer la maladie. Il est cependant important de noter que la présence du gène muté ne garantit pas automatiquement le développement de la goutte. D'autres facteurs environnementaux jouent également un rôle, ce qui explique pourquoi la maladie se manifeste chez certains individus porteurs du gène muté tandis que d'autres restent asymptomatiques.

Cependant, 59 % des patients ont déclaré n'avoir aucun membre de leur famille atteint de la maladie de la goutte.

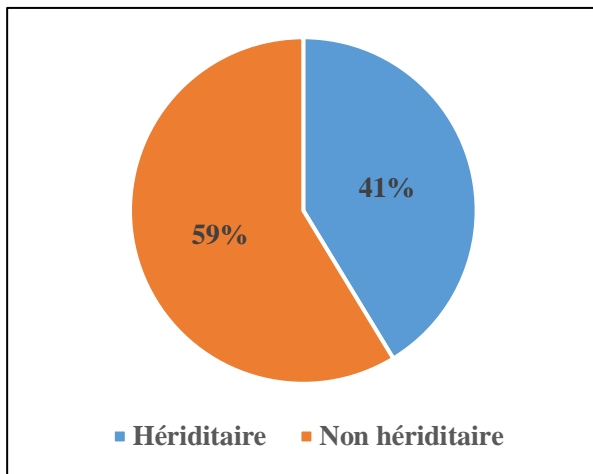


Figure 49: Pourcentage d'hérédité

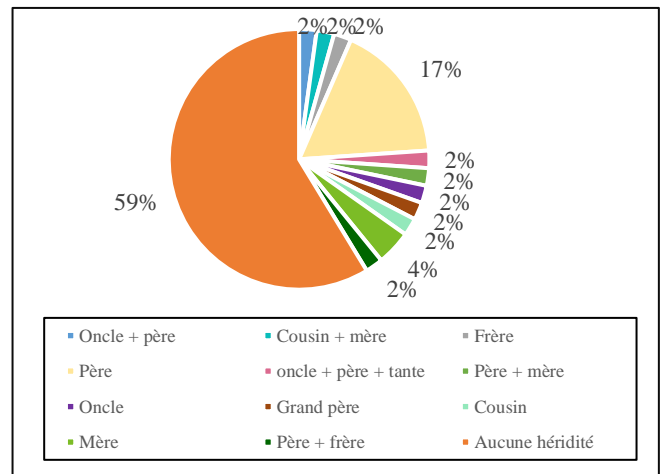


Figure 50 : Lien de parenté avec un membre de la famille atteint de goutte

2. Rubrique 2 : Goutte et traitement

I.3. Habitudes alimentaires

Dans la deuxième partie du questionnaire, l'accent a d'abord été mis sur les habitudes alimentaires des patients avant l'apparition de la goutte, suivi de l'évaluation de l'existence du syndrome métabolique, un facteur de risque majeur tout comme les prédispositions génétiques. L'objectif était de mieux appréhender le lien potentiel entre l'alimentation, le syndrome métabolique et le développement de la maladie.

Les résultats de l'enquête mettent en lumière les points suivants :

A. Parmi les 46 patients interrogés, 30 ont déclaré une alimentation non équilibrée, dont :

- 87 % consommaient régulièrement de la viande rouge, de la charcuterie et des abats ;
- 37 % consommaient régulièrement des boissons alcoolisées ;
- 20 % consommaient régulièrement des sodas ;
- 10 % consommaient régulièrement des crustacés en grande quantité.

B. Les 16 patients restants estimaient avoir une alimentation équilibrée et n'avaient jamais abusé de la consommation de viande rouge, de crustacés ou de boissons alcoolisées.

Nous pouvons donc conclure qu'une alimentation déséquilibrée, comprenant une forte consommation de viande rouge, de charcuterie, d'abats, de boissons alcoolisées, de sodas et de crustacés pourrait être associée à un risque accru de développer la goutte.

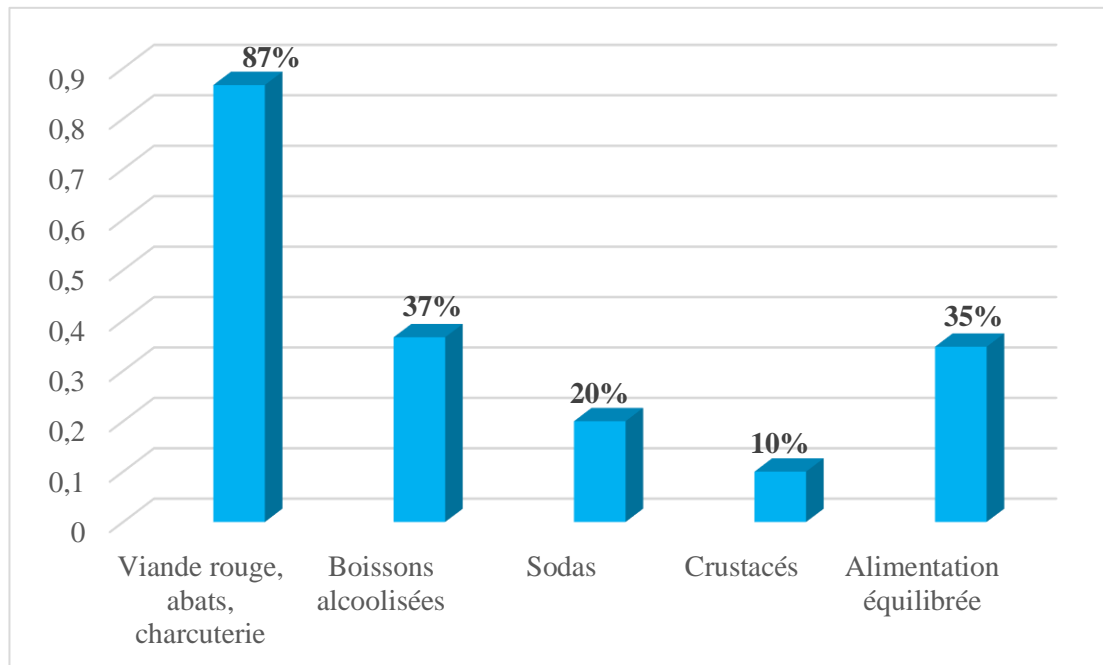


Figure 51 : Habitudes alimentaires des patients

I.4. Atteintes articulaires

A la question : « Sur quelle partie de votre corps votre première crise est apparue ? »

Usuellement, la goutte atteint les articulations et généralement l'articulation du gros orteil en premier. C'est en effet ce que nous pouvons constater sur la figure 52 : plus de 2/3 des patients ont été touché en premier lieu au niveau des articulations inférieures (gros orteil, pied, genoux et chevilles) et environ 8% au niveau des articulations supérieures dont les articulations des mains et coudes. 24% des patients n'ont aucun membre atteint.

Concernant le nombre d'articulations atteintes par la goutte au début de la maladie nous constatons que près de 70% des patients présentent une seule articulation touchée, seulement 6.5% ont 2 articulations atteintes.

Environ 24% des patients n'ont aucune articulation touchée, ceci peut s'expliquer par la prescription d'un traitement hypouricémiant par le médecin traitant suite à la découverte d'une hyperuricémie élevée chez eux, sans avoir même aucun signe extérieur.

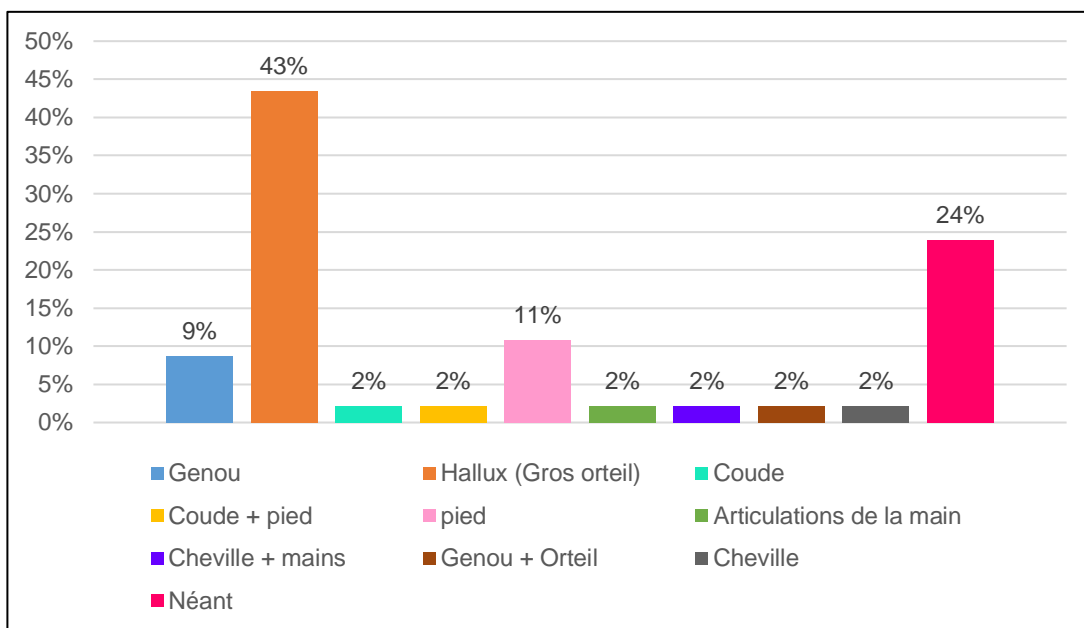


Figure 52 : Répartition des patients suivant les membres atteints en premier

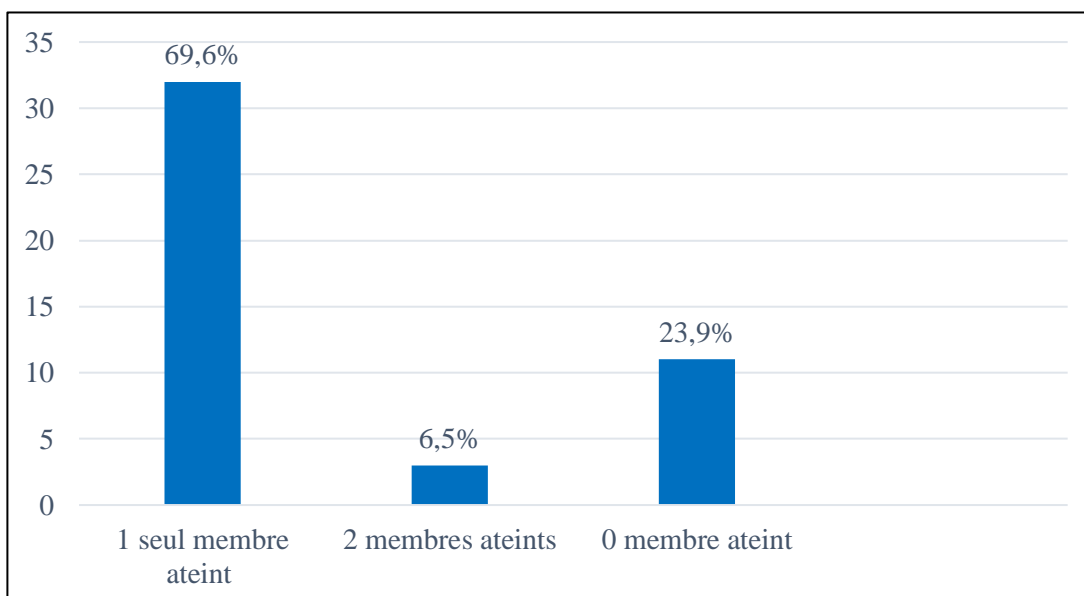


Figure 53: Répartition des patients suivant le nombre de membre atteint

I.5. Comorbidités enregistrées chez les patients

L'enquête a révélé que 78% des patients présentent une ou plusieurs comorbidités dont : 37% des patients présentent une seule comorbidité, 20% des patients présentent 2 comorbidités, 13% présentent 3 comorbidités et 9% qui présentent 4 comorbidités ou plus. Le détail de ces comorbidités a été illustré sur la figure 12 :

- 19 patients souffrent de **dyslipidémie** seule ou associée aux autres comorbidités ;
- 18 patients présentent une **Hypertension artérielle** seule ou associée aux autres comorbidités ;
- 14 patients présentent un **diabète** seul ou associé aux autres comorbidités ;
- 10 patients présentent une **obésité** seule ou associée aux autres comorbidités ;
- 5 patients souffrent d'**IRC** seule ou associée aux autres comorbidités ;
- Et 4 patients présentent une **cardiopathie** seule ou associée aux autres comorbidités.

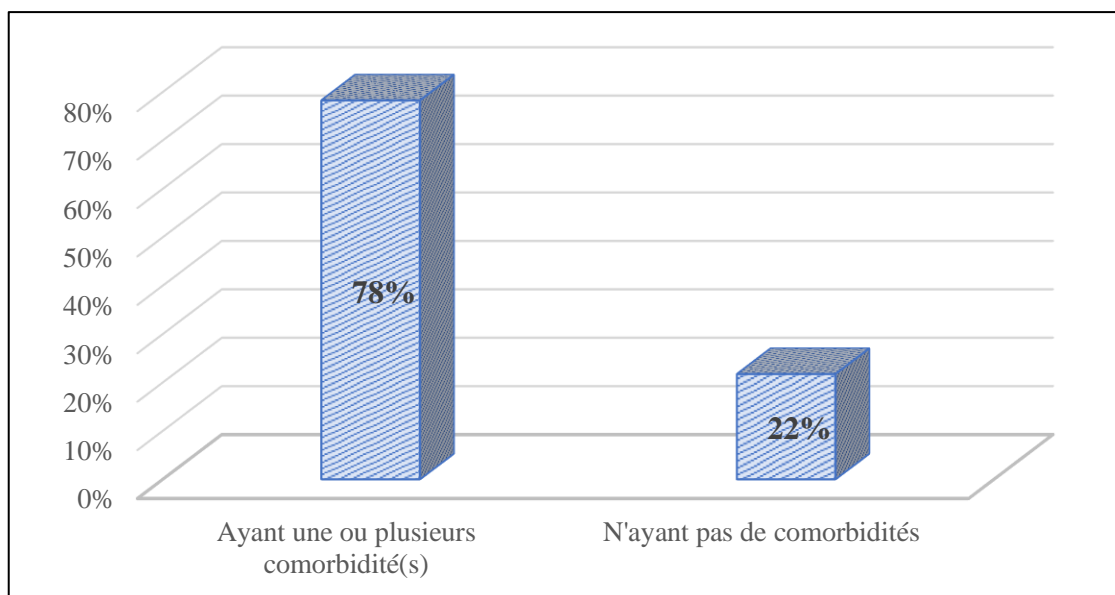


Figure 54 : Pourcentage des patients présentant des comorbidités ou n'en ayant pas

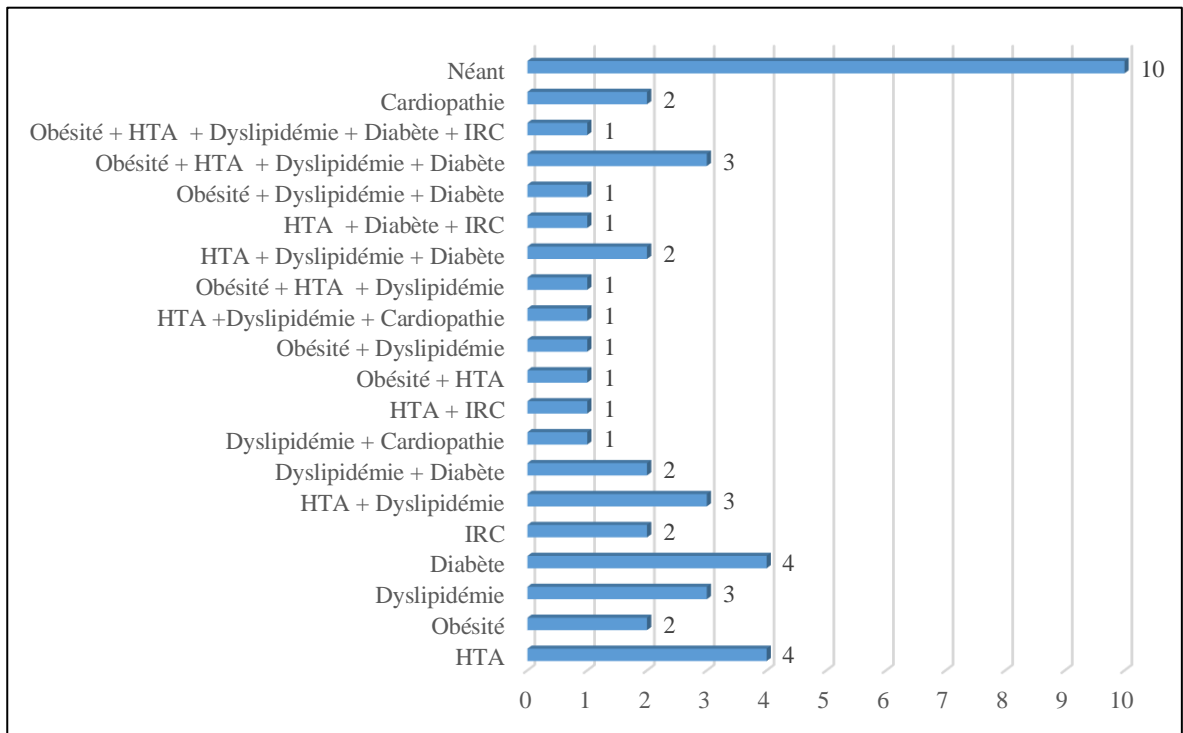


Figure 55 : Comorbidités enregistrées chez les patients

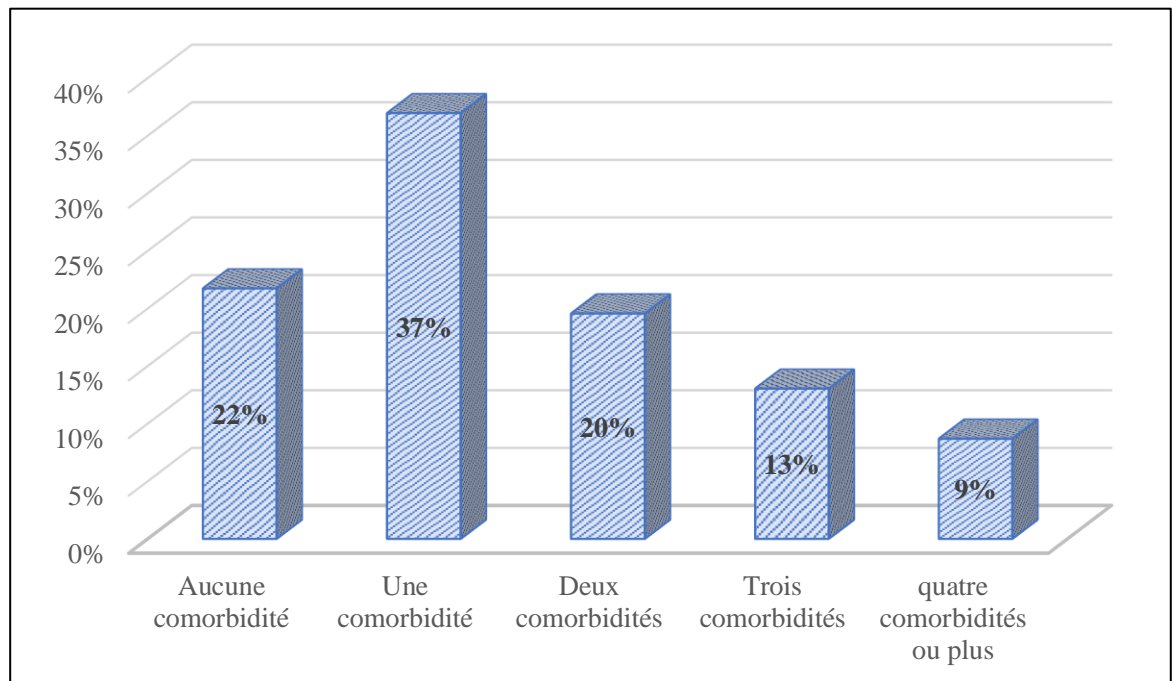


Figure 56 : Pourcentage des patients présentant une ou plusieurs comorbidités

I.6. Traitement médicamenteux

D'après les résultats et les données recueillies auprès des patients interrogés, nous constatons que 59% des patients suivent à la fois un traitement de crise et un traitement de fond, ce qui représente un total de 27 patients. 26% des patients reçoivent exclusivement un traitement de fond, totalisant ainsi un nombre de 12 individus. 13% des patients participant à notre enquête sont uniquement traités par un traitement de crise, ce qui équivaut à 6 patients, et enfin 2% mis sous homéopathie ce qui représente 1 patient dans notre échantillon.

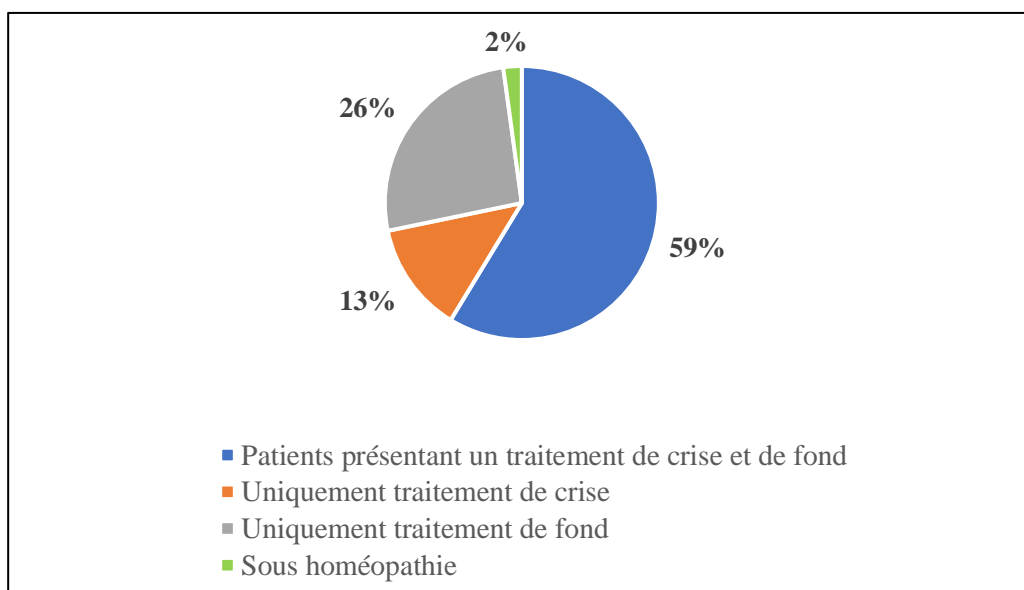


Figure 57 : Répartition des patients suivant les traitements prescrits

I.6.1. Patients traités uniquement par un traitement de crise

A partir des résultats de l'enquête, nous pouvons conclure que 13% des patients interrogés, soit 6 individus sur 46, reçoivent uniquement un traitement de crise sans le traitement de fond. Cette approche thérapeutique vise à soulager les symptômes aigus lors de crise de goutte.

Les traitements prescrits sont répartis comme suit :

- 4% des patients sont traités exclusivement à la Colchicine ;
- 4% des patients prennent de la Colchimax ;
- 2% des patients reçoivent une combinaison de Colchicine et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens AINS ;
- 2% des patients sont traités avec une combinaison de Colchimax, de corticoïdes, et d'AINS.

Ces données montrent que la majorité des médecins respectent les nouvelles recommandations de la SFR établies en 2020. Cependant, une minorité de patients sont encore traités uniquement par un traitement de crise. Cela indique que certains prescripteurs ne suivent pas les recommandations actuelles et continuent de se baser sur les anciennes, ne mettant pas en place de traitement de fond avant plusieurs crises.

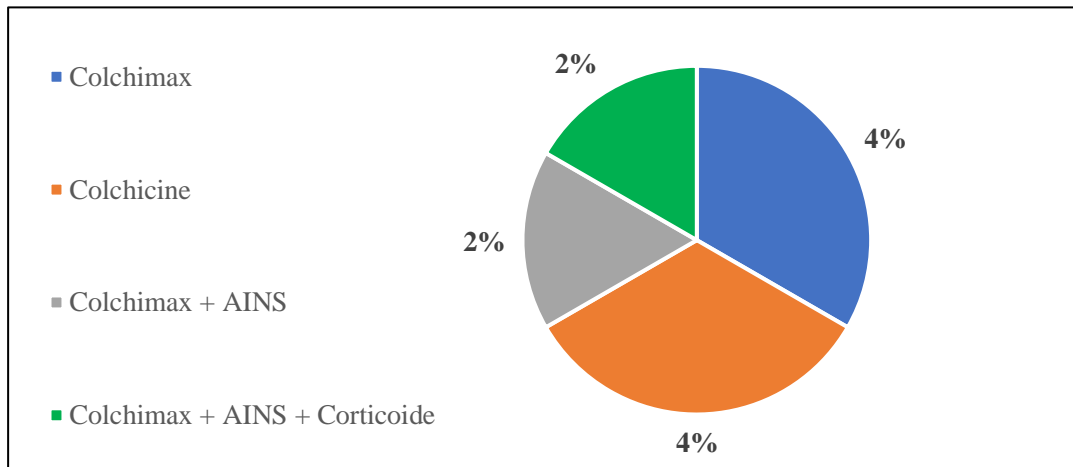


Figure 58 : Patients présentant uniquement un traitement de crise

I.6.2. Patients traités uniquement par un traitement de fond

Nous constatons que 26% des patients sont traités uniquement par un traitement de fond, dont 22% sont sous Allopurinol et 4% sous Febuxostat. Cette approche thérapeutique vise à prévenir les crises futures et à réduire le risque de complications à long terme par la réduction du taux de l'acide urique dans le sang.

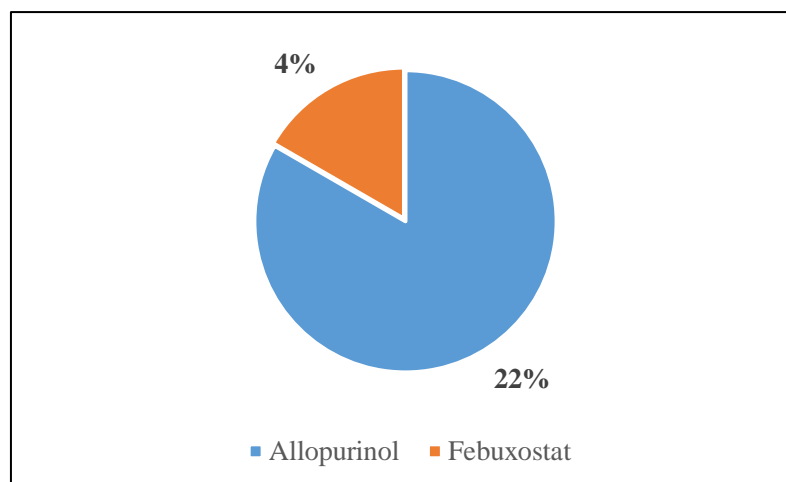


Figure 59: Patients présentant uniquement un traitement de fond

I.6.3. Patients traités par un traitement de crise et un traitement de fond :

A première vue, nous pouvons observer différents schémas thérapeutiques pour les patients recevant à la fois un traitement de fond et un traitement de crise. Cette diversité dans les schémas thérapeutiques suggère que le traitement de la goutte soit adapté aux besoins individuels de chaque malade traité pour cette pathologie, en tenant compte de plusieurs facteurs tels que la gravité des symptômes, les comorbidités présentes chez le patient ainsi que de la tolérance aux médicaments.

Près d'un quart (1/4) des patients reçoivent à la fois de la Colchimax (une combinaison de Colchicine, de tiémonium méthylsulfate et de poudre d'opium), utilisé pour traiter les crises de la goutte et de l'Allopurinol, médicament aidant à réduire les niveaux d'acide urique dans le sang. Le deuxième groupe aussi important que le premier est celui qui est traité par de la Colchicine et de l'Allopurinol, représentant 20% des patients.

Le reste des individus qui représente 15 % des patients recevant à la fois un traitement de fond et un traitement de crise sont traités par d'autres combinaisons de médicaments tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), le Febuxostat, et les corticoïdes (comme la Prednisone).

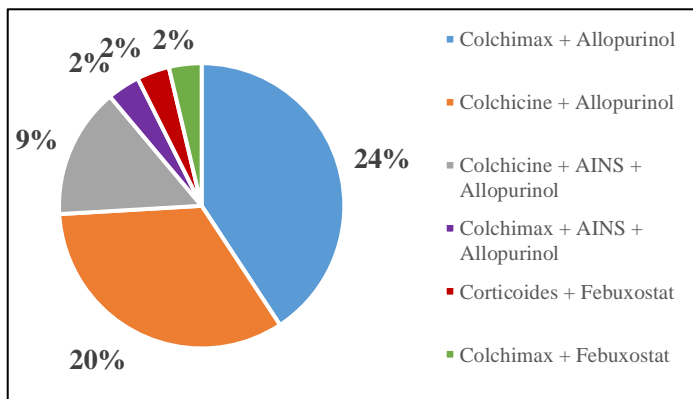


Figure 61 : Patients sous traitement de crise et de fond

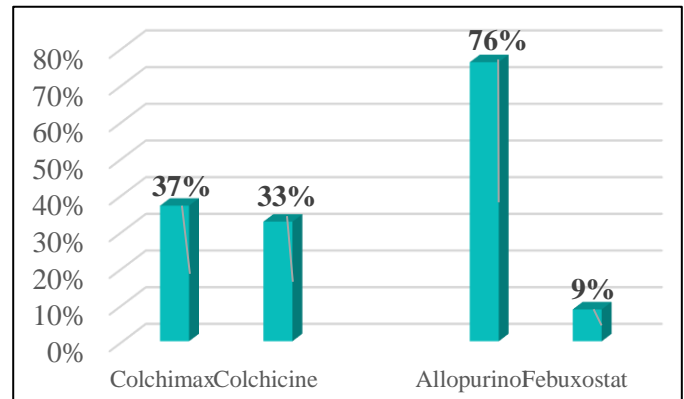


Figure 60 : Médicaments utilisés pour l'accès goutteux et pour le traitement de fond

3. Rubrique 3 : Observance et prise en charge par le pharmacien d'officine

I.7. Observance des patients

La majorité des patients (89 %, n = 41) interrogés ont répondu être observants et affirment n'avoir jamais oubliés leur traitement. Ce résultat est encourageant et suggère que la majorité des patients sont conscients de l'importance de l'observance thérapeutique pour une prise en charge efficace de la goutte. A contrario, 11 % considèrent ne pas être observants ce qui nous laisserait concevoir d'innombrables hypothèses à ce manque d'observance : incompréhension de la maladie et du traitement, manque d'encadrement par les professionnels de santé...

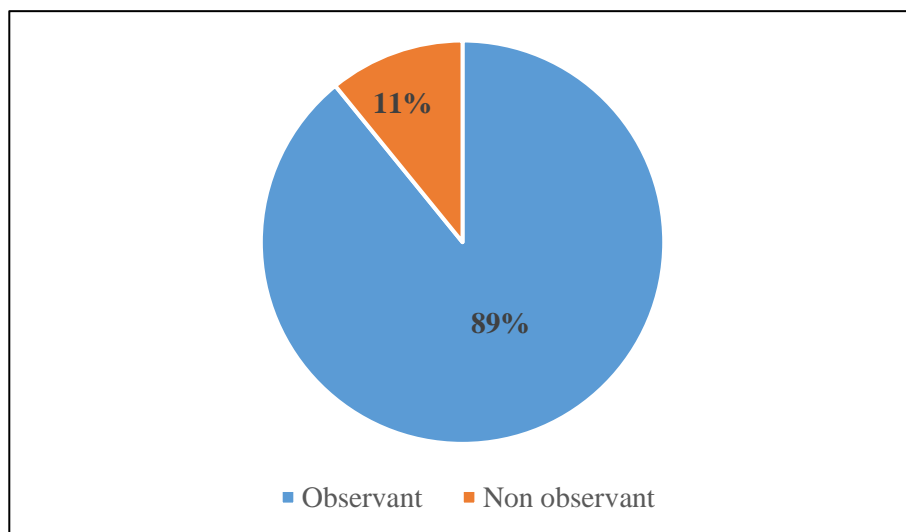


Figure 62 : Observance des patients

I.8. Suivi biologique et contrôle de l'uricémie

D'après les résultats obtenus, il ressort que 74% des patients ont déclaré effectuer un contrôle de leur uricémie au moins une fois par an. En revanche, 26% des participants n'ont jamais contrôlé leur taux d'acide urique, mettant ainsi en lumière la nécessité de renforcer la sensibilisation et l'éducation des patients quant à l'importance de ce contrôle régulier. Parmi ceux qui surveillent leur uricémie, certains ont souligné le faire deux fois par an, d'autres tous les trois mois, voire même mensuellement. Il est à noter que la plupart des patients souffrent de comorbidités importantes et ont des traitements chroniques nécessitant une surveillance biologique étroite, ce qui laisse penser que certains ont répondu à la question sans une compréhension du contrôle de l'uricémie.

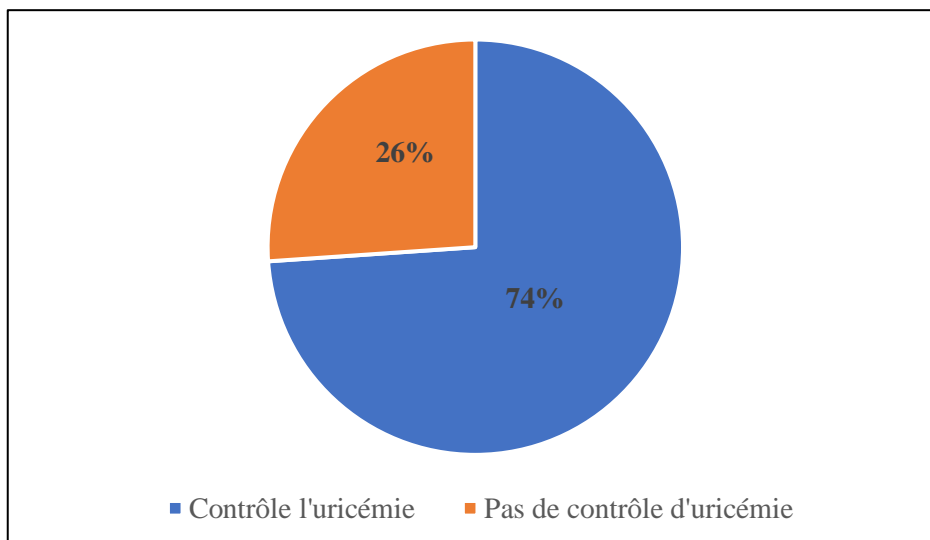


Figure 63 : Suivi et contrôle de l'uricémie

I.9. Règles Hygiéno-diététiques

En ce qui concerne le respect des règles hygiéno-diététiques, les patients ont donné les réponses suivantes conformément au graphique ci-dessous :

- 76% des patients déclarent limiter leur consommation de repas lourds ;
- 48% des patients indiquent une réduction de leur consommation de viande rouge ;
- 54% des patients affirment boire suffisamment d'eau ;
- 57% des patients ont déclaré avoir supprimé les sodas et autres boissons sucrées ;
- 54% des patients indiquent limiter leur consommation d'alcool ;
- 46% des patients déclarent limiter leur consommation d'aliments riches en matières grasses ;
- 67% des patients indiquent limiter leur consommation d'abats, de gibier, de charcuterie, d'oie, de canard, de saumon, de champignons, de lentilles et d'épinards.

En outre, il en ressort qu'un peu plus de la moitié des patients ne limitent pas leur consommation en viande rouge, coquillages et crustacés. 54 % des patients continuent à consommer des aliments riches en matière grasse et 46% consomment régulièrement de l'alcool en particulier la bière, connue pour accentuer la production d'acide urique et déclencher par la suite des crises de goutte et ce même lorsqu'elle est consommée avec modération.

Ces proportions sont assez importantes pour nuire à la santé des patients et augmenter le risque de survenue des crises de goutte voire des complications induites par ses habitudes alimentaires.

Ceci nous laisse déduire que soit les patients n'ont pas été correctement pris en charge en ce qui concerne les règles hygiéno-diététiques, soit qu'ils aient été au courant de ces règles mais refusent d'y adhérer probablement par peur de frustration ou de déni de leur maladie.

Il est donc fondamental de rappeler à ces patients que pour bien vivre avec la goutte il faut éviter les écarts alimentaires et bien se conformer aux règles hygiéno-diététiques.

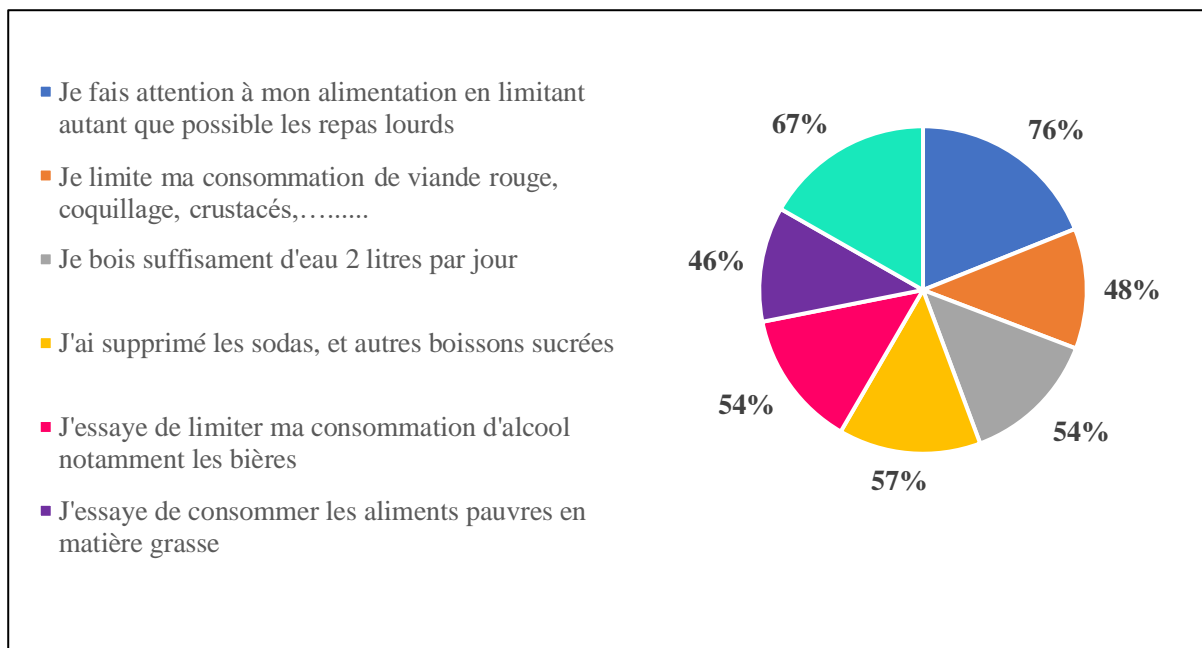


Figure 64 : Respect des règles hygiéno-diététiques

I.10. Compréhension de la maladie par les patients

A la question « "Avez-vous le sentiment que votre maladie vous a été correctement expliqué lors du diagnostic ? Votre traitement vous a-t-il été correctement expliqué ?»

La majorité des patients (76%) ont exprimé leur satisfaction quant aux explications fournies par leur médecin. Cela suggère que les professionnels de santé communiquent généralement de manière claire et efficace avec leurs patients pour les aider à comprendre leur maladie et leur traitement.

Cependant, un quart des patients (24%) ont exprimé un sentiment d'insuffisance d'information. Cela met en évidence la nécessité d'une communication plus individualisée et adaptée aux besoins spécifiques de chaque patient, ainsi qu'un rôle du pharmacien non négligeable, qui

permettrait de combler ce manque de compréhension à travers par exemple la mise en place d'un entretien thérapeutique.

A la question : « Avez-vous compris votre maladie ? »

D'après les données obtenues, 83 % des patients interrogés considèrent avoir compris leur maladie contre 17 % affirmant ne pas avoir compris leur maladie. Toutefois à la question « Expliquez votre maladie en quelques mots simples » ces mêmes patients affirmant avoir compris leur maladie, 80% des patients se disent incapables de l'expliquer ou ne répondent tout simplement pas à la question, contre 20 % qui y répondent mais avec des réponses vagues telles que « il ne faut pas vieillir » ou encore « faire attention à ce qu'on mange » faisant ainsi transparaître une méconnaissance de la maladie et l'existence d'idées reçues par les patients sur leur propre maladie.

Ces données permettent de supposer que les patients n'ont en réalité pas compris leur pathologie, ou ne savent pas comment l'expliquer.

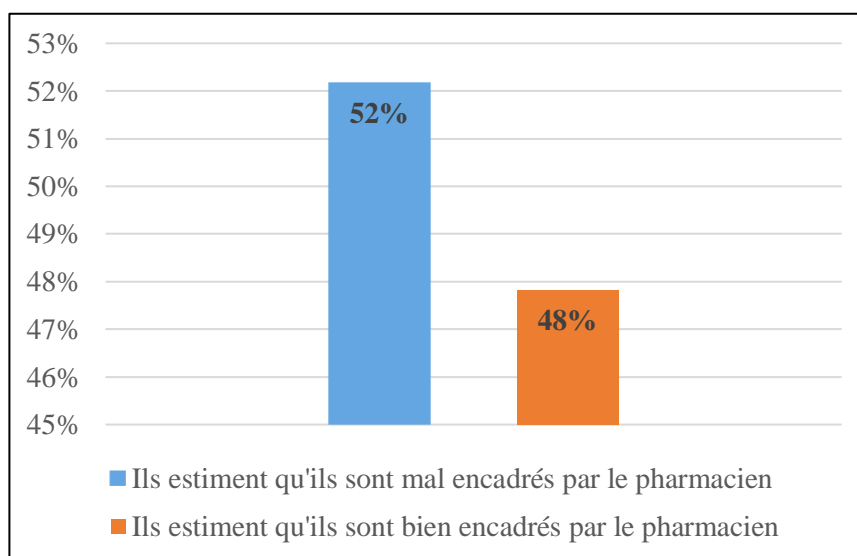
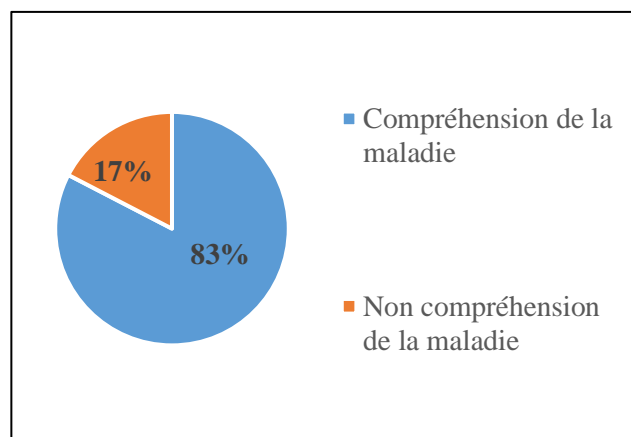
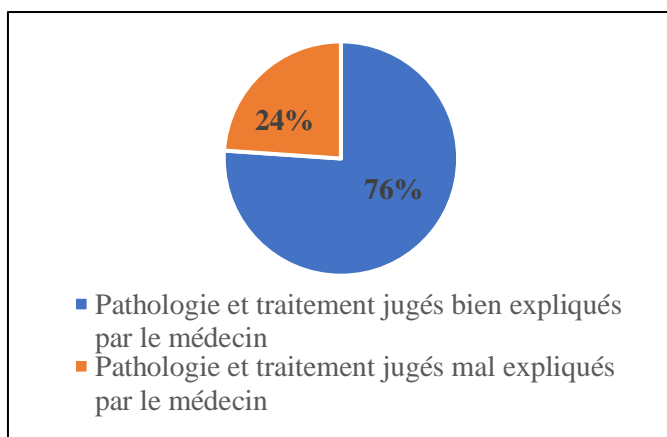
Une amélioration de la prise en charge thérapeutique du patient ainsi qu'un meilleur encadrement par l'équipe pluridisciplinaire permettrait sans doute d'aider les patients atteints de goutte à mieux appréhender leur pathologie afin de mieux la gérer et être acteur de leur propre maladie.

A la question : « Au comptoir en arrivant dans votre pharmacie, vous sentez-vous suffisamment accompagné, encadré et conseillé par votre pharmacien quant à votre traitement et votre pathologie ? »

A travers les données obtenues sur la figure, nous constatons que 48 % des patients gouteux estiment être bien encadrés par leur pharmacien d'officine, témoignant ainsi d'un accompagnement complet et conforme. Inversement, 52 % des patients gouteux estiment quant à eux ne pas être suffisamment encadrés par leur pharmacien d'officine, un chiffre non négligeable dévoilant ainsi une "défaillance" de la prise en charge de la patientèle gouteuse. Ces données viennent conforter le manque de réponses à la question "expliquez simplement votre maladie".

Dans le contexte de la prise en charge de la goutte, le pharmacien endosse une importance inestimable, particulièrement lorsque de nombreux patients se sentent délaissés ou mal informés sur leur condition.

Un suivi régulier assuré par le pharmacien d'officine permettrait de renforcer l'observance thérapeutique et mieux surveiller la progression de la maladie. Le pharmacien d'officine demeure le professionnel de santé de proximité avec lequel les patients peuvent se confier ouvertement sur les craintes et les questionnements concernant leur pathologie, c'est pourquoi une meilleure formation des équipes officinales à la communication permettrait d'atteindre une approche globale et accomplie de la prise en charge de la goutte.



Discussion :

L'âge de la majorité des patients répondant à notre enquête est de 61,5 ans dont 52 % ont dépassé les 60 ans, 26 % ont entre 50 et 60 ans et 22 % sont âgés de moins de 55 ans. Même si la taille de l'échantillon étudié est limitée, la tendance générale selon laquelle les hommes sont plus touchés par la maladie de la goutte que les femmes a été confirmée (sur les 46 patients, on retrouve 85% d'hommes atteints et 15 % de femmes atteintes).

L'enquête met en lumière une forte prévalence de la goutte chez les patients âgés de plus de 50 ans, ce qui confirme l'association bien établie entre l'âge et le risque de développer cette maladie. La plupart des cas de goutte surviennent effectivement dans cette tranche d'âge.

Il est important de noter que cette prédominance chez les plus de 50 ans s'explique en partie par l'augmentation du risque chez les femmes après la ménopause. En effet, la perte des hormones protectrices (œstrogènes) à la ménopause expose les femmes à un risque accru de goutte. D'autre part ces dernières peuvent développer de l'hypertension artérielle et être par conséquent traitées par des diurétiques. Ces éléments contribuent à l'augmentation de la prévalence de la maladie dans cette tranche d'âge chez les femmes.

Pour les jeunes adultes, dans notre enquête, seule une faible proportion présente la maladie, avec seulement 11 % (n = 5) de patients de moins de 50 ans, alors que les études montrent que la prévalence de la goutte chez les jeunes de moins de 40 ans serait en augmentation en raison de l'évolution des modes de vie et des habitudes alimentaires. Cette marge d'erreur est probablement due au nombre limité de patients participants à l'enquête, recensant à peine 4 patients de moins de 45 ans.

Les résultats de notre enquête sur l'hérédité de la goutte ont révélé que 33 % des patients ont déclaré avoir un parent ascendant directement affecté par la maladie. Ces chiffres soulignent le rôle important de la composante génétique dans le développement de la goutte. En effet, la présence de la maladie chez d'autres membres de la famille, en particulier chez les parents ascendants, semble augmenter le risque de développer la goutte chez cet individu. Ces résultats mettent en évidence l'importance de prendre en compte les antécédents familiaux lors de l'évaluation du risque de goutte chez un patient.

Quant au régime alimentaire adopté par nos patients, l'enquête révèle une prévalence élevée d'habitudes alimentaires déséquilibrées chez la majorité des participants d'où la nécessité de sensibiliser les patients à l'importance d'une alimentation saine et au respect des règles hygiéno-diététiques dans la prise en charge de la goutte ainsi que de les orienter vers des professionnels en nutrition si nécessaire. Dans ce contexte, les professionnels de santé et en particulier les pharmaciens, par leur rôle de conseil et d'accompagnement, peuvent contribuer significativement à l'éducation et à la prise en charge nutritionnelles des patients gouteux.

78 % des patients interrogés présentent une ou plusieurs comorbidités en plus de la maladie de la goutte, parmi eux 39 % sont traités pour de l'hypertension et 41 % pour de la dyslipidémie, les deux (2) comorbidités les plus dominantes dans notre étude. Ce résultat confirme la tendance mondiale observée et mettent en évidence l'étroite association entre la goutte et les comorbidités dans l'étude NHANES 2007-2008 et l'étude observationnelle française CACTUS. Ainsi, il est crucial d'adopter une approche de prise en charge globale pour ces patients, prenant en considération non seulement la goutte, mais aussi les comorbidités qui lui sont associées.

En ce qui concerne le traitement de la crise de goutte, la Colchicine, la Colchimax, les corticoïdes et les AINS sont les principaux médicaments prescrits aux patients de notre échantillon d'enquête. Il en découle que 37 % des patients sont traités par de la Colchimax (dont 28 %, n = 13 reçoivent un traitement de crise et un traitement de fond et 8 %, n = 4 uniquement un traitement de crise) et 33 % par de la Colchicine (dont 28 %, n = 13 reçoivent les deux traitements et 4 %, n = 2 uniquement traitement de crise).

Cependant, en raison du nombre toujours trop important d'intoxications à la Colchicine, l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) a récemment demandé une diminution de la posologie utilisée pour le traitement curatif ou préventif de la goutte, et ce, en conformité avec les recommandations de la SFR et de l'EULAR.

Il est recommandé de prendre en charge l'accès gouteux dès les premiers symptômes, la posologie recommandée pour la Colchicine est de 1 mg initialement, suivie d'une prise de 0,5 mg une heure plus tard et à partir du 2^{ème} jour, la posologie passe à 0,5 mg, 2 à 3 fois par jour jusqu'à la disparition de la crise.

Parallèlement, la Colchimax reste largement prescrite alors que les prescriptions devraient plutôt privilégier la Colchicine. Le Colchimax contenant de l'opium peut masquer les signes de surdosages tels que les nausées, vomissements, et diarrhées ce qui peut des répercussions délétères sur la santé du patient. Il est donc crucial de sensibiliser les patients aux effets de la Colchimax. Dans ce contexte, le pharmacien joue un rôle capital dans le suivi du patient et son accompagnement dans la prise en charge de la crise de goutte. Il est essentiel d'informer le malade sur la posologie à suivre conformément à la prescription médicale de son médecin traitant et aux recommandations actuelles, ainsi que sur les risques encourus en cas de surdosage et qui peuvent avoir des conséquences graves, voire fatales.

L'Allopurinol est le traitement hypouricémiant dominant dans l'échantillon de notre enquête. 76 % (n = 35) des patients sont sous Allopurinol et à peine 9 % (n = 4) sont sous Febuxostat. Ceci confirme que l'allopurinol est toujours le traitement hypouricémiant de première ligne et le Febuxostat en seconde ligne.

En conclusion, et à travers les diverses données recueillies au fil de cette enquête, j'ai constaté des déficiences significatives dans la prise en charge de la goutte notamment en ce qui concerne le niveau de connaissance des patients sur leur pathologie. J'ai également ressenti une prise en charge insuffisante par les pharmaciens d'officine.

Tout d'abord, il est essentiel de renforcer la sensibilisation des patients à propos de la goutte et de son traitement, cela peut passer par des programmes éducatifs spécifiques dispensés en pharmacie, en proposant aux patients goutteux des entretiens thérapeutiques individuels ou tout simplement en mettant à leur disposition des supports d'informations clairs et accessibles.

Ajoutons à cela l'amélioration de la communication au sein des équipes de santé pluridisciplinaires qui peut elle aussi concourir à une prise en charge plus complète et efficace de la goutte. Cette coopération entre les professionnels de santé représenterait un avancement considérable dans la gestion de la maladie car, en travaillant en collaboration avec des médecins généralistes et des rhumatologues, les pharmaciens pourraient assurer une approche holistique de la prise en charge de la goutte, répondant ainsi aux besoins spécifiques de chaque patient. Enfin, une formation continue et spécialisée sur la goutte et sa prise en charge est nécessaire pour les professionnels de santé. Cela favorisera une acquisition des connaissances et des compétences pour conseiller au mieux les patients, les aider à gérer leur traitement et à adopter des modifications de style de vie qui leur seraient profitables.

CONCLUSION

La goutte apparaît aujourd'hui comme une pathologie d'actualité, impactée par de nombreux facteurs de risque et par une mécanique démographique accélérée. Néanmoins, un diagnostic et une prise en charge anticipés et appropriés peuvent en limiter les complications aussi bien au niveau rénal que cardiovasculaire, mais également concernant l'arthrose secondaire et les douleurs chroniques mécaniques.

Une attention particulière doit être portée à la prise en charge des comorbidités du patient, le choix du traitement doit être adapté et réfléchi en fonction de ces dernières. Le respect des règles hygiéno-diététiques de la goutte et des comorbidités doit être régulièrement rappelé.

Toujours est-il que la goutte est une maladie parfois méconnue et sur laquelle les patients ne sont pas toujours assez bien informés ni sensibilisés. L'enquête réalisée en officine nous a permis de conforter l'existence de ce défaut et de proposer aux pharmaciens la mise en place de nouvelles mesures qui favoriseront une meilleure compréhension de la pathologie et un encadrement opportun des patients que ce soit à travers la mise en place de programmes d'éducation thérapeutique ou via la proposition d'un flyer récapitulatif de la pathologie.

Le pharmacien d'officine a donc tout son rôle à jouer dans cette prise en charge des patients goutteux. En tant que professionnel de santé, il se doit de s'assurer de la bonne compréhension et du bon usage du traitement par les patients, délivrer l'ensemble des conseils nécessaires au bon déroulement de celui-ci, rappeler les règles hygiéno-diététiques, vérifier l'éventuelle existence d'interactions médicamenteuses ou de contre-indications, orienter vers d'autres professionnels de santé en cas de besoin. Le pharmacien doit actualiser continuellement ses connaissances et parfaire ses compétences afin de répondre au mieux aux besoins des patients.

Force est de reconnaître que le pharmacien d'officine occupe aujourd'hui une place prépondérante dans le parcours de soins du patient goutteux, en tant que professionnel de santé engagé et qualifié.

Symptômes
Traitements
Colchicine
Goutte chronique
Facteurs de risque

Rhumatisme inflammatoire de l'adulte le plus fréquent en France

La goutte est une maladie articulaire provoquée par l'accumulation de cristaux d'urate dans et autour des articulations, en raison d'un taux élevé d'acide urique dans le sang qu'on appelle hyperuricémie

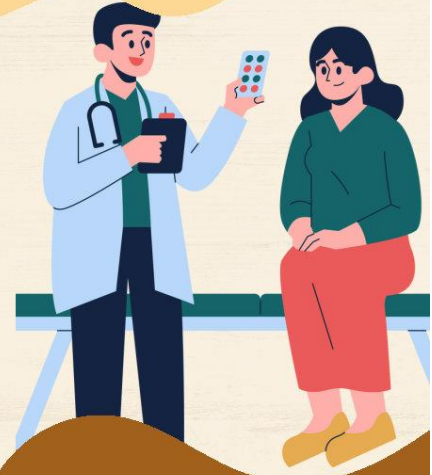
Quels sont les symptômes de la crise de goutte?



La personne atteinte de goutte est réveillée au milieu de la nuit par une douleur soudaine au gros orteil (mais il arrive que d'autres articulations soient touchées : doigt, coude, genou, cheville). L'articulation est chaude, rouge, enflée et extrêmement douloureuse. La crise s'arrête au bout de quelques jours avec des traitements anti-inflammatoires.

Facteurs de risque

Les facteurs de risque de la maladie de la goutte sont variés et peuvent augmenter la probabilité de développer cette affection douloureuse. Il s'agit d'une maladie génétique dont témoignent les cas familiaux résultant d'un défaut d'élimination de l'acide urique par les reins, mais également l'âge et le sexe, l'hyperuricémie, l'alcool et les sodas, l'alimentation riche en purine, l'obésité et certaines maladies chroniques (Hypertension, Insuffisance rénale, Diabète)



Petit lexique

Cristaux d'urate : cristaux dus à l'accumulation des sels d'acide urique.

Acide urique : produit de dégradation des purines.

Purines : composées essentielles à la formation de l'ADN et également présente dans certains aliments.

Bien vivre avec LA GOUTTE

Et le traitement de fond de la goutte ?

Le traitement de fond de la goutte vise à réduire le taux d'acide urique dans le sang pour prévenir les récurrences. Il est généralement pris à vie et permet une guérison complète.

Surtout ne pas arrêter le traitement ⚠

Au cours des premiers mois du traitement de fond, une diminution rapide du taux d'acide urique peut entraîner des crises de goutte. Il s'agit d'une réaction normale directement liée à l'efficacité du traitement et ne doit pas conduire à l'arrêt du traitement, c'est pour cela que la colchicine peut être associée en début de traitement.

Les différents traitements hypo-uricémiants peuvent freiner la fabrication de l'acide urique (allopurinol, fébuxostat) ou favoriser l'élimination de l'acide urique par les reins (probenécide).

Après une crise, il est probable qu'une nouvelle crise survienne des mois ou des années plus tard. Si le taux sanguin d'acide urique reste élevé, celui-ci peut continuer à se déposer dans les articulations (sans provoquer de symptômes) et les déformer progressivement : c'est la **goutte chronique**

Quels traitements de crise ?

Certains médicaments peuvent rapidement soulager la douleur en réduisant l'inflammation des articulations touchées. Il s'agit :

- Des **Antigoutteux** à base de colchicine : COLCHICINE ⚠ OPOCALCIUM®, COLCHIMAX® ;
- Des **AINS /Anti-inflammatoires non stéroïdiens** (VOLTARENE®, SPIFEN®) ;
- Des **Corticoïdes** par voie orale ou injectable (SOLUPRED®, CORTANCYL®, DIPROSTONE®) ;
- Des **inhibiteurs de l'IL1** : le canakinumab (ILARIS®).



Mise en garde : COLCHICINE ! ⚠

La colchicine soulage efficacement la douleur ainsi que l'inflammation de l'arthrite goutteuse dans un délai de 12 à 24 heures

Néanmoins, la colchicine est un traitement à marge thérapeutique étroite !

Marge thérapeutique étroite c'est quoi ? C'est-à-dire que la dose toxique est proche de la dose efficace

Les principaux effets indésirables sont des troubles digestifs : diarrhées, nausées et vomissements qui sont aussi les premiers signes d'intoxication à la colchicine.

En cas d'apparition de tels symptômes, le traitement par colchicine doit être réduit ou arrêté.

Pour cela, rapprochez vous de votre médecin. N'associez pas la colchicine à la prise de jus de pamplemousse ni aux macrolides (famille d'antibiotique) pouvant induire un surdosage



ALIMENTS À ÉVITER

Éviter les aliments riches en purines pouvant augmenter les niveaux d'acide urique dans votre corps

Poissons : Anchois, harengs, sardines, maquereaux

Moules, coquilles Saint-Jacques, autres crustacés, oeufs de poissons

Abats (ris de veau, rognons, tripes, foie, cervelle, langue, cœur), saucisses, charcuterie, gibier et viandes faisandées, oie

Bouillon de viande, potage type consommés

Jus de fruit riche en fructose

ALIMENTS À LIMITER

Poissons: Truite, anguille, crevette, crabes, coquillages

Viandes: Porc, veau, agneau, bœufs, volailles, lapin, jambon

Légumes: Asperges, champignon, chou-fleur, épinards, pois ou haricots secs, lentilles

Potage de pois secs, fèves, lentilles

Germe de blé, son, beurre, vin y compris le champagne

ALIMENTS À PROSCRIRE

Limiter votre consommation d'alcool à un verre journalier (la bière et le vin blanc sont plus riches en purine que le vin rouge) alcool fort, bière avec ou sans alcool, sodas

ALIMENTS À PRIVILÉGIER

Favoriser une alimentation lacto-végétarienne est vivement recommandé :

Laitage surtout (pauvre en matière grasse)

Fromages à pâte molle, pain, pâtes

Autres légumes: haricots verts, poireaux, courgettes, carottes, pommes de terre

Eau, café

ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE ETP

L'éducation thérapeutique : un outil précieux pour mieux vivre avec la goutte.

Et c'est quoi au juste l'ETP ?

L'éducation thérapeutique pour la goutte est un programme personnalisé qui vous permet de mieux comprendre votre maladie et d'acquiescer les compétences nécessaires pour la gérer au quotidien. Ce programme vous aidera à comprendre les causes et les symptômes de la goutte, apprendre à identifier et à gérer les facteurs déclenchants de vos crises, mettre en place un régime alimentaire et un mode de vie adaptés, maîtriser votre prise de médicament, et prévenir les complications de la goutte et améliorer votre qualité de vie

N'hésitez pas ! Discutez-en avec votre médecin ou avec votre pharmacien afin de devenir acteur de votre propre maladie.



CONSEILS HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES POUR BIEN VIVRE AVEC LA GOUTTE

Ce qu'il faut savoir



En effet le traitement médicamenteux est au cœur de la prise en charge de la goutte, néanmoins il est important de savoir que le respect des règles hygiéno-diététiques joue un rôle important dans la gestion de la goutte.

Ces mesures non médicamenteuses peuvent non seulement réduire le taux d'acide urique dans le sang, mais aussi améliorer la qualité de vie du patient et donner au praticien la possibilité d'influer sur le risque de morbidité et de maladies en rapport avec la goutte.

Recommandations de la Société Française de Rhumatologie pour la prise en charge de la goutte. Scanner le QR code ou aller sur :



www.medg.fr/wp-content/uploads/2021/07/Reco-SFR-goutte-1.pdf

Règles hygiéno-diététiques

Hydratez vous suffisamment: Buvez au moins 2 litres d'eau par jour pour aider à éliminer l'acide urique de votre corps

Privilégier un régime méditerranéen ou végétarien

Pratiquer un exercice physique modéré et régulier comme la marche rapide, la natation, le vélo, en évitant les sports traumatisant pour les articulations.

Maintenir un poids santé, éviter les régimes trop drastiques et hyperprotéinés et privilégier une perte de poids progressive

RECOMMANDATIONS

Respectez votre prescription et soyez observant, en cas d'incompréhension rapprochez vous de votre pharmacien

Prenez vos médicaments selon les instructions de votre médecin traitant

Respectez les règles hygiéno-diététiques



Régime Méditerranéen

Régime méditerranéen traditionnel inclut une consommation proportionnellement élevée de céréales non raffinées, de légumineuses, de fruits, de légumes et d'huile d'olive, avec une consommation modérée de poisson, de produits laitiers et de vin, ainsi qu'une consommation faible de viande, produits à base de viandes et sucreries.

Régimes végétariens

Ces régimes pourraient être utiles pour la goutte et ses comorbidités. Il a été démontré que les régimes végétariens abaissaient la pression artérielle et étaient associés à un risque moindre de maladies cardiovasculaires et de diabète.

Enfin, dans une étude asiatique, le régime végétarien taïwanais était associé à un risque de goutte plus faible.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] R. A. Terkeltaub, « Clinical practice. Gout », *N Engl J Med*, vol. 349, n° 17, p. 1647-1655, oct. 2003, doi: 10.1056/NEJMcp030733.
- [2] « La goutte, revisitée | AMUB ». Consulté le: 2 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.amub-ulb.be/node/1225>
- [3] F. Lioté et C. Nguyen, « Goutte : critères de diagnostic, de classification et de qualité de vie », *Revue du Rhumatisme Monographies*, vol. 77, n° 2, p. 144-147, avr. 2010, doi: 10.1016/j.monrhu.2010.02.005.
- [4] Pr Hang - Korng Ea, « La Goutte en 2016 : Etat des lieux », vol. 13, n° 114, 2016.
- [5] S. A. Schwartz, « Disease of Distinction », Stephan A Schwartz. Consulté le: 5 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://stephanaschwartz.com/disease-of-distinction/>
- [6] G. Nuki et P. A. Simkin, « A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment », *Arthritis Res Ther*, vol. 8, n° Suppl 1, p. S1, 2006, doi: 10.1186/ar1906.
- [7] J.-L. Schlienger, « L'histoire des tourments de la podagre (goutte) », *Médecine des maladies Métaboliques*, vol. 8, 2014.
- [8] J. Mehssani, « La goutte : repères historiques. ».
- [9] « An updated review on gout | International journal of health sciences ». Consulté le: 5 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://sciencescholar.us/journal/index.php/ijhs/article/view/8230>
- [10] K. J. Fraser, « William Stukeley and the gout », *Med. Hist.*, vol. 36, n° 2, p. 160-186, avr. 1992, doi: 10.1017/S0025727300054995.
- [11] G. H. Hitchings, « Uric Acid: Chemistry and Synthesis », in *Uric Acid*, vol. 51, W. N. Kelley et I. M. Weiner, Éd., in Handbook of Experimental Pharmacology, vol. 51. , Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1978, p. 1-20. doi: 10.1007/978-3-642-66867-8_1.
- [12] W. H. Wollaston, « On Gouty and Urinary Concretions. By William Hyde Wollaston, M. D. F. R. S. », *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, vol. 87, p. 386-400, 1797.
- [13] D. J. Mccarty et J. L. Hollander, « Identification of urate crystals in gouty synovial fluid », *Ann Intern Med*, vol. 54, p. 452-460, mars 1961, doi: 10.7326/0003-4819-54-3-452.
- [14] B. Mazières, M. Laroche, A. Constantin, A. Cantagrel, et C. Fumat, *Rhumatologie: pour le praticien*. in Collection Pour le praticien. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2018.
- [15] « Physiopathologie de l'acide urique : Étude biochimique auprès des adultes de la commune d'EL KHROUB - Recherche Google : fac.umc.edu.dz
- [16] M. Dulac, É. Sanandedji, et L. Zimmer, *Biochimie*. in Prépa pharma. Louvain-la-Neuve (Belgique) [Paris]: De Boeck supérieur, 2022.
- [17] H. Korng Ea, « De l'hyperuricémie à la goutte : physiopathologie », *Revue du Rhumatisme*, vol. 78, p. S103-S108, oct. 2011, doi: 10.1016/S1169-8330(11)70021-7.
- [18] L. Regy, « La maladie goutteuse : pathologie, traitements et rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de la goutte. Enquêtes réalisées en officine auprès de patients goutteux et de

pharmaciens - Archive ouverte HAL », 2021. Consulté le: 21 février 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03160876v1>

[19] M. Vacheret, « Place du pharmacien d'officine dans l'observance d'un patient goutteux », 2017. Consulté le: 21 février 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01544037>

[20] T. R. Merriman et N. Dalbeth, « Bases génétiques de l'hyperuricémie et de la goutte », *Revue du Rhumatisme Monographies*, vol. 77, n° 4, p. 328-334, août 2010, doi: 10.1016/j.monrhu.2010.06.006.

[21] A. So et B. Thorens, « Uric acid transport and disease », *J. Clin. Invest.*, vol. 120, n° 6, p. 1791-1799, juin 2010, doi: 10.1172/JCI42344.

[22] A. Enomoto et H. Endou, « Roles of organic anion transporters (OATs) and a urate transporter (URAT1) in the pathophysiology of human disease », *Clin Exp Nephrol*, vol. 9, n° 3, p. 195-205, sept. 2005, doi: 10.1007/s10157-005-0368-5.

[23] A. Enomoto *et al.*, « Molecular identification of a renal urate-anion exchanger that regulates blood urate levels », *Nature*, vol. 417, n° 6887, p. 447-452, mai 2002, doi: 10.1038/nature742.

[24] H. K. Choi, Y. Zhu, et D. B. Mount, « Genetics of gout », *Current Opinion in Rheumatology*, vol. 22, n° 2, p. 144-151, mars 2010, doi: 10.1097/BOR.0b013e32833645e8.

[25] V. Vitart *et al.*, « SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout », *Nat Genet*, vol. 40, n° 4, p. 437-442, avr. 2008, doi: 10.1038/ng.106.

[26] M. J. Caulfield *et al.*, « SLC2A9 Is a High-Capacity Urate Transporter in Humans », *PLoS Med*, vol. 5, n° 10, p. e197, oct. 2008, doi: 10.1371/journal.pmed.0050197.

[27] O. M. Woodward, A. Köttgen, J. Coresh, E. Boerwinkle, W. B. Guggino, et M. Köttgen, « Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout », *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 106, n° 25, p. 10338-10342, juin 2009, doi: 10.1073/pnas.0901249106.

[28] T. Bardin et P. Richette, « Épidémiologie et génétique de la goutte », *La Presse Médicale*, vol. 40, n° 9, p. 830-835, sept. 2011, doi: 10.1016/j.lpm.2011.04.012.

[29] M. Kolz *et al.*, « Meta-Analysis of 28,141 Individuals Identifies Common Variants within Five New Loci That Influence Uric Acid Concentrations », *PLoS Genet*, vol. 5, n° 6, p. e1000504, juin 2009, doi: 10.1371/journal.pgen.1000504.

[30] A. Dehghan *et al.*, « Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study », *The Lancet*, vol. 372, n° 9654, p. 1953-1961, déc. 2008, doi: 10.1016/S0140-6736(08)61343-4.

[31] P. L. Riches, A. F. Wright, et S. H. Ralston, « Recent insights into the pathogenesis of hyperuricaemia and gout », *Human Molecular Genetics*, vol. 18, n° R2, p. R177-R184, oct. 2009, doi: 10.1093/hmg/ddp369.

[32] G. Chalès, « De l'hyperuricémie à la goutte : épidémiologie de la goutte », *Revue du Rhumatisme*, vol. 78, p. S109-S115, oct. 2011, doi: 10.1016/S1169-8330(11)70022-9.

[33] H. A. Jinnah *et al.*, « Attenuated variants of Lesch-Nyhan disease », *Brain*, vol. 133, n° 3, p. 671-689, mars 2010, doi: 10.1093/brain/awq013.

- [34] H. Ea, T. Bardin, H. A. Jinnah, B. Aral, F. Lioté, et I. Ceballos-Picot, « Severe gouty arthritis and mild neurologic symptoms due to F199C, a newly identified variant of the hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase », *Arthritis & Rheumatism*, vol. 60, n° 7, p. 2201-2204, juill. 2009, doi: 10.1002/art.24617.
- [35] A. Hummel, « Néphropathie hyperuricémique familiale juvénile », *Néphrologie & Thérapeutique*, vol. 8, n° 2, p. 117-125, avr. 2012, doi: 10.1016/j.nephro.2011.11.012.
- [36] H. Izzedine et G. Deray, « Acide urique et fonction rénale », *Revue du Rhumatisme*, vol. 78, p. S134-S141, oct. 2011, doi: 10.1016/S1169-8330(11)70026-6.
- [37] A. Scuiller, T. Pascart, A. Bernard, et E. Oehler, « La maladie goutteuse », *La Revue de Médecine Interne*, vol. 41, n° 6, p. 396-403, juin 2020, doi: 10.1016/j.revmed.2020.02.014.
- [38] S. Bruderer, M. Bodmer, S. S. Jick, et C. R. Meier, « Use of Diuretics and Risk of Incident Gout: A Population-Based Case–Control Study », *Arthritis & Rheumatology*, vol. 66, n° 1, p. 185-196, janv. 2014, doi: 10.1002/art.38203.
- [39] Y. Zhang, T. Neogi, C. Chen, C. Chaisson, D. J. Hunter, et H. Choi, « Low-dose aspirin use and recurrent gout attacks », *Ann Rheum Dis*, vol. 73, n° 2, p. 385-390, févr. 2014, doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202589.
- [40] W. Louthrenoo, S. Hongsongkiat, N. Kasitanon, S. Wangkaew, et K. Jatuworapruk, « Effect of Antituberculous Drugs on Serum Uric Acid and Urine Uric Acid Excretion »:, *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, vol. 21, n° 7, p. 346-348, oct. 2015, doi: 10.1097/RHU.0000000000000297.
- [41] P. Richette *et al.*, « 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout », *Ann Rheum Dis*, vol. 79, n° 1, p. 31-38, janv. 2020, doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215315.
- [42] N. Schlesinger et P. E. Lipsky, *Gout*. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2019.
- [43] J. A. Singh et A. Gaffo, « Gout epidemiology and comorbidities », *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, vol. 50, n° 3, p. S11-S16, juin 2020, doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.04.008.
- [44] A. E. Hak, G. C. Curhan, F. Grodstein, et H. K. Choi, « Menopause, postmenopausal hormone use and risk of incident gout », *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 69, n° 7, p. 1305-1309, juill. 2010, doi: 10.1136/ard.2009.109884.
- [45] D. Winnard *et al.*, « National prevalence of gout derived from administrative health data in Aotearoa New Zealand », *Rheumatology*, vol. 51, n° 5, p. 901-909, mai 2012, doi: 10.1093/rheumatology/ker361.
- [46] N. Dalbeth, T. R. Merriman, et L. K. Stamp, « Gout », *The Lancet*, vol. 388, n° 10055, p. 2039-2052, oct. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)00346-9.
- [47] T. Bardin *et al.*, « Prevalence of Gout in the Adult Population of France », *Arthritis Care & Research*, vol. 68, n° 2, p. 261-266, févr. 2016, doi: 10.1002/acr.22660.
- [48] C.-F. Kuo, M. J. Grainge, C. Mallen, W. Zhang, et M. Doherty, « Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study », *Ann Rheum Dis*, vol. 74, n° 4, p. 661-667, avr. 2015, doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204463.
- [49] S. P. Juraschek, E. R. Miller, et A. C. Gelber, « Body mass index, obesity, and prevalent gout in the United States in 1988-1994 and 2007-2010 », *Arthritis Care Res*, vol. 65, n° 1, p. 127-132, janv. 2013, doi: 10.1002/acr.21791.

- [50] Y. Zhu, B. J. Pandya, et H. K. Choi, « Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008: Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the US », *Arthritis & Rheumatism*, vol. 63, n° 10, p. 3136-3141, oct. 2011, doi: 10.1002/art.30520.
- [51] N. McCormick et H. K. Choi, « Racial Disparities in the Modern Gout Epidemic », *J Rheumatol*, vol. 49, n° 5, p. 443-446, mai 2022, doi: 10.3899/jrheum.220173.
- [52] « Richette et Bardin - 2010 - Gout.pdf ».
- [53] A. Chhana, G. Lee, et N. Dalbeth, « Factors influencing the crystallization of monosodium urate: a systematic literature review », *BMC Musculoskelet Disord*, vol. 16, n° 1, p. 296, déc. 2015, doi: 10.1186/s12891-015-0762-4.
- [54] N. Dalbeth, T. R. Merriman, et L. K. Stamp, « Gout », *The Lancet*, vol. 388, n° 10055, p. 2039-2052, oct. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)00346-9.
- [55] F. Lioté et H.-K. Ea, « Physiopathogénie de l'inflammation microcristalline », *Revue du Rhumatisme*, vol. 74, n° 2, Art. n° 2, févr. 2007, doi: 10.1016/j.rhum.2006.12.006.
- [56] F. Lioté, « Physiopathologie et traitement de l'inflammation goutteuse », *Revue du Rhumatisme*, vol. 78, p. S122-S128, oct. 2011, doi: 10.1016/S1169-8330(11)70024-2.
- [57] N. Dalbeth et D. O. Haskard, « Mechanisms of inflammation in gout », *Rheumatology*, vol. 44, n° 9, p. 1090-1096, sept. 2005, doi: 10.1093/rheumatology/keh640.
- [58] L. A. B. Joosten *et al.*, « Engagement of fatty acids with toll-like receptor 2 drives interleukin-1 β production via the ASC/caspase 1 pathway in monosodium urate monohydrate crystal-induced gouty arthritis », *Arthritis & Rheumatism*, vol. 62, n° 11, p. 3237-3248, nov. 2010, doi: 10.1002/art.27667.
- [59] F. Lioté et H.-K. Ea, « Gout: Update on Some Pathogenic and Clinical Aspects », *Rheumatic Disease Clinics of North America*, vol. 32, n° 2, p. 295-311, mai 2006, doi: 10.1016/j.rdc.2006.03.001.
- [60] F. Lioté et H.-K. Ea, « Recent developments in crystal-induced inflammation pathogenesis and management », *Curr Rheumatol Rep*, vol. 9, n° 3, p. 243-250, juill. 2007, doi: 10.1007/s11926-007-0039-5.
- [61] F. Lioté *et al.*, « Inhibition and prevention of monosodium urate monohydrate crystal-induced acute inflammation in vivo by transforming growth factor β 1 », *Arthritis & Rheumatism*, vol. 39, n° 7, p. 1192-1198, juill. 1996, doi: 10.1002/art.1780390718.
- [62] Y. Shi, A. D. Mucsi, et G. Ng, « Monosodium urate crystals in inflammation and immunity », *Immunological Reviews*, vol. 233, n° 1, p. 203-217, janv. 2010, doi: 10.1111/j.0105-2896.2009.00851.x.
- [63] R. Liu-Bryan, P. Scott, A. Sydlaske, D. M. Rose, et R. Terkeltaub, « Innate immunity conferred by toll-like receptors 2 and 4 and myeloid differentiation factor 88 expression is pivotal to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation », *Arthritis & Rheumatism*, vol. 52, n° 9, p. 2936-2946, sept. 2005, doi: 10.1002/art.21238.
- [64] P. Scott, H. Ma, S. Viriyakosol, R. Terkeltaub, et R. Liu-Bryan, « Engagement of CD14 Mediates the Inflammatory Potential of Monosodium Urate Crystals », *The Journal of Immunology*, vol. 177, n° 9, p. 6370-6378, nov. 2006, doi: 10.4049/jimmunol.177.9.6370.
- [65] L. A. O'Neill, « How Toll-like receptors signal: what we know and what we don't know », *Current Opinion in Immunology*, vol. 18, n° 1, p. 3-9, févr. 2006, doi: 10.1016/j.coi.2005.11.012.

- [66] F. Martinon, V. Pétrilli, A. Mayor, A. Tardivel, et J. Tschopp, « Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome », *Nature*, vol. 440, n° 7081, p. 237-241, mars 2006, doi: 10.1038/nature04516.
- [67] F. Martinon, « Gout: new insights into an old disease », *Journal of Clinical Investigation*, vol. 116, n° 8, p. 2073-2075, août 2006, doi: 10.1172/JCI29404.
- [68] « Goutte - Troubles osseux, articulaires et musculaires », Manuels MSD pour le grand public. Consulté le: 16 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-osseux,-articulaires-et-musculaires/goutte-et-arthrite-%C3%A0-pyrophosphate-de-calcium/goutte>
- [69] F. Lioté et C. Nguyen, « Goutte : critères de diagnostic, de classification et de qualité de vie », *Revue du Rhumatisme Monographies*, vol. 77, n° 2, p. 144-147, avr. 2010, doi: 10.1016/j.monrhu.2010.02.005.
- [70] S. L. Wallace, H. Robinson, A. T. Masi, J. L. Decker, D. J. Mccarty, et T. Yü, « Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout », *Arthritis & Rheumatism*, vol. 20, n° 3, p. 895-900, avr. 1977, doi: 10.1002/art.1780200320.
- [71] H. J. E. M. Janssens, M. Janssen, E. H. Van De Lisdonk, J. Fransen, P. L. C. M. Van Riel, et C. Van Weel, « Limited validity of the American College of Rheumatology criteria for classifying patients with gout in primary care », *Ann Rheum Dis*, vol. 69, n° 6, p. 1097.3-1102, juin 2010, doi: 10.1136/ard.2009.123687.
- [72] I. Peláez-Ballestas *et al.*, « Diagnosis of Chronic Gout: Evaluating the American College of Rheumatology Proposal, European League Against Rheumatism Recommendations, and Clinical Judgment », *The Journal of Rheumatology*, vol. 37, n° 8, p. 1743-1748, août 2010, doi: 10.3899/jrheum.091385.
- [73] H. J. E. M. Janssens, J. Fransen, E. H. Van De Lisdonk, P. L. C. M. Van Riel, C. Van Weel, et M. Janssen, « A Diagnostic Rule for Acute Gouty Arthritis in Primary Care Without Joint Fluid Analysis », *Arch Intern Med*, vol. 170, n° 13, juill. 2010, doi: 10.1001/archinternmed.2010.196.
- [74] L. B. E. Kienhorst, H. J. E. M. Janssens, J. Fransen, et M. Janssen, « The validation of a diagnostic rule for gout without joint fluid analysis: a prospective study », *Rheumatology*, vol. 54, n° 4, p. 609-614, avr. 2015, doi: 10.1093/rheumatology/keu378.
- [75] A. So et N. Busso, « Update on gout 2012 », *Joint Bone Spine*, vol. 79, n° 6, p. 539-543, déc. 2012, doi: 10.1016/j.jbspin.2012.09.005.
- [76] W. Zhang, « EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT) », *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 65, n° 10, p. 1301-1311, mars 2006, doi: 10.1136/ard.2006.055251.
- [77] W. Zhang, « EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) », *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 65, n° 10, p. 1312-1324, mars 2006, doi: 10.1136/ard.2006.055269.
- [78] P. P. Bertin et P. M.-H. Lafage-Proust, « La goutte en 2016, Etat des lieux, inertie thérapeutique, nouvelles recommandations et traitements », vol. 13, 2016.
- [79] M. Doherty *et al.*, « Gout: why is this curable disease so seldom cured? », *Ann Rheum Dis*, vol. 71, n° 11, p. 1765-1770, nov. 2012, doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201687.

- [80] P. Richette, P. Clerson, L. Périssin, R.-M. Flipo, et T. Bardin, « Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis », *Ann Rheum Dis*, vol. 74, n° 1, p. 142-147, janv. 2015, doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203779.
- [81] M. C. Fisher, S. K. Rai, N. Lu, Y. Zhang, et H. K. Choi, « The unclosing premature mortality gap in gout: a general population-based study », *Ann Rheum Dis*, vol. 76, n° 7, p. 1289-1294, juill. 2017, doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210588.
- [82] N. R. Romanoff, J. J. Canoso, A. Rubinow, et E. C. Spark, « Gout without crystals on initial synovial fluid analysis », *Postgraduate Medical Journal*, vol. 54, n° 628, p. 95-97, févr. 1978, doi: 10.1136/pgmj.54.628.95.
- [83] D. McCarty, « Crystals, joints, and consternation. », *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 42, n° 3, p. 243-253, juin 1983, doi: 10.1136/ard.42.3.243.
- [84] F. Perez-Ruiz et A. M. Herrero-Beites, Éd., *Managing gout in primary care*. London: Springer Healthcare, 2014.
- [85] A. Scuiller, T. Pascart, A. Bernard, et E. Oehler, « La maladie goutteuse », *La Revue de Médecine Interne*, vol. 41, n° 6, p. 396-403, juin 2020, doi: 10.1016/j.revmed.2020.02.014.
- [86] F. Lioté, « Diagnostic d'une arthropathie microcristalline », *La Presse Médicale*, vol. 40, n° 9, p. 869-876, sept. 2011, doi: 10.1016/j.lpm.2011.07.003.
- [87] G. Chalès, G. Coiffier, et J.-D. Albert, « Goutte », *Appareil locomoteur*, vol. 31, n° 3, Art. n° 3, juill. 2017, doi: 10.1016/S0246-0521(17)61996-X.
- [88] Y. Pawlotsky, *Rhumatologie*, Nouv. éd. ref. et mise à jour. Paris: Ellipses, 2000.
- [89] F. Lioté, « Diagnostic d'une arthropathie microcristalline », *La Presse Médicale*, vol. 40, n° 9, p. 869-876, sept. 2011, doi: 10.1016/j.lpm.2011.07.003.
- [90] D. S. Newcombe, *Gout: Basic Science and Clinical Practice*. London: Springer London, 2013. doi: 10.1007/978-1-4471-4264-5.
- [91] S. Ottaviani, T. Bardin, et P. Richette, « Intérêt de l'échographie dans la goutte », *Revue du Rhumatisme*, vol. 79, n° 4, p. 301-305, juill. 2012, doi: 10.1016/j.rhum.2012.01.018.
- [92] T. Pascart et R.-M. Flipo, « La goutte: présentations cliniques et diagnostic », *Revue du Rhumatisme*, vol. 78, p. S116-S121, oct. 2011, doi: 10.1016/S1169-8330(11)70023-0.
- [93] M. Slouma *et al.*, « Échographie de l'arthropathie à urate de sodium : que disent les nouvelles recommandations ? », *Médecine des Maladies Métaboliques*, p. S1957255722002206, déc. 2022, doi: 10.1016/j.mmm.2022.09.002.
- [94] M. Gutierrez *et al.*, « International Consensus for ultrasound lesions in gout: results of Delphi process and web-reliability exercise », *Rheumatology*, vol. 54, n° 10, p. 1797-1805, oct. 2015, doi: 10.1093/rheumatology/kev112.
- [95] M. Gutierrez *et al.*, « International Consensus for ultrasound lesions in gout: results of Delphi process and web-reliability exercise », *Rheumatology*, vol. 54, n° 10, p. 1797-1805, oct. 2015, doi: 10.1093/rheumatology/kev112.
- [96] S. Ottaviani, « Échographie dans les arthropathies microcristallines », *Revue du Rhumatisme Monographies*, vol. 82, n° 4, p. 181-186, sept. 2015, doi: 10.1016/j.monrhu.2015.04.005.
- [97] B. Frédéric, « La sémiologie échographique dans les rhumatismes inflammatoires et microcristallins », n° 149, mai 2012.

- [98] A. Ramon, A. Bohm-Sigraud, H. Devilliers, J. F. Maillefert, P. Pottecher, et P. Ornetti, « O.82 - Place du scanner double énergie dans le diagnostic et le suivi des patients goutteux : analyse systématique de la littérature », *Revue du Rhumatisme*, vol. 83, p. A130, nov. 2016, doi: 10.1016/S1169-8330(16)30408-2.
- [99] A. Ramon et P. Ornetti, « Le scanner double énergie : une vraie avancée dans la goutte ? », *Revue du Rhumatisme*, vol. 88, n° 1, p. 5-8, janv. 2021, doi: 10.1016/j.rhum.2019.10.002.
- [100] N. Dalbeth, L. Stamp, et T. Merriman, *Gout*, First edition. Oxford: Oxford University Press, 2016.
- [101] L. A. MacFarlane et S. C. Kim, « Gout », *Rheumatic Disease Clinics of North America*, vol. 40, n° 4, p. 581-604, nov. 2014, doi: 10.1016/j.rdc.2014.07.002.
- [102] M. Mituszova, A. Judak, G. Poor, E. Gyodi, et V. Stenszky, « Clinical and family studies in Hungarian patients with gout », *Rheumatol Int*, vol. 12, n° 5, p. 165-168, nov. 1992, doi: 10.1007/BF00302147.
- [103] B. S. Blumberg, « Heredity of gout and hyperuricemia », *Arthritis & Rheumatism*, vol. 8, n° 4, p. 627-647, août 1965, doi: 10.1002/art.1780080423.
- [104] R. Grahame et J. T. Scott, « Clinical survey of 354 patients with gout ».
- [105] C.-F. Kuo *et al.*, « Familial aggregation of gout and relative genetic and environmental contributions: a nationwide population study in Taiwan », *Ann Rheum Dis*, vol. 74, n° 2, p. 369-374, févr. 2015, doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204067.
- [106] C.-F. Kuo, M. J. Grainge, W. Zhang, et M. Doherty, « Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors », *Nat Rev Rheumatol*, vol. 11, n° 11, p. 649-662, nov. 2015, doi: 10.1038/nrrheum.2015.91.
- [107] L. D. Gregorio et W. L. Nyhan, « Lesch–Nyhan Syndrome », in *Encyclopedia of the Neurological Sciences*, M. J. Aminoff et R. B. Daroff, Éd., New York: Academic Press, 2003, p. 785-788. doi: 10.1016/B0-12-226870-9/00008-3.
- [108] B. Le Roux, G. Roussey, E. Allain-Launay, et C. Guyot, « SFP-P148 – Néphrologie – Présentation atypique d'un syndrome de Lesch-Nyhan chez un garçon de huit ans », *Archives de Pédiatrie*, vol. 15, n° 5, p. 987, juin 2008, doi: 10.1016/S0929-693X(08)72278-4.
- [109] N. Tewari, V. P. Mathur, D. Sardana, et K. Bansal, « Lesch-Nyhan syndrome: The saga of metabolic abnormalities and self-injurious behavior », *IRD*, vol. 6, n° 1, p. 65-68, 2017, doi: 10.5582/irdr.2016.01076.
- [110] A. Ibrahimi, « La génétique de la goutte : vers une médecine personnalisée ? ».
- [111] « Genome-wide association study of clinically defined gout identifies multiple risk loci and its association with clinical subtypes.pdf ».
- [112] J. Maiuolo, F. Oppedisano, S. Gratteri, C. Muscoli, et V. Mollace, « Regulation of uric acid metabolism and excretion », *International Journal of Cardiology*, vol. 213, p. 8-14, juin 2016, doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.109.
- [113] A. Enomoto et H. Endou, « Roles of organic anion transporters (OATs) and a urate transporter (URAT1) in the pathophysiology of human disease », *Clin Exp Nephrol*, vol. 9, n° 3, p. 195-205, sept. 2005, doi: 10.1007/s10157-005-0368-5.

- [114] A. E. Hak et H. K. Choi, « Menopause, postmenopausal hormone use and serum uric acid levels in US women – The Third National Health and Nutrition Examination Survey », *Arthritis Res Ther*, vol. 10, n° 5, p. R116, 2008, doi: 10.1186/ar2519.
- [115] « MacFarlane et Kim - 2014 - Gout.pdf ».
- [116] E. W. Campion et R. J. Glynn, « Asymptomatic Hyperuricemia », *The American Journal of Medicine*, vol. 82, 1987.
- [117] E. Roddy et M. Doherty, « Gout. Epidemiology of gout », *Arthritis Research & Therapy*, vol. 12, n° 6, p. 223, déc. 2010, doi: 10.1186/ar3199.
- [118] A. G. Fam, « Gout, diet, and the insulin resistance syndrome. », *The Journal of Rheumatology*, vol. 29, n° 7, p. 1350-1355, juill. 2002.
- [119] J. A. Singh, S. G. Reddy, et J. Kundukulam, « Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature », *Current Opinion in Rheumatology*, vol. 23, n° 2, p. 192-202, mars 2011, doi: 10.1097/BOR.0b013e3283438e13.
- [120] C. R. Sharpe, « A case-control study of alcohol consumption and drinking behaviour », *CAN MED ASSOC J*, vol. 131, 1984.
- [121] R. H. Eckel, S. M. Grundy, et P. Z. Zimmet, « The metabolic syndrome », *Lancet*, vol. 365, n° 9468, p. 1415-1428, avr. 2005, doi: 10.1016/S0140-6736(05)66378-7.
- [122] C. Li, M.-C. Hsieh, et S.-J. Chang, « Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia », *Current Opinion in Rheumatology*, vol. 25, n° 2, p. 210-216, mars 2013, doi: 10.1097/BOR.0b013e32835d951e.
- [123] M. Yamaoka-Tojo *et al.*, « Elevated circulating levels of an incretin hormone, glucagon-like peptide-1, are associated with metabolic components in high-risk patients with cardiovascular disease », *Cardiovasc Diabetol*, vol. 9, n° 1, p. 17, 2010, doi: 10.1186/1475-2840-9-17.
- [124] H. Yeni-Komshian, M. Carantoni, F. Abbasi, et G. M. Reaven, « Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteers. », *Diabetes Care*, vol. 23, n° 2, p. 171-175, févr. 2000, doi: 10.2337/diacare.23.2.171.
- [125] M. Tesauro et C. Cardillo, « Obesity, blood vessels and metabolic syndrome: Obesity and blood vessels », *Acta Physiologica*, vol. 203, n° 1, p. 279-286, sept. 2011, doi: 10.1111/j.1748-1716.2011.02290.x.
- [126] S.-J. Chen, C.-H. Yen, Y.-C. Huang, B.-J. Lee, S. Hsia, et P.-T. Lin, « Relationships between Inflammation, Adiponectin, and Oxidative Stress in Metabolic Syndrome », *PLoS ONE*, vol. 7, n° 9, p. e45693, sept. 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0045693.
- [127] I. Jialal, S. Devaraj, B. Adams-Huet, X. Chen, et H. Kaur, « Increased Cellular and Circulating Biomarkers of Oxidative Stress in Nascent Metabolic Syndrome », *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 97, n° 10, p. E1844-E1850, oct. 2012, doi: 10.1210/jc.2012-2498.
- [128] M. Hulsmans *et al.*, « Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase-3 Is a Key Inhibitor of Inflammation in Obesity and Metabolic Syndrome », *PLoS ONE*, vol. 7, n° 1, p. e30414, janv. 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0030414.
- [129] H.-M. Lai *et al.*, « Gout and Type 2 diabetes have a mutual inter-dependent effect on genetic risk factors and higher incidences », *Rheumatology*, vol. 51, n° 4, p. 715-720, avr. 2012, doi: 10.1093/rheumatology/ker373.

- [130] S. M. Grundy, H. B. Brewer, J. I. Cleeman, S. C. Smith, et C. Lenfant, « Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition », *Circulation*, vol. 109, n° 3, p. 433-438, janv. 2004, doi: 10.1161/01.CIR.0000111245.75752.C6.
- [131] H. K. Choi, E. S. Ford, C. Li, et G. Curhan, « Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: The Third National Health and Nutrition Examination Survey », *Arthritis & Rheumatism*, vol. 57, n° 1, p. 109-115, févr. 2007, doi: 10.1002/art.22466.
- [132] D. Lameira, S. Lejeune, et J.-J. Mourad, « Le syndrome métabolique : son épidémiologie et ses risques », *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, vol. 135, p. 249-253, févr. 2008, doi: 10.1016/S0151-9638(08)70543-X.
- [133] P. Richette et T. Bardin, « Gout », *The Lancet*, vol. 375, n° 9711, p. 318-328, janv. 2010, doi: 10.1016/S0140-6736(09)60883-7.
- [134] H. K. Choi, K. Atkinson, E. W. Karlson, et G. Curhan, « Obesity, Weight Change, Hypertension, Diuretic Use, and Risk of Gout in Men », *ARCH INTERN MED*, vol. 165, 2005.
- [135] T. Bardin, « Épidémiologie de la goutte », *Revue du Rhumatisme*, vol. 74, n° 2, p. 147-149, févr. 2007, doi: 10.1016/j.rhum.2006.12.003.
- [136] G. Chalès et P. Richette, « Obésité, hyperuricémie et goutte », *Revue du Rhumatisme Monographies*, vol. 83, n° 1, p. 44-49, févr. 2016, doi: 10.1016/j.monrhu.2015.11.002.
- [137] A. Pan, G. G. Teng, J.-M. Yuan, et W.-P. Koh, « Bidirectional Association between Self-Reported Hypertension and Gout: The Singapore Chinese Health Study », *PLoS ONE*, vol. 10, n° 10, p. e0141749, oct. 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0141749.
- [138] Y. Zhu, B. J. Pandya, et H. K. Choi, « Comorbidities of Gout and Hyperuricemia in the US General Population: NHANES 2007-2008 », *The American Journal of Medicine*, vol. 125, n° 7, p. 679-687.e1, juill. 2012, doi: 10.1016/j.amjmed.2011.09.033.
- [139] G.-M. Han, S. Gonzalez, et D. DeVries, « Combined effect of hyperuricemia and overweight/obesity on the prevalence of hypertension among US adults: result from the National Health and Nutrition Examination Survey », *J Hum Hypertens*, vol. 28, n° 10, p. 579-586, oct. 2014, doi: 10.1038/jhh.2014.31.
- [140] P. C. Grayson, S. Y. Kim, M. LaValley, et H. K. Choi, « Hyperuricemia and incident hypertension: A systematic review and meta-analysis », *Arthritis Care & Research*, vol. 63, n° 1, p. 102-110, janv. 2011, doi: 10.1002/acr.20344.
- [141] H. G. Choi *et al.*, « Association between Gout and Dyslipidemia: A Nested Case–Control Study Using a National Health Screening Cohort », *JPM*, vol. 12, n° 4, p. 605, avr. 2022, doi: 10.3390/jpm12040605.
- [142] « Schlesinger et Lipsky - 2019 - Gout.pdf ».
- [143] W. Wang, V. M. Bhole, et E. Krishnan, « Chronic kidney disease as a risk factor for incident gout among men and women: retrospective cohort study using data from the Framingham Heart Study », *BMJ Open*, vol. 5, n° 4, p. e006843-e006843, avr. 2015, doi: 10.1136/bmjopen-2014-006843.
- [144] D. I. Feig, « Serum uric acid and the risk of hypertension and chronic kidney disease », *Current Opinion in Rheumatology*, vol. 26, n° 2, p. 176-185, mars 2014, doi: 10.1097/BOR.0000000000000033.

- [145] C. Borghi *et al.*, « Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease », *Journal of Hypertension*, vol. 33, n° 9, p. 1729-1741, sept. 2015, doi: 10.1097/HJH.0000000000000701.
- [146] C. Mende, « Management of Chronic Kidney Disease: The Relationship Between Serum Uric Acid and Development of Nephropathy », *Adv Ther*, vol. 32, n° 12, p. 1177-1191, déc. 2015, doi: 10.1007/s12325-015-0272-7.
- [147] E. Krishnan, « Chronic Kidney Disease and the Risk of Incident Gout Among Middle-Aged Men: A Seven-Year Prospective Observational Study », *Arthritis & Rheumatism*, vol. 65, n° 12, p. 3271-3278, déc. 2013, doi: 10.1002/art.38171.
- [148] X. Hurtes et P. Meria, « Atteintes uro-néphrologiques des hyperuricémies », *La Presse Médicale*, vol. 40, n° 9, Part 1, Art. n° 9, Part 1, sept. 2011, doi: 10.1016/j.lpm.2011.05.006.
- [149] « La goutte, une complication des hyperuricémies », *Actualités Pharmaceutiques*, vol. 52, n° 524, Art. n° 524, mars 2013, doi: 10.1016/j.actpha.2013.01.006.
- [150] I. Roki Chaoui, N. Akasbi, S. Benmaamar, I. El Mezouar, et T. Harzy, « L'incidence du syndrome coronarien aigu dans la goutte et les facteurs associés », *Revue du Rhumatisme*, vol. 89, p. A228, déc. 2022, doi: 10.1016/j.rhum.2022.10.354.
- [151] « Goutte et pathologies cardiovasculaires », *Revue du Rhumatisme*, vol. 78, p. S129-S133, oct. 2011, doi: 10.1016/S1169-8330(11)70025-4.
- [152] P. Richette *et al.*, « 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout », *Ann Rheum Dis*, vol. 76, n° 1, p. 29-42, janv. 2017, doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
- [153] T. Pascart *et al.*, « Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la goutte : le traitement hypo-uricémiant », *Revue du Rhumatisme*, vol. 87, n° 5, p. 332-341, oct. 2020, doi: 10.1016/j.rhum.2020.07.009.
- [154] T. Bardin, Q. D. Nguyen, M. Resche-Rigon, et P. Richette, « Apport des recommandations internationales sur le traitement hypouricémiant de la goutte », *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, vol. 206, n° 7, p. 825-830, août 2022, doi: 10.1016/j.banm.2022.05.003.
- [155] « Recommandations Goutte », VIDAL. Consulté le: 1 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/goutte-1804.html>
- [156] C. Chales, « Mécanismes de régulation de l'uricémie pendant la crise de goutte et en dehors », *Réalités Cardiologiques*, janv. 2012, Consulté le: 19 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.realites-cardiologiques.com/2012/01/23/mecanismes-de-regulation-de-luricemie-pendant-la-crise-de-goutte-et-en-dehors/>
- [157] Elsevier, « Médicaments de la goutte », Elsevier Connect. Consulté le: 1 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/medicaments-de-la-goutte>
- [158] J. Bellien, *Pharmacologie des médicaments de la douleur, des pathologies inflammatoires, immunitaires et rhumatismales et de l'anesthésie*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2020.
- [159] « Ce qu'il faut savoir sur la colchicine - RFCRPV ». Consulté le: 12 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/ce-quil-faut-savoir-sur-la-colchicine/>
- [160] J.-V. (1830-1903) A. du texte Laborde et A.-E. (1854-1919) A. du texte Houdé, *Le Colchique et la colchicine : histoire naturelle, chimie et pharmacologie, physiologie, toxicologie, thérapeutique, par le Dr J.-V. Laborde,... et A. Houdé,...* 1887. Consulté le : 12 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k6139043t>

- [161] « *Antigoutteux : Les points essentiels ». Consulté le : 14 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antigoutteux-les-points-essentiels>
- [162] F. Jouquand, « Colchicine, médicament à risque : évaluation des pratiques professionnelles et sécurisation de la prescription », 2017. Consulté le: 14 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01810333>
- [163] Haute autorité de santé, « avis colchicine commission - Haute autorité de santé ». 29 juin 2016. Consulté le: 14 juillet 2023. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14530_COLCHICINE_OPOCALCIUM-COLCHIMAX_PIS_RI_Avis1_CT14530.pdf
- [164] S. Faure, « Poisons du fuseau mitotique [Anti-cancéreux cytotoxiques] ». Consulté le: 17 juillet 2023. https://moodle.univ-angers.fr/pluginfile.php/639406/mod_resource/content/2/co/module_cytotoxiques_16.html
- [165] « COLCHICINE OPOCALCIUM », VIDAL. Consulté le: 17 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/colchicine-opocalcium-23633.html>
- [166] « Information de sécurité - Intoxications graves à la colchicine », ANSM. Consulté le: 20 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/intoxications-graves-a-la-colchicine-colchicine-opocalcium-1-mg-et-colchimax-rappel-des-regles-de-bon-usage>
- [167] « Intoxications à la colchicine : rappel des règles de bon usage », VIDAL. Consulté le: 20 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/29533-intoxications-a-la-colchicine-rappel-des-regles-de-bon-usage.html>
- [168] « Agence nationale de la sécurité du Médicament.pdf ».
- [169] « Notice patient - COLCHICINE OPOCALCIUM 1 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments ». Consulté le: 20 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=N&specid=68066715>
- [170] « COLCHIMAX », VIDAL. Consulté le: 21 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/colchimax-2113.html>
- [171] « Anti-inflammatoires non-stéroïdiens ». Consulté le: 30 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-inflammatoires-non-steroidiens>
- [172] « Goutte - Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif », Édition professionnelle du Manuel MSD. Consulté le: 31 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-musculosquelettiques-et-du-tissu-conjonctif/arthropathies-microcristallines/goutte>
- [173] « Le diagnostic et le traitement de la goutte », VIDAL. Consulté le: 31 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/goutte/traitement.html>
- [174] « Actualité - Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves », ANSM. Consulté le: 1 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains-et-complications-infectieuses-graves>
- [175] « Bien utiliser les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) », VIDAL. Consulté le: 1 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/bon-usage/paracetamol-aspirine-ains/anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains.html>

- [176] « *Corticoides : Les points essentiels ». Consulté le: 1 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoides-les-points-essentiels>
- [177] « Table: Corticoïdes : Utilisations et effets secondaires », Manuels MSD pour le grand public. Consulté le: 1 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/multimedia/table/cortico%C3%AFdes-utilisations-et-effets-secondaires>
- [178] « SOLUPRED 20 mg cp orodispers », VIDAL. Consulté le: 1 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/solupred-20-mg-cp-orodispers-15221.html>
- [179] « ILARIS 150 mg/ml sol inj », VIDAL. Consulté le: 6 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/ilaris-150-mg-ml-sol-inj-179140.html>
- [180] « CT-16220_ILARIS_PIC_EI_Avis3_CT16220.pdf ».
- [181] « Canakinumab : substance active à effet thérapeutique », VIDAL. Consulté le: 6 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/canakinumab-23224.html>
- [182] P. Richette, « Les traitements hypo-uricémiants disponibles dans la goutte », *Annales Pharmaceutiques Françaises*, vol. 70, n° 3, Art. n° 3, mai 2012, doi: 10.1016/j.pharma.2012.02.003.
- [183] L. K. Stamp, P. T. Chapman, et S. C. Palmer, « Allopurinol et fonction rénale », *Revue du Rhumatisme*, vol. 83, n° 5, Art. n° 5, oct. 2016, doi: 10.1016/j.rhum.2016.05.009.
- [184] « ZYLORIC 100 mg cp », VIDAL. Consulté le: 11 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/zyloric-100-mg-cp-18196.html>
- [185] « Allopurinol : substance active à effet thérapeutique », VIDAL. Consulté le: 11 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/allopurinol-233.html>
- [186] « Notice patient - ALLOPURINOL EG 200 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments ». Consulté le: 13 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=N&specid=67728742>
- [187] N. Valeix et X. Guillot, « Hyperuricémie : les conseils à l'officine », *Actualités Pharmaceutiques*, vol. 52, n° 524, Art. n° 524, mars 2013, doi: 10.1016/j.actpha.2013.01.008.
- [188] « FEBUXOSTAT MYLAN », VIDAL. Consulté le: 15 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/febuxostat-mylan-82776.html>
- [189] « febuxostat-mylan-epar-product-information_en.pdf ».
- [190] « Information de sécurité - Fébuxostat : risque accru, chez les p », ANSM. Consulté le: 15 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/febuxostat-risque-accru-chez-les-patients-traites-par-febuxostat-et-presentant-des-antecedents-de-maladie-cardiovasculaire-majeure-de-mortalite-cardiovasculaire-et-de-mortalite-toutes-causes-confondues-etude-cares>
- [191] « BENEMIDE (probenécide) : arrêt de commercialisation et importation d'un médicament similaire », VIDAL. Consulté le: 17 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/20583-benemide-probenecide-arret-de-commercialisation-et-importation-d-un-medicament-similaire.html>
- [192] « Notice patient - SANTURIL 500 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments ». Consulté le: 17 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68335966&typedoc=N>

- [193] « Arthrite goutteuse : retour du probénécide en France avec la spécialité SANTURIL », VIDAL. Consulté le: 17 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/25771-arthrite-goutteuse-retour-du-probenecide-en-france-avec-la-specialite-santuril.html>
- [194] « Probénécide : substance active à effet thérapeutique », VIDAL. Consulté le: 17 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/probenecide-2924.html>
- [195] L. M. des pharmacies.fr, « Arrêt de commercialisation pour Désuric - Le Moniteur des Pharmacies n° 2487 du 26/04/2003 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr », Le Moniteur des pharmacie.fr. Consulté le: 18 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2487/arrêt-de-commercialisation-pour-desuric.html>
- [196] « ATU/RTU - Desuric », ANSM. Consulté le: 18 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/desuric>
- [197] L. M. des pharmacies.fr, « Comment traiter la goutte ? - Le Moniteur des Pharmacies n° 2425 du 05/01/2002 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr », Le Moniteur des pharmacie.fr. Consulté le: 21 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2425/comment-traiter-la-goutte.html>
- [198] « Rasburicase : substance active à effet thérapeutique », VIDAL. Consulté le: 21 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/rasburicase-21877.html>
- [199] « fasturtec-epar-product-information_fr.pdf ».
- [200] « Avis de la commission 20.02.2002.pdf ».
- [201] « FASTURTEC 1,5 mg/ml pdre/solv p sol diluer p perf », VIDAL. Consulté le: 22 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/fasturtec-1-5-mg-ml-pdre-solv-p-sol-diluer-p-perf-19286.html>
- [202] L. É. (Dr) A. du texte Vialla de La Valfère, *Le Café, préservatif et curatif de la goutte et de la vérole, par Louis-Édouard Vialla de La Valfère,...* 1833. Consulté le: 31 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k57836249>
- [203] R. Poole, O. J. Kennedy, P. Roderick, J. A. Fallowfield, P. C. Hayes, et J. Parkes, « Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes », *BMJ*, vol. 359, p. j5024, nov. 2017, doi: 10.1136/bmj.j5024.
- [204] J.-C. Létard, T. Ludot, et V. Costil, « Acide urique en excès et crise de “goutte” », *Hegel*, vol. 3, n° Supp, Art. n° Supp, 2014, doi: 10.3917/heg.hs1.0s20.
- [205] G. Reach, « Treatment adherence in patients with gout », *Joint Bone Spine*, vol. 78, n° 5, p. 456-459, oct. 2011, doi: 10.1016/j.jbspin.2011.05.010.
- [206] D. Festy et A. Dufour, *Ma petite bible des huiles essentielles*. Paris: Leduc, 2023.
- [207] « La Belladone, Belladonna homéopathie - Laboratoire Boiron, médecine homéopathique ». Consulté le: 1 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.boiron.fr/qui-sommes-nous/la-nature-comme-source-dinnovation/la-belladone>
- [208] « Belladone (Atropa belladonna) | Creapharma ». Consulté le: 1 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.creapharma.ch/belladone.htm>
- [209] A.-C. Quemoun et S. Pensa, *Ma bible de l'homéopathie*. Paris: Quotidien malin éd, 2013.

- [210] « Colchicum autumnale : Homéopathie Conseils ». Consulté le: 3 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://homeopathie-conseils.fr/affichage-nom_souche-Colchicum_autumnale.html
- [211] H. (pharmacien) A. du texte Houdoux, *Étude sur le colchique d'automne, par H. Houdoux,...* 1880. Consulté le: 3 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k6130120c>
- [212] S. Berthélémy, « Un patient se plaignant d'une crise de goutte », *Actualités Pharmaceutiques*, vol. 53, n° 532, Art. n° 532, janv. 2014, doi: 10.1016/j.actpha.2013.10.033.
- [213] « Goutte », Ipos. Consulté le: 3 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ipos-tivoli.fr/pathology/goutte/>
- [214] « C'EST QUOI, LA GOUTTE ? », Le Quotidien du Médecin. Consulté le: 3 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/fmc-recos/cest-quoi-la-goutte>
- [215] A. Latourte *et al.*, « Recommandations 2020 de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la goutte : traitement des crises de goutte », *Revue du Rhumatisme*, vol. 87, p. 324, oct. 2020, doi: 10.1016/j.rhum.2020.07.008.
- [216] « Observance du traitement médicamenteux - Médicaments », Manuels MSD pour le grand public. Consulté le: 5 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/m%C3%A9dicaments/facteurs-qui-influencent-la-r%C3%A9ponse-aux-m%C3%A9dicaments/observance-du-traitement-m%C3%A9dicamenteux>
- [217] « Risques liés à une mauvaise observance thérapeutique », RFCRPV. Consulté le: 4 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/risques-lies-a-mauvaise-observance-therapeutique/>
- [218] « Cahier Thématique 3 Code De Déontologie Commenté (1) », calameo.com. Consulté le: 18 décembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/books/0024493958b4021692939>
- [219] C. Manaouil, A.-S. Lemaire-Hurtel, A. Sénéchal, et O. Jardé, « Information du patient par le pharmacien en officine », *Médecine & Droit*, vol. 2016, n° 138, Art. n° 138, juin 2016, doi: 10.1016/j.meddro.2015.07.003.
- [220] resopharma, « Les engagements du pharmacien », lepharmacien.fr. Consulté le: 8 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.lepharmacien.fr/blog-pharmacien/article/les-engagements-du-pharmacien>
- [221] H. Marotte et B. Le Goff, *Rhumatologie*, 7e éd. in Les référentiels des collèges. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2020.
- [222] N. Agrinier, « Quelles définitions pour la maladie chronique ? ».
- [223] « Goutte - Médecine interne de Netter - ClinicalKey Student ». Consulté le: 10 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.lama.univ-amu.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294709517001468#hl0000076>
- [224] « Acide urique bas, élevé : définition, causes et traitements », Elsan. Consulté le: 11 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.elsan.care/fr/pathologie-et-traitement/biologie-medicale/acide-urique-definition-causes-traitements>
- [225] « Goutte - ClinicalKey Student ». Consulté le: 12 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.lama.univ-amu.fr/student/content/emc/51-s2.0-S024605211761996X#hl0000682>

- [226] P. Deléaval et M. Burnier, « L'hyperuricémie dans l'hypertension artérielle : quelle implication ? », *Rev Med Suisse*, vol. 032, p. 2072-2079, sept. 2005.
- [227] « Hypertension et goutte : quel antihypertenseur choisir ? », Medscape. Consulté le: 12 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://francais.medscape.com/voirarticle/2001687>
- [228] « Dyslipidémie - Troubles hormonaux et métaboliques », Manuels MSD pour le grand public. Consulté le: 12 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-hormonaux-et-m%C3%A9taboliques/troubles-du-cholest%C3%A9rol/dyslipid%C3%A9mie>
- [229] B. Allenet, « Pour que l'éducation thérapeutique du patient devienne pour le pharmacien une posture de travail », *Annales Pharmaceutiques Françaises*, vol. 70, n° 1, Art. n° 1, janv. 2012, doi: 10.1016/j.pharma.2011.11.006.
- [230] « Éducation thérapeutique du patient (ETP) », Haute Autorité de Santé. Consulté le: 14 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1241714/fr/education-therapeutique-du-patient-etp
- [231] « L'éducation thérapeutique du patient en pratique ». Consulté le: 14 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/leducation-therapeutique-du-patient-en-pratique>
- [232] « L'éducation thérapeutique du patient existe aussi pour la goutte », AFLAR - Association Française de Lutte Antirhumatismale. Consulté le: 19 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.aflar.org/2014/12/17/leducation-therapeutique-du-patient-existe-aussi-pour-la-goutte/>
- [233] « Comment mettre en place un programme d'ETP ? » Consulté le: 17 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/comment-mettre-en-place-un-programme-detp>
- [234] « sfpc_les_entretiens_pharmaceutiques(1).pdf ».
- [235] « Les entretiens pharmaceutiques.pdf ».
- [236] « La goutte », Viggo Petersen. Consulté le: 19 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.viggopetersen.fr/espace-patient/education-therapeutique/goutte/>
- [237] J. Gillard, M. P. Perret, J. Lacroix, C. Berthod, C. Bourgon, et G. Leboube, « Premier programme d'éducation thérapeutique du patient pour la goutte autorisé en France », *Revue du Rhumatisme*, vol. 81, n° 5, Art. n° 5, oct. 2014, doi: 10.1016/j.rhum.2014.01.018.

Rubrique 1 :

Caractéristiques de la population étudiée

Question 1 : Êtes-vous ?

- Homme
- Femme

Question 2 : Vers quelle tranche d'âge avez-vous été diagnostiqués ?

- 20-25 ans
- 25-30 ans
- 30-35 ans
- 35-40 ans
- 40-45 ans
- 45-50 ans
- 50-55 ans
- 55-60 ans
- + de 60 ans
- Autre préciser :

Question 3 : Y'a-t-il d'autres personnes dans votre famille qui sont atteintes de goutte ?

- Oui précisez le lien de parenté :
- Non

Rubrique 2 :

Goutte et traitement

Question 4 : Circonstances de survenue de la maladie : avant d'être diagnostiqué quelles étaient vos habitudes alimentaires en ce qui concerne la consommation d'alcool, de viandes rouges etc..

? Vous pouvez répondre dans le cadre ci-dessous.

Question 5 : A quel endroit est apparu en premier votre crise goutte ?

.....
.....

Question 6 : Syndrome métabolique : êtes-vous ou étiez-vous auparavant atteint de ?

- Obésité
- Hypertension artérielle
- Dyslipidémie (cholestérol...)
- Diabète
- Insuffisance rénale chronique
- Autre :

Question 7 : Prenez-vous un traitement particulier en dehors de celui pour la goutte ?

- Oui
- Non

Question 8 : Prenez-vous un traitement particulier en dehors de celui pour la goutte ?

Si oui, lequel ?

Question 9 : Quel traitement pour la crise de goutte prenez-vous ?

- Colchicine
- Colchimax
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (Ibuprofène, Diclofénac, Kétoprofène, Naproxène)
- Corticoïdes (Prednisolone, Prednisone.)
- Injection articulaire de corticoïdes

Question 10 : Quel traitement de fond pour la goutte prenez-vous ?

- Allopurinol
- Febuxostat
- Probenécide

Question 11 : Étiez-vous récemment sous Colchicine et êtes-vous passé à Colchimax et vice versa ?

- J'étais sous Colchicine et je suis passé(e) sous Colchimax
- J'étais sous Colchimax et je suis passé(e) sous Colchicine
- Aucun des deux cas

Question 12 : Si vous prenez de la Colchicine à quel dosage êtes-vous ?

- 0.5 mg
- 1 mg
- 1.5 mg
- 2 mg
- 3 mg

Rubrique 3 :

Observance et prise en charge par le pharmacien d'officine

Question 13 : Etes-vous observant (assidu(e), bon suivi du traitement, respect des prises...) par rapport à votre traitement ?

- Oui
- Non

Question 14 : Faites-vous au moins une fois par an un contrôle de l'uricémie ?

- Oui
- Non
- Plus, précisez :

Question 15 : Concernant les règles hygiéno-diététiques, quelles sont celles que vous respectez ?

- Je fais attention à mon alimentation en limitant autant que possible les repas lourds
- Je limite ma consommation de viande rouge, coquillages, crustacés...
- Je bois suffisamment d'eau au moins 2L par jour
- J'ai supprimé les sodas, et autres boissons sucrées
- J'essaye de limiter ma consommation d'alcool notamment les bières
- J'essaye de consommer des aliments pauvres en matière grasse

- Je limite ma consommation d'aliments riches en purines (abats, gibier, charcuterie, oie, canard, saumon, champignons, lentilles, épinards)

Question 16 : Considérez-vous que lors du diagnostic de votre maladie on vous a correctement expliqué votre maladie ? Votre traitement médicamenteux ?

- Oui
- Non

Question 17 : Avez-vous compris votre maladie ?

- Oui
- Non

Si oui, expliquez là en quelques mots simples :

.....
.....

Question 18 : Au comptoir en arrivant dans votre pharmacie, vous sentez-vous suffisamment accompagné, encadré et conseillé par votre pharmacien quant à votre traitement et votre pathologie ? Vous pouvez répondre en détaillant votre réponse dans le cadre ci-dessous.

Question 19 : Si la réponse est non, qu'est ce qui pourrait selon vous apporter un plus et vous aidez davantage ? Vous pouvez répondre dans le cadre ci-dessous.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

TITRE :

GOUTTE

ORIGINE, PRISE EN CHARGE ET ROLE DU PHARMACIEN EN OFFICINE

Résumé :

La goutte est une des pathologies chroniques les plus anciennement décrites, elle représente le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent chez l'homme. A l'heure actuelle, les nombreuses données épidémiologiques dans le monde ont montré une recrudescence de la prévalence et de l'incidence de la goutte notamment dans les pays occidentaux.

Cette pathologie se traduit par un excès d'acide urique dans le sang qu'on nomme « hyperuricémie », sa symptomatologie est causée par un dépôt des cristaux d'urate de sodium au niveau des articulations provoquant ainsi une inflammation se manifestant par des douleurs intenses et soudaines. Bien que souvent associée dans l'imaginaire collectif uniquement à un régime de vie et une alimentation déséquilibrée, d'autres facteurs de risque interviennent néanmoins dans la maladie de la goutte tels que le sexe, l'âge, les facteurs socioéconomiques, les prédispositions génétiques, la présence du syndrome métabolique...

De nombreux traitements sont mis à disposition pour pallier aux crises de goutte ainsi qu'à la prise en charge de la goutte chronique, cette prise en charge thérapeutique implique également le respect des règles hygiéno-diététiques.

Le travail fourni lors de cette thèse tend à valoriser le rôle du pharmacien d'officine dans la gestion efficace de cette pathologie chronique, tout en identifiant les domaines d'amélioration et les opportunités d'intervention qu'il pourrait apporter.

Le pharmacien d'officine est donc un professionnel de santé accessible et expert dans le domaine du médicament permettant un suivi régulier des patients, c'est pourquoi il occupe aujourd'hui un rôle déterminant dans la prise en charge globale de la goutte en fournissant un soutien personnalisé, des conseils pharmaceutiques avisés et une expertise clinique qui contribuent à améliorer la qualité de vie des patients.