



HAL
open science

La goutte, une maladie en recrudescence : enquête à l'officine

Elsa Maquin

► **To cite this version:**

Elsa Maquin. La goutte, une maladie en recrudescence : enquête à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2018. hal-03297546

HAL Id: hal-03297546

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297546v1>

Submitted on 18 Oct 2021

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE 2018

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 5 juin 2018, sur un sujet dédié à :

La goutte, une maladie en recrudescence : enquête à l'officine

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Elsa MAQUIN

née le 6 février 1992 à Laxou (54)

Membres du Jury

Président : Brigitte LEININGER-MULLER, Professeur des universités

Directeur : Brigitte LEININGER-MULLER, Professeur des universités

Juges : Béatrice DEMORE, Maître de conférences et praticien hospitalier

Stéphane GIBAUD, Maître de conférences et praticien hospitalier

Dominique SCHNEEBERGER, Pharmacien d'officine

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2017-2018**

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen/Directrice des études

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsables de la filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Responsables de la filière Industrie

Julien GRAFOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsables de la filière Hôpital

Béatrice DEMORE

Responsable Pharma Plus ENSIC

Marie SOCHA

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus ENSGSI

Raphaël DUVAL

Responsable de la Communication

Igor CLAROT

***Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle***

Marie-Paule SAUDER

***Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage***

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre DIXNEUF

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Chantal FINANCE
 Marie-Madeleine GALTEAU
 Thérèse GIRARD
 Michel JACQUE
 Pierre LABRUDE
 Vincent LOPPINET
 Alain NICOLAS
 Janine SCHWARTZBROD
 Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
 Annie PAVIS

Mariette BEAUD
 Gérald CATAU
 Jean-Claude CHEVIN
 Jocelyne COLLOMB
 Bernard DANGIEN
 Marie-Claude FUZELLIER
 Françoise HINZELIN
 Marie-Hélène LIVERTOUX
 Bernard MIGNOT
 Blandine MOREAU
 Dominique NOTTER
 Christine PERDICAKIS
 Marie-France POCHON
 Anne ROVEL
 Gabriel TROCKLE
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU
 Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique

Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPPPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>

ENSEIGNANTS (suite)

Section CNU*

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>

Mohamed ZAIYOU 87 *Biochimie et Biologie moléculaire*

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET 86 *Pharmacie clinique*

Anne MAHEUT-BOSSER 86 *Sémiologie*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD 11 *Anglais*

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

81 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

82 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

85 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

86 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

87 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

11 : *Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI
IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A
LEUR AUTEUR ».

Remerciements

À ma directrice de thèse et présidente de jury, Mme Brigitte Leininger-Muller

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger et de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de mon respect et de ma gratitude.

Aux membres du jury :

À Mme Béatrice Demoré

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de participer à ce jury. Je vous adresse mes plus sincères remerciements.

À M. Stéphane Gibaud

Pour avoir accepté d'être membre de ce jury et d'évaluer ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance.

À M. Dominique Schneeberger, pharmacien titulaire à Chaligny

Pour avoir accepté de participer à ce jury. Merci pour l'accueil chaleureux dans votre officine pour le stage de 6^{ème} année et pour tout ce que vous m'avez appris.

Je remercie également :

Mes parents, pour leur patience et leur soutien.

Delphine, merci pour ta disponibilité et les heures passées à relire ce travail.

L'équipe de la Pharmacie Banvoie : Olivier, Marcelle, Marjorie, Marie-Hélène

Merci pour votre accueil, vos encouragements et votre bonne humeur. J'ai énormément appris auprès de vous.

Table des matières

Liste des abréviations.....	1
Introduction.....	3
Partie 1 : La goutte.....	4
1 Définition et histoire de la goutte	4
1.1 Définition	4
1.2 Historique et découverte de la goutte	4
2 Épidémiologie de la goutte	5
2.1 Prévalence de la goutte	6
2.2 Incidence de la goutte	7
2.3 Facteurs de risque de la goutte.....	7
2.3.1 L'hyperuricémie	7
2.3.2 L'âge et le sexe	8
2.3.3 Les facteurs génétiques	8
2.3.4 L'alimentation et l'alcool.....	8
2.3.5 Les maladies rénales.....	9
2.3.6 Le syndrome métabolique	9
2.3.7 L'exposition au plomb	10
2.3.8 Traitements médicamenteux	10
2.4 Comorbidités	10
3 Le métabolisme de l'acide urique	11
3.1 Origine de l'acide urique	11
3.2 La formation des purines.....	11
3.2.1 Synthèse <i>de novo</i>	11
3.2.2 Recyclage des purines	20
3.3 La régulation de la synthèse des purines.....	20
3.4 La dégradation des purines.....	21
3.5 Excrétion de l'acide urique	24
3.5.1 L'élimination urinaire.....	24
3.5.1.1 Réabsorption tubulaire.....	25
3.5.1.2 Sécrétion tubulaire	26
3.5.2 Excrétion intestinale	26
4 Les différents types d'hyperuricémies et leurs origines	27
4.1 Hyperuricémies primaires	27
4.1.1 Déficit complet ou partiel de la HPRT.....	27
4.1.2 Hyperactivité de la PRPP synthétase.....	28

4.1.3	Glycogénose par déficit en glucose-6-phosphatase.....	28
4.1.4	Déficit héréditaire en fructose-1-phosphate aldolase	29
4.1.5	Défaut d'excrétion par anomalie d'un ou plusieurs gènes codant pour les transporteurs rénaux de l'acide urique	29
4.2	Hyperuricémies secondaires.....	30
4.2.1	Par augmentation du turn-over cellulaire des acides nucléiques	30
4.2.2	Par diminution de la fonction rénale	30
4.2.3	D'origine iatrogène	30
4.2.4	D'origine environnementale	32
5	Physiopathologie et symptomatologie de la goutte	34
5.1	La physiopathologie de la goutte	34
5.1.1	Cristallisation de l'urate de sodium	34
5.1.2	Réaction inflammatoire.....	34
5.1.3	Résolution de la crise	35
5.2	Les symptômes de la goutte	36
5.2.1	Goutte aiguë	36
5.2.2	Goutte chronique	37
5.2.3	Goutte atypique	38
5.3	Les complications de la goutte.....	39
5.3.1	Atteinte rénale	39
5.3.2	Atteinte articulaire permanente.....	39
6	Diagnostic et prise en charge médicamenteuse.....	40
6.1	Diagnostic de la goutte.....	40
6.1.1	Biologie.....	40
6.1.2	Imagerie.....	40
6.1.3	Scores diagnostiques	41
6.1.4	Diagnostic différentiel	42
6.2	Recommandations de traitement	43
6.3	Traitement de la crise.....	43
6.3.1	Anti-inflammatoires non stéroïdiens	43
6.3.2	Colchicine	45
6.3.3	Corticoïdes	49
6.3.4	Inhibiteur de l'interleukine 1 β	50
6.3.4.1	Canakinumab (Ilaris [®])	50
6.3.4.2	Anakinra (Kineret [®])	51
6.3.5	Ponction évacuatrice	52
6.4	Traitement de fond.....	52

6.4.1	Inhibiteurs de la synthèse de l'acide urique.....	52
6.4.1.1	Allopurinol (Zyloric®)	52
6.4.1.2	Fébuxostat (Adénuric®).....	56
6.4.2	Uricosuriques.....	57
6.4.2.1	Benzbromarone (Desuric®)	58
6.4.2.2	Probénécide (Benemide®)	58
6.4.3	Uricolytiques	58
6.4.3.1	Rasburicase (Fasturtec®).....	59
6.4.3.2	Pégloticase (Krystexxa®)	60
6.5	Traitements adjuvants.....	60
6.6	Prise en charge non médicamenteuse.....	61
6.6.1	Mesures hygiéno-diététiques.....	61
6.6.2	Immobilisation et glaçage	64
6.6.3	Phytothérapie	64
6.6.4	Aromathérapie.....	66
6.6.5	Homéopathie	71
Partie 2 : Enquête à l'officine auprès des patients atteints de goutte.....		74
1	Présentation de l'enquête	74
1.1	Contexte et objectif de l'enquête.....	74
1.2	Méthode utilisée	74
1.3	Limites de l'enquête	75
2	Résultats de l'enquête	75
2.1	Population étudiée	75
2.2	La survenue des crises de goutte et leurs traitements.....	78
2.3	Le traitement de fond de la goutte	79
2.4	L'observance du traitement de fond.....	81
2.5	La connaissance des règles hygiéno-diététiques	82
3	Interprétation et discussion.....	88
4	Conseils et recommandations à l'officine	90
Conclusion.....		92
Annexes		93
Table des figures.....		98
Table des tableaux.....		101
Bibliographie.....		102

Liste des abréviations

ABC : *ATP Binding Cassette*

ACR : *American College of Rheumatology*

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

AMM : autorisation de mise sur le marché

AMP : adénosine monophosphate

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

APRT : adénine phosphoribosyltransférase

ARAI : antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II

ATP : adénosine triphosphate

AVK : anti-vitamine K

CPRD : *Clinical Practice Research Datalink*

DRESS : *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*

ERO : espèces réactives de l'oxygène

EULAR : *European League Against Rheumatism*

GMP : guanine monophosphate

GMP : guanosine monophosphate

GPRD : *General Practice Research Database*

GTP : guanosine triphosphate

HPFS : *Health Professionals Follow-Up Study*

HPRT : hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase

HTA : hypertension artérielle

IC : inhibiteur calcique

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

IMC : indice de masse corporelle

IMP : inosine monophosphate

NAD⁺ : nicotinamide adénine dinucléotide forme oxydée

NADH : nicotinamide adénine dinucléotide forme réduite

NHANES : *National Health and Nutrition Examination Survey*

OAT : *organic anion transporter*

OMS : Organisation mondiale de la santé

PCR : protéine C réactive

PNP : purine nucléoside phosphorylase

PRPP : phosphoribosylpyrophosphate

RR : risque relatif

URAT1 : urate transporter 1

VS : vitesse de sédimentation

XDH : xanthine déshydrogénase

XMP : xanthine monophosphate

XO : xanthine oxydase

Introduction

Si à l'origine la goutte touchait plutôt les nobles et la haute bourgeoisie, amateur de bonnes chères, cette maladie atteint dorénavant toutes les catégories sociales. C'est devenu, en l'espace de quelques décennies, l'arthrite inflammatoire la plus fréquente dans le monde. En effet, aux États-Unis, 3,9 % de la population adulte souffre aujourd'hui de la goutte.

La goutte est la conséquence d'une hyperuricémie entraînant le dépôt, dans les articulations et les tissus, de cristaux d'urate de sodium. La maladie est caractérisée par des crises articulaires douloureuses entrecoupées de périodes asymptomatiques. Cependant, même durant ces phases silencieuses, la maladie continue de progresser et expose le patient à de nombreuses complications.

Le pharmacien d'officine, grâce à sa proximité avec les patients, a donc un rôle important de conseils et d'éducation thérapeutique à jouer. C'est dans ce contexte que j'ai décidé de réaliser une enquête à l'officine afin de relancer le dialogue sur cette maladie, de cerner le type de patient touché et de se rendre compte de leurs connaissances sur la goutte.

Dans un premier temps, nous nous intéresserons à la goutte : son origine, ses symptômes et ses traitements. Puis dans un second temps, nous verrons les résultats de l'enquête ainsi que les possibles pistes d'amélioration pour les équipes officinales.

Partie 1 : La goutte

1 Définition et histoire de la goutte

1.1 Définition

La goutte est une maladie inflammatoire rhumatismale classée parmi les arthropathies micro-cristallines. Elle est l'une des conséquences directes de l'hyperuricémie. En effet, une fois que la solubilité de l'acide urique est dépassée dans le plasma, celui-ci précipite pour former des cristaux. Ces derniers apparaissent préférentiellement dans les articulations et entraînent une réponse inflammatoire de la part du système immunitaire. À pH physiologique (7,35-7,45), l'acide urique est présent majoritairement sous forme d'urate de sodium (1).

L'hyperuricémie est définie comme :

- une uricémie supérieure à 420 $\mu\text{mol/L}$ (70 mg/L) chez l'homme
- une uricémie supérieure à 360 $\mu\text{mol/L}$ (60 mg/L) chez la femme.

Cependant, tous les patients hyperuricémiques ne souffriront pas forcément de la goutte au cours de leur vie. Seuls 10 à 15 % des patients hyperuricémiques déclarent la goutte.

1.2 Historique et découverte de la goutte

L'acide urique est le produit final du catabolisme des purines, chez l'Homme et chez certains grands singes. Chez les autres espèces, l'acide urique est transformé en allantoiné, beaucoup plus soluble, voire en ammoniac. Cette transformation est possible grâce à une enzyme : l'uricase. Celle-ci permet un contrôle fin de l'uricémie. En effet, chez les espèces la possédant, on retrouve des uricémies dix à vingt fois inférieures à celle de l'Homme. Chez l'Homme, en dehors d'une activité uricase intestinale d'origine bactérienne, l'uricase est non fonctionnelle en raison de deux mutations non-sens entraînant deux codons stop prématurés, au niveau du 33^{ème} et du 187^{ème} codon. Ces mutations semblent être apparues il y a environ 17 millions d'années et font suite à d'autres mutations qui avaient déjà fait disparaître une partie de l'activité de l'enzyme. La perte de l'uricase a pu, à une époque, être un avantage pour la survie de l'espèce humaine. Son absence permet d'amplifier les effets du fructose sur l'augmentation de la masse graisseuse, d'augmenter les capacités anti-oxydantes du corps (l'acide urique est un puissant anti-oxydant) mais aussi d'augmenter la tension artérielle (via son action stimulatrice sur le système rénine-angiotensine-aldostérone) à une époque où l'apport en sel était très faible (estimé à 225 mg de sodium ou 0,6 g de

chlorure de sodium par jour). En effet, cette période correspond au Miocène, période pendant laquelle la température moyenne terrestre a fortement baissé, entraînant une raréfaction des fruits, élément de base de l'alimentation de l'ancêtre de l'Homme (2) (3) (4).

La plus ancienne description d'une crise de goutte a été découverte dans un papyrus égyptien datant du XXVI^{ème} siècle avant J.-C. Hippocrate, au V^{ème} siècle avant J.-C., est le premier à faire le lien entre crises de goutte, excès alimentaires et alcool. Il identifiait la goutte comme "l'arthrite des riches". Presque six siècles plus tard, Claude Galien décrit pour la première fois les tophi (dépôts de cristaux d'acide urique retrouvés dans les tissus). Comme Hippocrate, Galien associe la goutte à la débauche et aux excès tout en reconnaissant une composante héréditaire (5).

Le terme de goutte apparaît pour la première fois au XIII^{ème} siècle. Il est lié à la théorie des humeurs. Les médecins de l'époque pensaient que la goutte était due à un déséquilibre des humeurs qui s'écoulaient goutte à goutte dans les articulations et entraînaient douleurs et inflammation (5).

Le lien entre hyperuricémie et goutte n'est découvert qu'en 1848 par Sir Alfred Garrod, un médecin anglais. Il est le premier à mettre au point une technique de dosage de l'acide urique dans le sérum et à mettre en évidence l'augmentation de la concentration plasmatique de l'acide urique chez les patients goutteux. Dans un livre publié en 1876 et intitulé *A Treatise on Gout and Rheumatic Gout*, il est l'un des premiers à suggérer que l'hyperuricémie peut être contrôlée par une diminution de l'apport alimentaire en purines. Puis, en 1899, Max Freudweiler apporte une preuve supplémentaire du lien entre hyperuricémie et goutte en montrant que l'injection intra-articulaire de cristaux d'urate de sodium déclenchait une crise de goutte dans l'articulation. Ces découvertes n'ont pas été prises au sérieux par leurs pairs et il faudra attendre jusqu'en 1961 pour que Daniel J. McCarty et Joseph Lee Hollander redécouvrent des cristaux d'urate de sodium dans le liquide synovial de patients goutteux (1) (5).

2 Épidémiologie de la goutte

Aujourd'hui, la goutte est l'arthrite inflammatoire la plus fréquente dans le monde. Sa prévalence et son incidence sont plus importantes dans les pays développés et celles-ci n'ont cessé de s'accroître au cours de ces dernières décennies (6).

2.1 Prévalence de la goutte

Actuellement, il n'existe pas d'estimation globale de la prévalence de la goutte au niveau mondial. La proportion de population atteinte varie grandement en fonction de l'état et de la région concernée. De plus, les données restent inexistantes pour un grand nombre de pays du monde (6).

Aux États-Unis, l'enquête NHANES 2007-2008 (*National Health and Nutrition Examination Survey*) a déterminé que 3,9 % de la population adulte souffrait de la goutte (5,9 % chez les hommes adultes et 2,0 % chez les femmes adultes). Cette prévalence monte jusqu'à 9,8 % pour les plus de 65 ans (6) (7).

En Europe, une étude réalisée au Royaume-Uni en 2012 sur les informations de la CPRD (*Clinical Practice Research Datalink*) a estimé la prévalence de la goutte à 2,49 % dans la population générale et 3,22 % dans la population adulte. La prévalence parmi les hommes était de 3,97 % pour 1,05 % chez les femmes. Cette prévalence est en très nette progression par rapport à celle retrouvée dans une étude conduite de 2000 à 2005 qui l'estimait à seulement 1,4 % dans la population générale (8) (9). Une prévalence similaire a été retrouvée en Espagne et aux Pays-Bas (6).

La France et l'Italie font figure d'exception, avec une prévalence plus faible que les autres pays européens sur lesquels il existe des données. Une étude téléphonique de 2013, conduite en France sur 10 026 adultes, a retrouvé une prévalence de 0,9 %, ce qui signifierait qu'environ 600 000 personnes sont touchées par la goutte. Malheureusement, peu d'études sur la goutte ont été conduites en France, ces chiffres ne peuvent donc pas être comparés avec des résultats antérieurs. En revanche, en Italie, la prévalence a nettement augmenté dans les années 2000, passant de 0,67 % en 2005 à 0,91 % en 2009. Cela laisse penser que cette différence de prévalence entre la France, l'Italie et les autres pays européens pourrait rapidement disparaître (6).

Les données concernant les pays en développement sont encore peu nombreuses mais la tendance semble indiquer une prévalence inférieure à celle des pays développés. Le programme COPCORD (*Community Oriented Program for Control of Rheumatic Diseases*) lancé en association par l'OMS et l'ILAR (*International League of Associations for Rheumatology*) est la principale source d'informations. Il consiste en un questionnaire traduit en plusieurs langues permettant l'identification de patients souffrant de pathologies rhumatologiques et facilitant leur prise en charge par les médecins (10). Ce programme a permis d'estimer la prévalence de la goutte au Mexique, à Cuba et au Venezuela entre 0,3 % et 0,4 % de la population adulte (6).

La plus grande prévalence de la goutte dans le monde a été retrouvée dans les pays océaniques et notamment chez les Maoris et les aborigènes taïwanais où elle est estimée à plus de 10 %. Les raisons de l'explosion de la goutte chez ces populations ne sont pas connues à ce jour, mais il est probable que la génétique en soit partiellement responsable (6).

Quelques soient les pays, on constate toujours que la prévalence de la goutte augmente avec l'âge des individus et forme un plateau après 70 ans. Les hommes sont globalement plus touchés que les femmes avec un ratio de trois à quatre hommes pour une femme (6).

2.2 Incidence de la goutte

De manière générale, l'incidence de la goutte augmente avec l'âge et elle est de deux à six fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Les études sur l'incidence de la goutte sont moins nombreuses que celles sur la prévalence et sont souvent assez anciennes. Les études ont majoritairement été réalisées aux États-Unis ou au Royaume-Uni. Une étude américaine, conduite entre 1987 et 2012 sur une population âgée de 45 à 64 ans, a estimé l'incidence cumulative de la goutte à 0,84 cas pour 1 000 personnes-années (6). Au Royaume-Uni, une étude se basant sur les données de la GPRD (*General Practice Research Database*) a relevé une incidence annuelle de la goutte assez stable entre 1991 et 1999 (respectivement 1,2/1 000 et 1,3/1 000) puis entre 2001 et 2007 (1,29/1 000 et 1,23/1 000) (1).

2.3 Facteurs de risque de la goutte

La présence d'une hyperuricémie et la formation de cristaux d'urate de sodium dans les articulations et les tissus sont les deux conditions indispensables à l'apparition de la goutte. En dehors de certaines origines monogéniques, c'est souvent la conjonction de plusieurs facteurs de risques qui entraîne l'apparition de la goutte (6) (11) (12).

2.3.1 L'hyperuricémie

L'hyperuricémie est le premier facteur de risque dans la survenue de la goutte. Au delà de 70 mg/L pour l'homme et de 60 mg/L chez la femme, la goutte peut se déclarer. L'augmentation de l'uricémie moyenne dans une population entraîne systématiquement une augmentation de la prévalence de la goutte (13).

2.3.2 L'âge et le sexe

La goutte est plus fréquente chez l'homme que chez la femme, trois à quatre hommes pour une femme. Cette différence peut s'expliquer par l'action uricosurique des estrogènes. La fréquence de la goutte augmente avec l'âge. Elle est relativement rare avant 45 ans, surtout chez les femmes (touchées à 0,01 % contre 0,06 % des hommes, d'après la GPRD) (6).

2.3.3 Les facteurs génétiques

Les facteurs génétiques jouent certainement un rôle non négligeable dans la survenue de la goutte et permet d'expliquer la prévalence assez variable retrouvée au niveau mondiale ainsi que l'existence de famille de patients goutteux (6). Une étude d'association pangénomique, menée en 2013, a relevé 23 loci associés de manière significative à l'hyperuricémie et à la goutte dont notamment SLC2A9, SLC22A12, ABCG2, SLC17A1, GCKR, PDZK1, LRRC16A, INHBC, SLC16A9 et ALDH16A1. La majorité de ces gènes joue un rôle dans l'excrétion ou la réabsorption de l'acide urique au niveau rénal (11). Une étude de 2012, par Krishnan *et al.*, sur des jumeaux monozygotes et dizygotes semble montrer que les facteurs génétiques ont un impact très significatif sur la survenue d'une hyperuricémie (14).

2.3.4 L'alimentation et l'alcool

L'étude HPFS (*Health Professionals Follow-Up Study*), menée aux États-Unis sur 51 529 hommes âgés de 40 à 75 ans entre 1986 et 1998, a retrouvé un risque relatif (RR) de développer la goutte de 1,41 pour les individus situés dans le plus haut quintile de la consommation de viande par rapport à ceux des quintiles les plus bas. De la même manière, un RR de 1,51 a été constaté vis-à-vis de la consommation de fruits de mer.

Cette même étude a retrouvé un RR de 1,32 [IC₉₅ % : 0,99-1,75] pour une consommation de 10-14,9 g/j d'alcool pur. Ce RR ne fait qu'augmenter avec la consommation d'alcool : (6)

Tableau I : Risque relatif de la goutte en fonction de la consommation d'alcool

Consommation d'alcool journalière	Risque relatif de développer la goutte
10-14,9 g/j	1,32
15-29,9 g/j	1,49
30-49,9 g/j	1,96
≥ 50 g/j	2,53

Parmi les boissons alcoolisées, la bière est celle qui entraîne la plus grande augmentation du risque. La consommation de sodas et d'aliments additionnés de fructose a aussi été liée à une augmentation de l'incidence de la goutte (6).

2.3.5 Les maladies rénales

L'association entre la goutte et les maladies rénales n'est pas bien connue mais existe dans les deux sens. Les maladies rénales entraînent fréquemment une hyperuricémie et donc prédisposent à la goutte. Une étude prospective sur sept années, a montré que les patients atteints de maladies rénales chroniques présentaient une augmentation du risque de développer la goutte de 60 %. De manière inverse, l'hyperuricémie est responsable d'une augmentation du risque de survenue d'insuffisances rénales et de maladies rénales chroniques (6) (15).

2.3.6 Le syndrome métabolique

Le syndrome métabolique n'est pas une maladie en soit mais un terme qui regroupe un ensemble de troubles. Il existe beaucoup de définitions différentes. Celle de l'IDF (*International Diabetes Federation*) est couramment utilisée et considère qu'un individu est atteint de syndrome métabolique s'il présente une obésité abdominale (un tour de taille supérieur à 94 cm pour les hommes et 80 cm pour les femmes) et au moins deux des facteurs suivants : (16)

- une triglycémie égale ou supérieure à 1,7 mmol/L (150 mg/dL) ;
- un taux de HDL-cholestérol inférieur à 1,03 mmol/L (40 mg/dL) chez l'homme et 1,29 mmol/L (50 mg/dL) chez la femme ;
- une hypertension artérielle ;
- une glycémie égale ou supérieure à 5,6 mmol/L (100 mg/L)

Aujourd'hui, le syndrome métabolique est considéré comme étant un facteur de risque dans la survenue d'une hyperuricémie et de la goutte. Cela peut être expliqué par la présence fréquente d'un hyperinsulinisme dans le syndrome métabolique. En effet, l'insuline agit au niveau du rein en augmentant la réabsorption tubulaire de l'acide urique. L'association entre syndrome métabolique et hyperuricémie pourrait également avoir lieu dans l'autre sens puisque un traitement hypouricémiant pourrait limiter l'apparition du syndrome métabolique à la fois chez l'animal et chez l'homme (17).

Indépendamment du syndrome métabolique, l'association entre hyperuricémie et HTA est aussi très forte. Dans l'étude HPFS, le RR de la goutte chez les hommes atteints d'HTA était

de 2,31 [IC₉₅ % : 1,96-2,72]. Chez l'animal, il a aussi été montré que l'hyperuricémie est un facteur de risque pour l'apparition de l'hypertension artérielle (17).

2.3.7 L'exposition au plomb

L'étude NHANES 2005-2008 a associé la présence de plomb dans le sang (y compris à des concentrations habituellement considérées comme non toxiques) à une augmentation de la prévalence de la goutte. Cela peut s'expliquer par le fait que le plomb est toxique pour les cellules tubulaires rénales (6).

2.3.8 Traitements médicamenteux

De nombreux médicaments et substances sont associés à une augmentation du risque de développer la goutte. Les plus souvent cités sont les diurétiques et la ciclosporine. Plusieurs études, dont une réalisée par Gurwitz *et al.* et la HPFS, ont respectivement retrouvé un RR de 1,99 [IC₉₅ % :1,21-3,26] et de 1,77 [IC₉₅ % :1,42-2,20]. L'impact des diurétiques est dose-dépendant, c'est-à-dire que le risque de développer la goutte augmente avec la durée du traitement et son dosage (15). L'étude THIN a également analysé le risque posé par d'autres traitements antihypertenseurs. Parmi ceux-ci, les bêta-bloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes du récepteur à l'angiotensine II (ARAII) – à l'exception du losartan – augmentent le risque de développer la goutte avec un RR de 1,48 [IC₉₅ % :1,40-1,57], 1,24 [IC₉₅ % :1,17-1,32] et 1,29 [IC₉₅ % :1,16-1,43] (15).

2.4 Comorbidités

Une étude menée sur 500 personnes aux États-Unis a identifié en moyenne quatre comorbidités chez les patients atteints de goutte. Elle se retrouve le plus fréquemment associée aux maladies cardiovasculaires, au diabète, aux hyperlipidémies et aux maladies rénales (18).

L'étude américaine NHANES-III a constaté une prévalence du syndrome métabolique de 62,8 % chez les patients atteints de la goutte, contre 25,4 % pour les patients non atteints. L'association de l'hyperuricémie au syndrome métabolique est parfois tellement importante que certains auteurs considèrent qu'elle fait partie intégrante du syndrome métabolique (11) (15).

La goutte est associée à une augmentation du risque de survenue de maladies cardiovasculaires. L'hyperuricémie et la goutte, qui prédisposent à la dysfonction endothéliale et à la formation de plaques d'athérome, sont considérés comme un facteur de risque indépendant des maladies cardiovasculaires (19).

3 Le métabolisme de l'acide urique

L'acide urique est une petite molécule organique hétérocyclique, produit final du métabolisme des purines chez l'homme. Il est peu soluble dans l'eau ou le plasma. Sa solubilité dans l'eau est de 66 mg/L à 37°C et à un pH de 7,4 mais cette valeur est augmentée par sa liaison aux protéines plasmatiques, notamment l'albumine (4).

C'est un réducteur fort et l'un des principaux anti-oxydants présents dans le plasma. C'est un acide faible de pKa 5,3. Au pH physiologique, il circule donc à 99% sous forme d'urate de sodium. En revanche, le pH des urines étant plus bas, on retrouve une plus grande proportion d'acide urique (13).

3.1 Origine de l'acide urique

L'acide urique est principalement produit au niveau du foie et dans une moindre mesure au niveau de l'intestin. Il peut avoir deux origines : endogène ou exogène. L'acide urique endogène (les deux tiers) provient du métabolisme cellulaire, via la biosynthèse des purines *de novo* et le catabolisme des acides nucléiques. L'acide urique exogène (le tiers restant) provient, quant à lui, de l'alimentation et de la quantité de purines qu'elle contient. Ces purines sont partiellement transformées au niveau de l'intestin en acide urique (12) (13). Le pool moyen d'acide urique chez un homme adulte est de 1 200 mg dont 60 % sont renouvelés chaque jour (20).

Les différentes causes d'une l'hyperuricémie sont donc :

- l'augmentation de la production de purines ;
- l'augmentation de l'apport alimentaire des purines ;
- la diminution de l'excrétion des purines.

3.2 La formation des purines

Chez l'homme, les purines sont formées de deux manières différentes. La première est la synthèse *de novo* des purines à partir de composés non puriques. La seconde est la voie de sauvetage des purines qui permet la reformation de nucléosides à partir de bases puriques.

3.2.1 Synthèse *de novo*

La synthèse *de novo* des purines a lieu principalement dans les cellules hépatiques. Elle nécessite onze étapes et consomme au total quatre molécules d'ATP (21).

Étape 1 :

La synthèse *de novo* des purines commence par la synthèse du phosphoribosyl pyrophosphate (PRPP). Il est formé par l'action de la ribose-phosphate diphosphokinase sur le D-ribose-5-phosphate et nécessite de l'ATP et un cofacteur, l'ion magnésium Mg^{2+} (22) (23) (24).

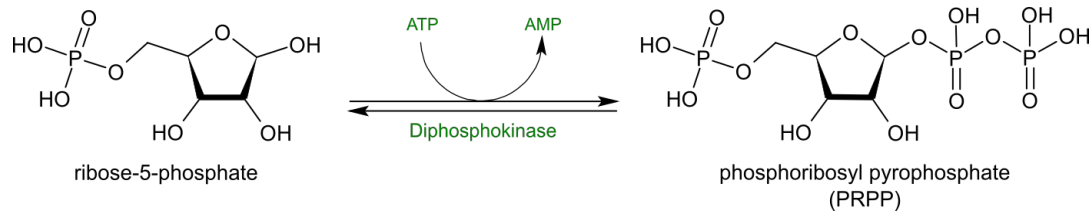


Figure 1 : Synthèse du PRPP

Étape 2 :

L'amidophosphoribosyltransférase forme, de manière irréversible, le 5-phosphoribosyl-1-amine (PRA) à partir de PRPP et de glutamine. L'enzyme catalyse deux demi-réactions : d'abord la glutamine est hydrolysée en glutamate et ammoniac (NH_3), ce dernier est ensuite transféré sur le PRPP pour donner le PRA. Cette étape est une étape limitante dans la synthèse des purines, elle est limitée par la quantité de PRPP disponible. L'amidophosphoribosyltransférase est impliquée dans la régulation de la synthèse des purines, son action est inhibée de manière allostérique par les nucléotides de l'adénine et de la guanine (24).

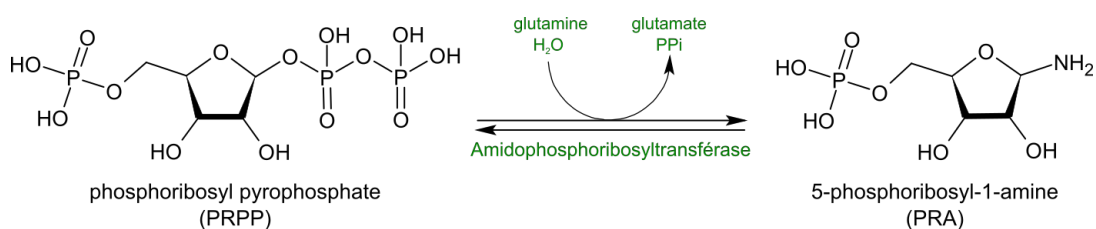


Figure 2 : Synthèse du PRA

Étape 3 :

L'étape suivante est catalysée par la phosphoribosylamine-glycine ligase (ou GAR synthétase). Elle permet la condensation ATP-dépendante de la glycine sur le PRA pour former le 5'-phosphoribosylglycinamide (ou glycinamide ribonucléotide aussi noté GAR) (24).

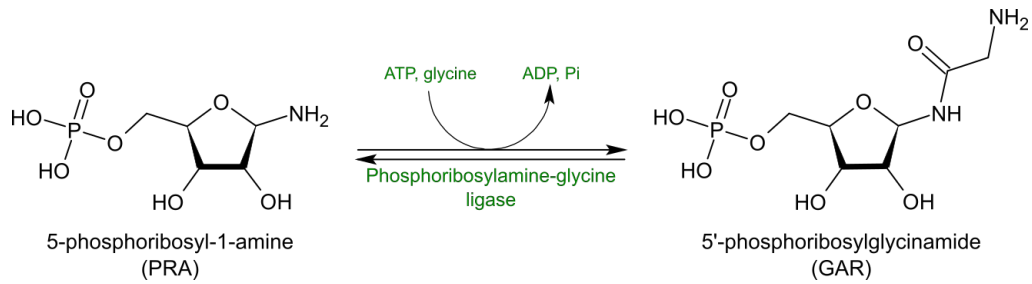


Figure 3 : Synthèse du GAR

Étape 4 :

La quatrième étape de la synthèse des purines *de novo* est la première de deux réactions dépendantes du 10-formyltétrahydrofolate, un des dérivés de l'acide folique. La phosphoribosylglycinamide formyltransférase (ou GAR transformylase) permet le transfert du groupement formyl du 10-formyltétrahydrofolate vers le GAR, donnant ainsi le phosphoribosyl-N-formylglycinamide (ou formylglycinamide ribonucléotide aussi noté FGAR) (24).

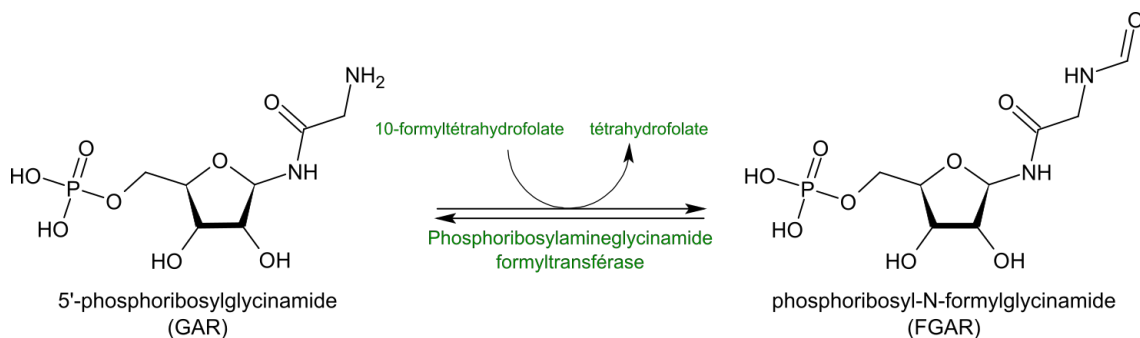


Figure 4 : Synthèse du FGAR

Étape 5 :

La phosphoribosylformylglycinamide synthase (ou FGAR amidotransférase) est une enzyme ATP-dépendante. Elle catalyse l'amidation ATP-dépendante du FGAR en 5'-phosphoribosylformylglycinamide (FGAM) (24).

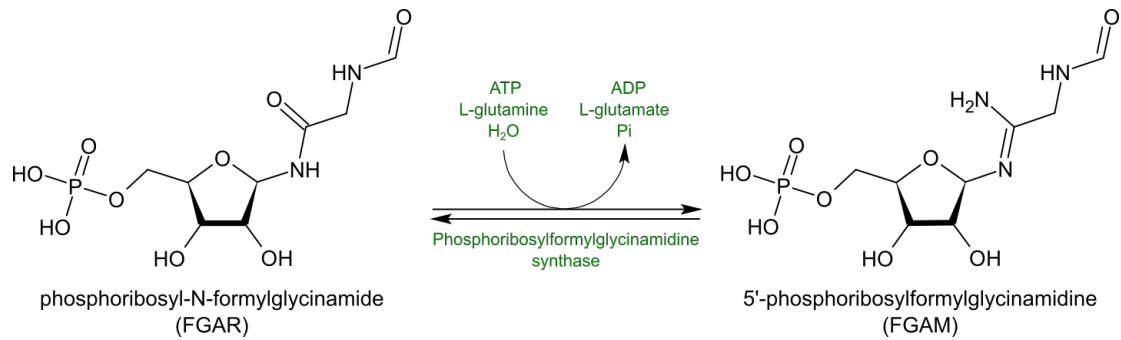


Figure 5 : Synthèse du FGAM

Étape 6 :

La sixième étape, catalysée par la phosphoribosylformylglycinamide cyclo-ligase (ou AIR synthétase), est une déshydratation ATP-dépendante. Cette réaction permet la formation du cycle imidazole et aboutit à la formation de 5-aminoimidazole ribonucléotide (AIR) à partir de FGAM (24).

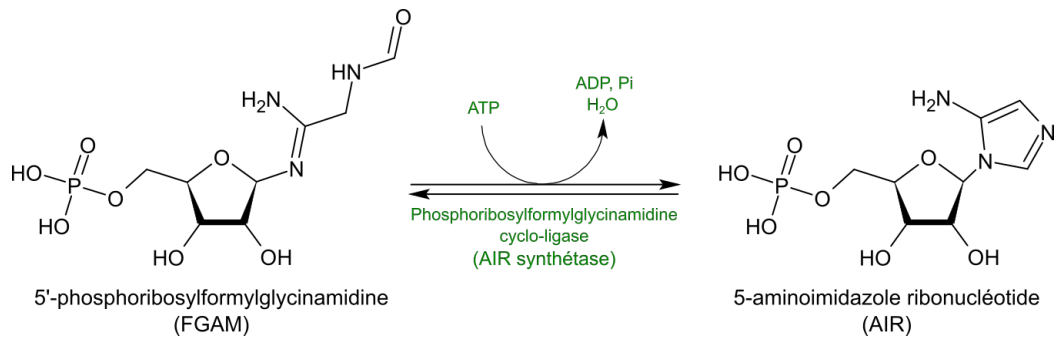


Figure 6 : Synthèse de AIR

Étape 7 :

AIR est ensuite carboxylé au niveau du carbone 4 du cycle imidazole par la phosphoribosylaminoimidazole carboxylase (ou AIR carboxylase) pour donner le 5'-phosphoribosyl-4-carboxy-5-aminoimidazole (ou 4-carboxy-5-aminoimidazole ribonucléotide, CAIR) (24).

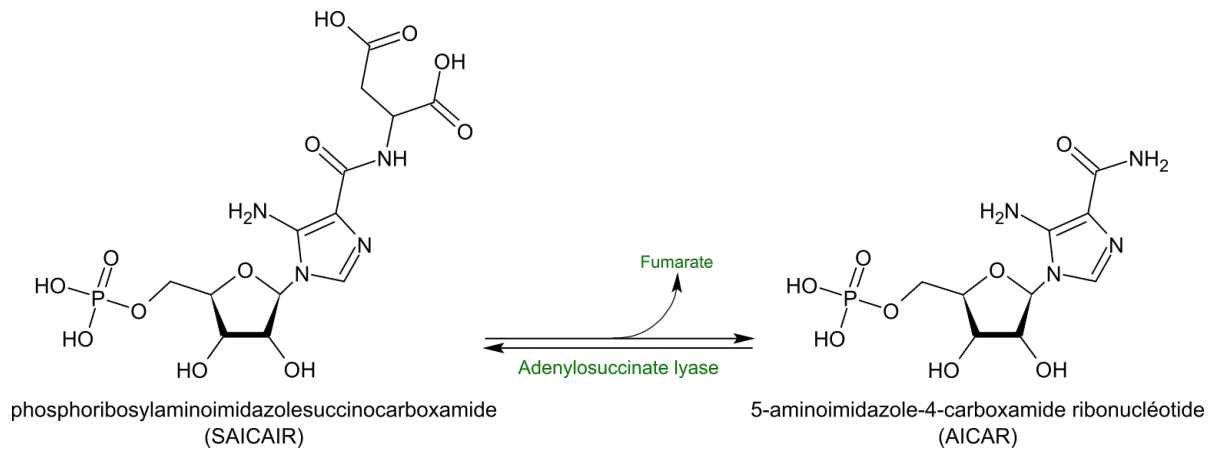


Figure 9 : Synthèse de AICAR

Étape 10 :

Cette étape est la seconde des deux réactions dépendantes du 10-formyltétrahydrofolate. De la même manière qu'à l'étape 4, l'enzyme phosphoribosylaminoimidazolecarboxamide formyltransférase (ou AICAR transformylase) transfère le groupement formyl du 10-formyltétrahydrofolate sur AICAR. Le produit de cette réaction est le 5-formamidoimidazole-4-carboxamide ribotide (FAICAR) (24).

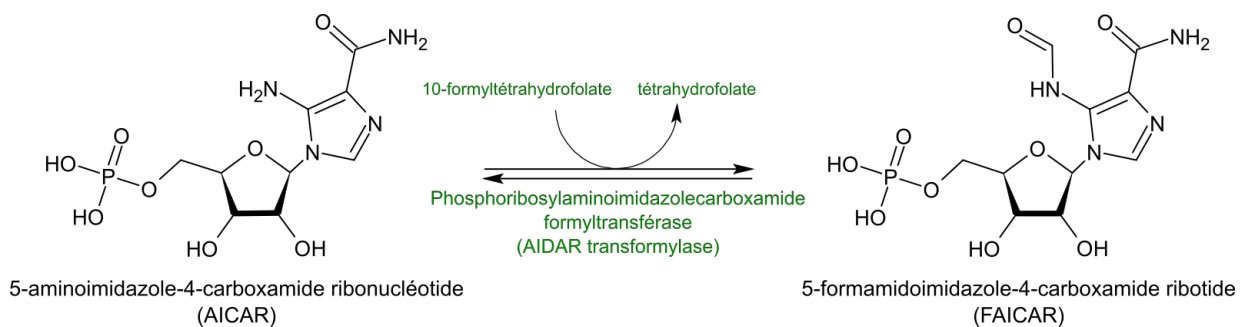


Figure 10 : Synthèse de FAICAR

Étape 11 :

La dernière étape de la synthèse des purines consiste en une déshydratation et une cyclisation de FAICAR pour former la base purique. Cette réaction est catalysée par la phosphoribosylaminoimidazolecarboxamide formyltransférase (ou AICAR transformylase) et donne naissance à l'inosine monophosphate (IMP) (24).

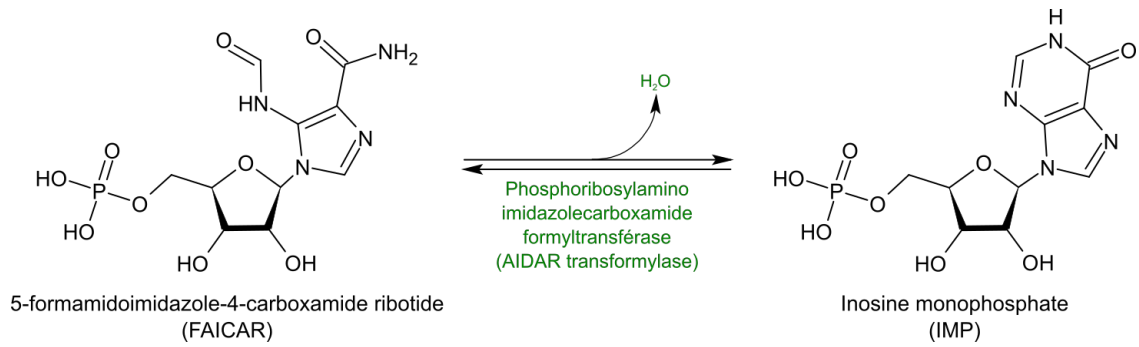


Figure 11 : Synthèse de l'IMP

L'IMP est un carrefour métabolique dans la synthèse des purines. C'est à partir de lui que les autres ribonucléotides – la guanosine monophosphate (GMP) et l'adénosine monophosphate (AMP) – vont pouvoir être synthétisés (25).

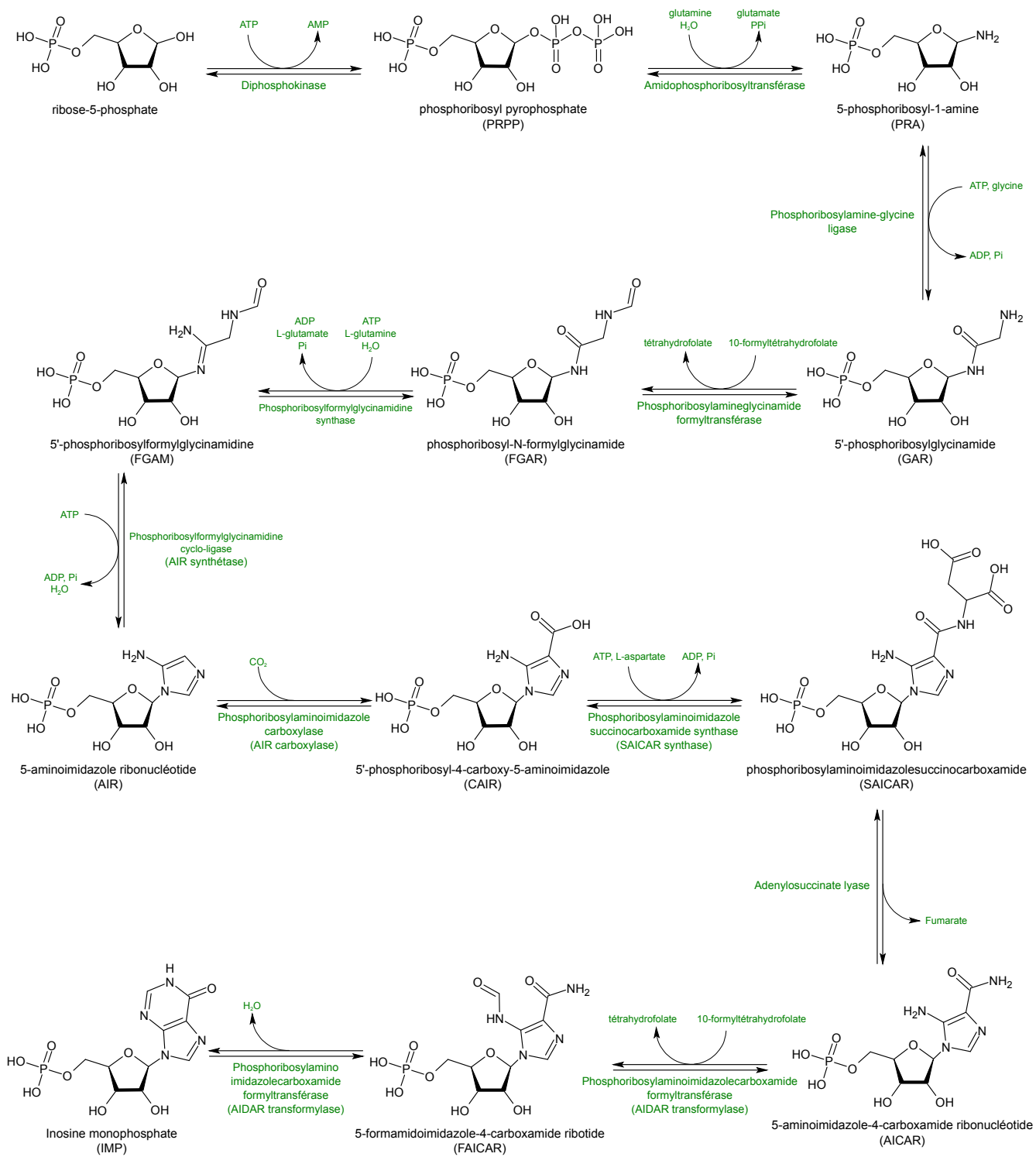


Figure 12 : Schéma récapitulatif de la synthèse de l'IMP à partir du ribose-5-phosphate

Formation du GMP :

La formation du GMP se fait en deux étapes. La première fait intervenir l'IMP déshydrogénase qui oxyde l'IMP en xanthine monophosphate (XMP) en présence d'eau et d'un cofacteur, le NAD^+ . C'est une étape limitante et irréversible (21).

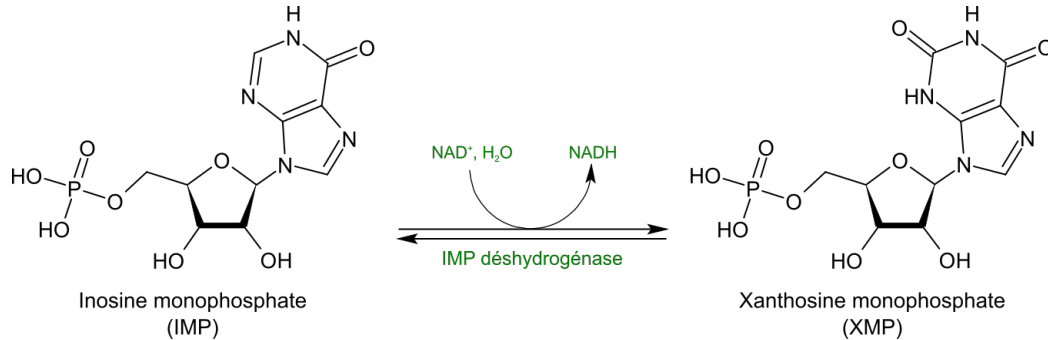


Figure 13 : Première étape de la synthèse du GMP

La seconde étape est ATP-dépendante et est catalysée par la GMP synthétase. Elle consiste en le transfert d'un groupement amine depuis la glutamine vers l'XMP pour donner la guanosine monophosphate (21).

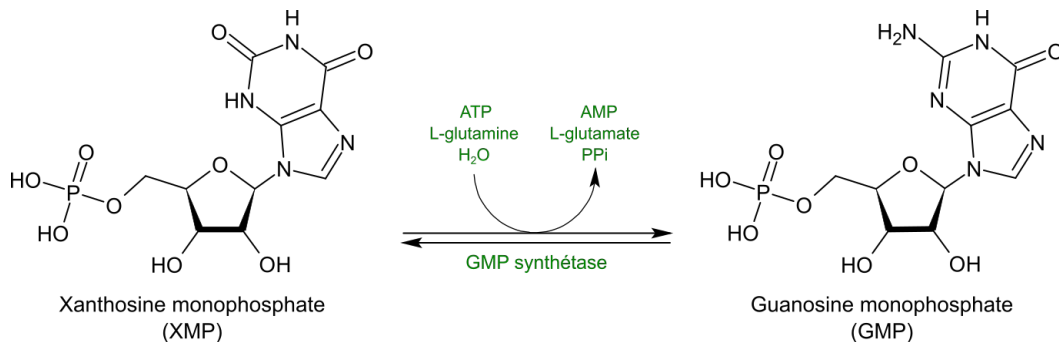


Figure 14 : Deuxième étape de la synthèse du GMP

Formation de l'AMP :

La formation de l'AMP se fait elle aussi en deux étapes. La première étape est GTP-dépendante et est catalysée par l'adénylosuccinate synthase. C'est une réaction de condensation de l'aspartate sur l'IMP qui produit l'adénylosuccinate (21).

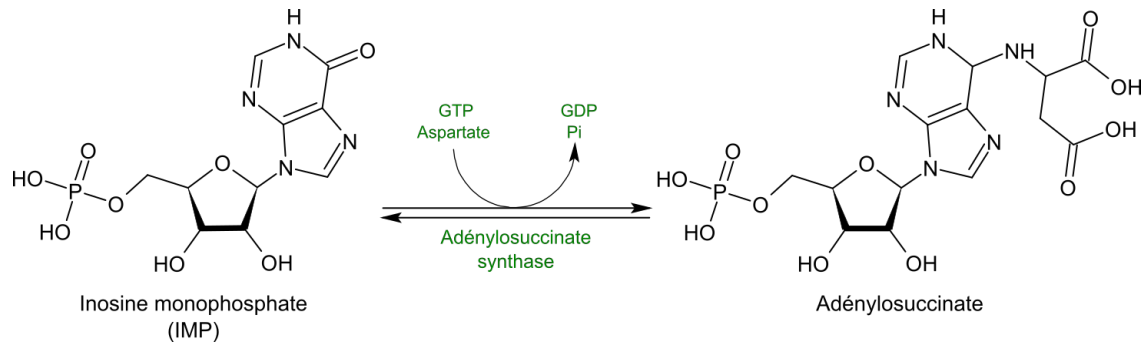


Figure 15 : Première étape de la synthèse de l'AMP

La seconde étape fait intervenir l'adénylosuccinate lyase (vue précédemment dans l'étape 9 de la synthèse *de novo* des purines) qui clive l'adénylosuccinate en AMP et en fumarate (21).

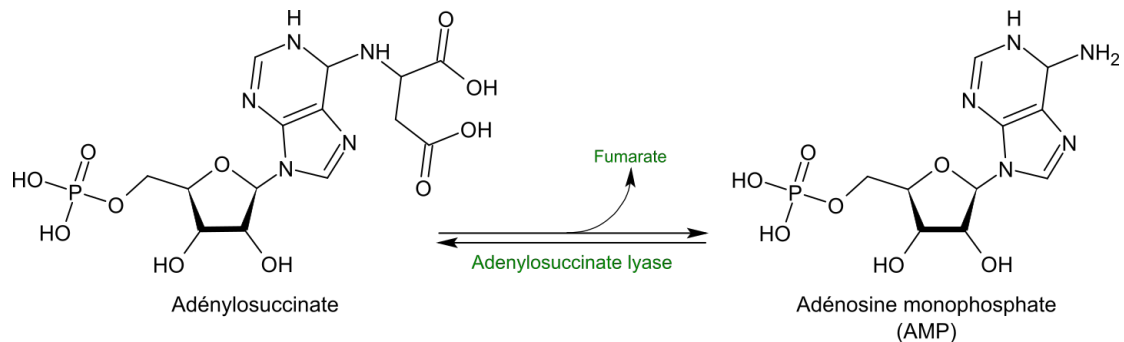


Figure 16 : Deuxième étape de la synthèse de l'AMP

3.2.2 Recyclage des purines

Le recyclage des purines a lieu grâce à la "voie de sauvetage des purines". C'est une voie de récupération des bases puriques (adénine, guanine et hypoxanthine) pour reformer des nucléotides monophosphatés. Cette réaction est catalysée par l'adénine phosphoribosyltransférase (APRT) pour l'adénine et par l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase (HPRT ou HGPRT) pour l'hypoxanthine et la guanine. Ces réactions nécessitent un phosphoribosylpyrophosphate (PRPP) qui est transformé en pyrophosphate inorganique (PPi) (22) (26) (27).

3.3 La régulation de la synthèse des purines

La régulation de la synthèse des purines se fait par la concentration des substrats mais aussi par celle des produits. Cette inhibition par les produits se fait surtout par interaction allostérique. L'AMP et le GMP inhibent la ribose phosphate diphosphokinase, responsable de la première étape de la synthèse *de novo* des purines (25).

L'amidophosphoribosyl transférase est fortement inhibée par les nucléotides de l'adénine et de la guanine, quelque soit leur niveau de phosphorylation. En revanche, elle est activée par l'un de ses substrats, le PRPP (25).

L'adénylosuccinate et l'IMP déshydrogénase subissent tous les deux un rétrocontrôle négatif par inhibition allostérique, respectivement de la part de l'AMP et du GMP (25).

La synthèse de l'AMP à partir de l'IMP nécessite un apport d'énergie par l'intermédiaire du GTP, un excès de GTP active donc la formation de l'AMP. Réciproquement, la synthèse du GMP nécessitant de l'ATP, la formation du GMP est activée par un excès d'ATP. Cette régulation permet d'assurer une synthèse équilibrée des nucléotides puriques (25).

3.4 La dégradation des purines

Le GMP, le XMP, l'IMP et l'AMP sont transformés par la 5'-nucléotidase. Cette enzyme hydrolyse la liaison avec le groupement phosphate et permet la libération du nucléoside correspondant : la guanosine, la xanthosine, l'inosine ou l'adénosine. La réaction nécessite l'apport d'une molécule d' H_2O et libère un phosphate inorganique (21). L'AMP peut également être converti en IMP par l'action de l'AMP désaminase qui libère alors un NH_3 (21).

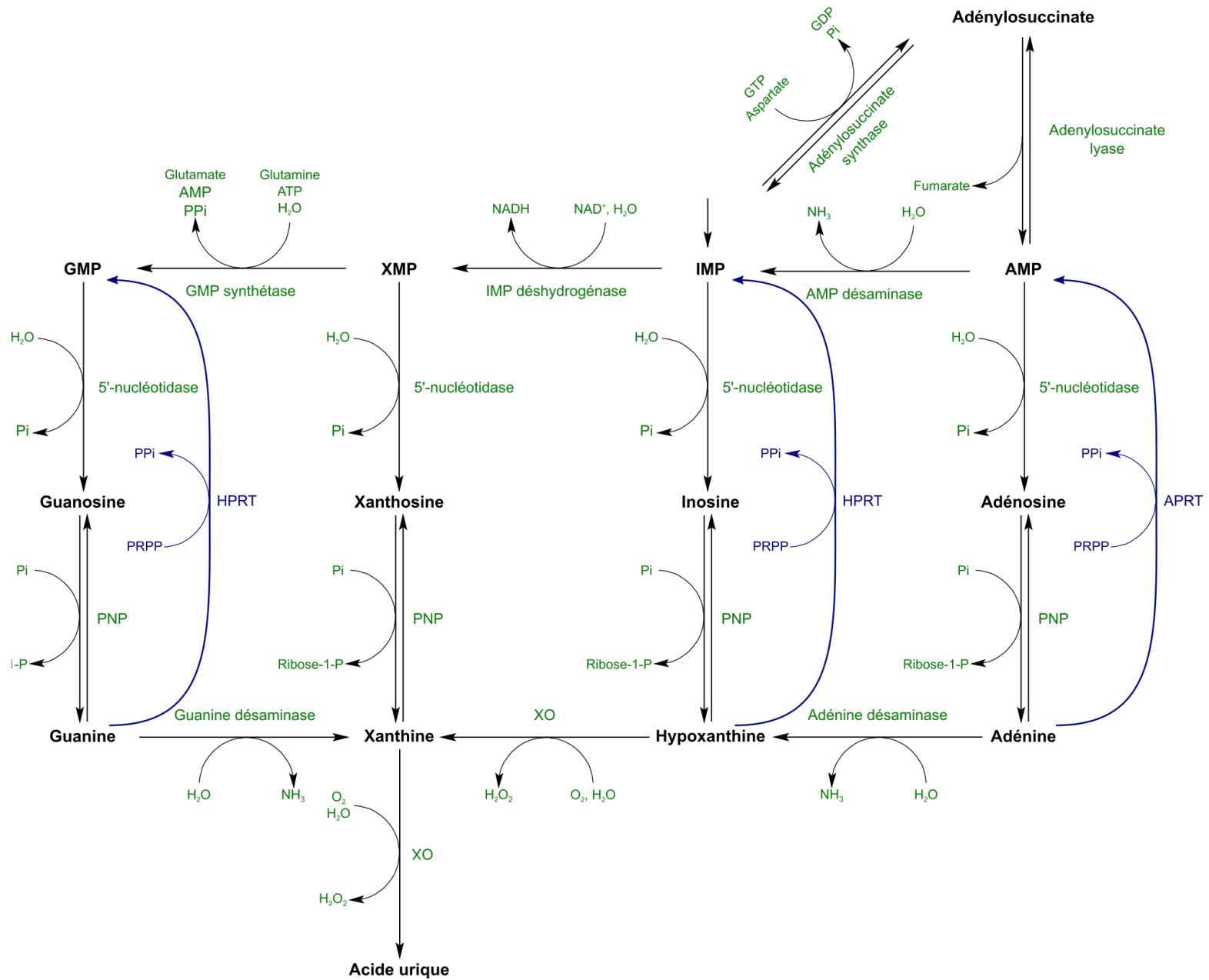
Les quatre nucléosides libérés (guanosine, xanthosine, inosine et adénosine) peuvent alors être pris en charge par la purine nucléoside phosphorylase (ou PNP) qui casse la liaison entre la base purique et le ribose. Pour cela, elle nécessite un phosphate inorganique et libère un ribose-1-phosphate en plus de la base purique correspondante (guanine, xanthine, hypoxanthine ou adénine) (21).

La guanine et l'adénine subissent toutes deux une désamination, en présence d' H_2O , respectivement par la guanine désaminase et par l'adénine désaminase. Cela donne la xanthine, l'hypoxanthine et une molécule d'ammoniaque. L'hypoxanthine est ensuite oxydée par la xanthine oxydase en xanthine, en présence d' O_2 et d' H_2O et libère une molécule d' H_2O_2 . La xanthine est ensuite oxydée à son tour par la xanthine oxydase, toujours en présence d' O_2 et d' H_2O . Elle libère une molécule d' H_2O_2 , pour enfin donner l'acide urique. Ces deux réactions impliquant la xanthine oxydase sont toutes deux limitantes (21).

La xanthine oxydoréductase (XOR), une enzyme de la famille des flavo-métalo-protéines, est présente majoritairement dans le foie et l'intestin, elle se présente sous la forme d'homodimères de masse moléculaire d'environ 290 kDa. Chaque sous-unité comporte un cofacteur à molybdène, un FAD et deux clusters fer-soufre. L'oxydation de la xanthine a lieu au niveau du cofacteur à molybdène qui reçoit deux électrons qui sont ensuite transférés, via

les clusters fer-soufre, vers le FAD. La xanthine oxydoréductase est une enzyme qui présente deux formes. Elle existe d'abord sous forme de xanthine déshydrogénase (XDH) et peut être converti en xanthine oxydase (XO) de deux manières : soit irréversiblement par protéolyse, soit réversiblement par oxydation des résidus cystéines pour former des ponts disulfures. Ceux-ci entraînent un changement de conformation de l'enzyme, ce qui provoque une modification de son fonctionnement en diminuant grandement son affinité pour le NAD^+ par rapport à XDH. La xanthine oxydase n'est pas capable de réduire le NAD^+ et lui préfère l'oxygène (4) (21) (28).

La principale différence entre la xanthine oxydase et la xanthine déshydrogénase est la plus grande réactivité de cette dernière vis-à-vis du NAD^+ par rapport à l'oxygène. C'est exactement l'inverse pour la xanthine oxydase. Cette différence de réactivité entraîne une production d'EROs (O_2^- et H_2O_2) par la xanthine oxydase, au lieu du NADH produit par la xanthine déshydrogénase (4) (28).



3.5 Excrétion de l'acide urique

L'excrétion de l'acide urique à lieu par deux voies : (21) (27)

- à 70 % par la voie urinaire ;
- à 30 % par la voie intestinale.

Ces chiffres sont des moyennes. On a retrouvé chez certains patients une excrétion urinaire de l'ordre de 40 % ce qui laisse à penser que, chez les patients présentant des troubles rénaux comme l'insuffisance rénale, la proportion relative de l'élimination intestinale pourrait être plus importante (13).

3.5.1 L'élimination urinaire

La filtration glomérulaire de l'acide urique est pratiquement totale. Il est ensuite réabsorbé et est réexcrété au niveau des tubules proximaux. Plusieurs transporteurs sont alors impliqués dans la résorption (au niveau du segment S1) et l'excrétion (au niveau du segment S2) de l'acide urique. Au total, seul 3 à 10 % de l'acide urique filtré sont réellement excrétés par le rein (13) (21).

Parmi tous les transporteurs impliqués dans le transport de l'acide urique, seulement trois – URAT1, GLUT9 et ABCG2 – ont été identifiés comme ayant un rôle suffisamment important pour que leurs dysfonctionnements entraînent une augmentation significative de l'uricémie (21).

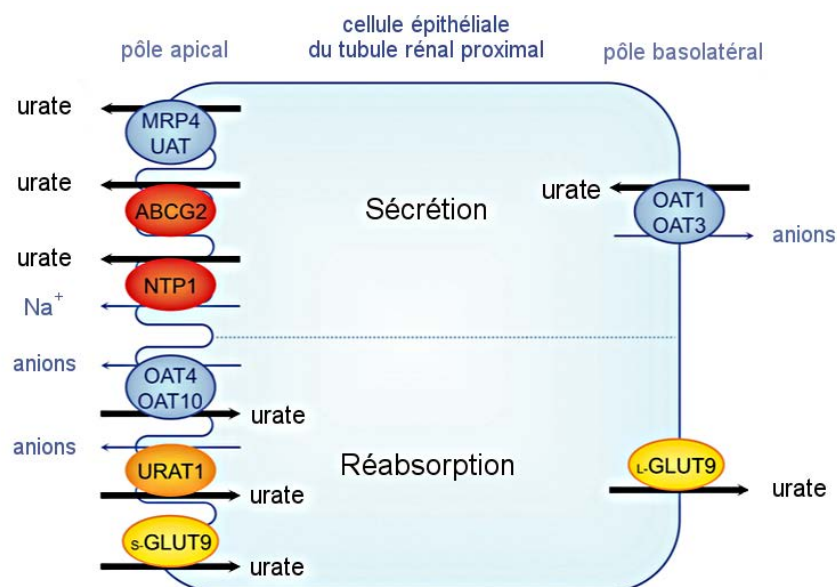


Figure 17 : Les transporteurs de l'acide urique dans les cellules des tubules rénaux proximaux

Source : Basseville, Agnes & E Bates, Susan. (2011). Gout, genetics and ABC transporters. F1000 biology reports.

3.5.1.1 Réabsorption tubulaire

URAT 1

URAT1 (*urate transporter-1*) est une protéine transmembranaire, codé par le gène SLC22A12. C'est l'un des principaux transporteurs rénaux responsables de la réabsorption de l'acide urique. Il est présent au niveau du pôle apical des cellules épithéliales des tubules proximaux. URAT1 assure la réabsorption de l'urate en échange d'un ion Cl⁻ ou d'un anion organique (comme un lactate ou un pyrazinoate). URAT1 est l'une des principales cibles des traitements hypo-uricémiant. Il est entre autre inhibé par la benzbromarone, le probénécide et le losartan (19). Il existe de nombreuses mutations d'URAT1 mais les mécanismes par lesquels celles-ci affectent l'uricémie ne sont pas encore connus (13) (27) (29).

OAT4 et OAT10

Le gène SLC22A11 code pour OAT4 et OAT10 (*organic anion transporter*). OAT4 est un transporteur d'anions présent au pôle apical des cellules épithéliales des tubules proximaux. Il réabsorbe l'acide urique et excrète en retour des dicarboxylates. Il est affecté par l'hydrochlorothiazide, un diurétique thiazidique (19). OAT10 est un transporteur urate/nicotinate retrouvé dans la bordure en brosse des cellules des tubules proximaux. De la même manière que URAT1, il fait rentrer l'urate dans la cellule en échange de pyrazinoate, de lactate ou de nicotinate (19).

GLUT9

GLUT9 (*glucose transporter-9*), codé par le gène SLC2A9, est exprimé au pôle basolatéral des cellules des tubules proximaux. Ce transporteur membranaire fait partie de la superfamille des transporteurs du glucose (GLUT). Contrairement à la plupart de ses représentants qui déplacent majoritairement des monosaccharides, GLUT9 transporte préférentiellement l'acide urique (30). Plusieurs études menées sur des individus présentant une inactivation de GLUT9 ont montré qu'il est presque certain qu'il soit le seul transporteur responsable du transfert de l'acide urique du cytoplasme de la cellule vers le sang. (13)

GLUT9 présente deux isoformes, GLUT9a (ou GLUT9L) et GLUT9b (ou GLUT9S). GLUT9a est présent dans tous les organes et s'exprime au niveau de la membrane basolatérale des cellules épithéliales des tubules proximaux. GLUT9b se retrouve au niveau de la membrane apicale uniquement dans les organes principaux du transport de l'acide urique : le foie et le rein (19) (27). Ces deux isoformes assurent le transport de l'acide urique, indépendamment de la présence de fructose ou de glucose. Ce transport dépend uniquement du potentiel de membrane de la cellule (30).

3.5.1.2 Sécrétion tubulaire

MRP4, ABCG2, NPT1, NPT4 ainsi que OAT1 et OAT3 sont tous capables de transporter l'acide urique *in vitro*. En revanche, les études d'association pangénomique n'ont pour l'instant trouvé de lien entre l'hyperuricémie et la goutte qu'avec ABCG2, NPT1 et NPT4. A l'heure actuelle, le rôle de MRP4, OAT1 et OAT3 dans la survenue de la goutte demeure incertain (13).

MRP4

MRP4 ou ABCC4 (*ATP-Binding Cassette*, sous-famille C et membre 4), est présent dans la membrane apicale des cellules épithéliales des tubules proximaux. Il contrôle l'excrétion ATP-dépendante de l'acide urique (19).

ABCG2

ABCG2 est exprimé dans les membranes apicales des cellules des tubules proximales. Il est surtout connu pour son rôle dans les résistances aux chimiothérapies (29). C'est un membre de la famille des transporteurs d'efflux ABC, qui, comme le reste de la famille, nécessite de l'énergie sous forme d'ATP pour fonctionner (19).

NPT1 et NPT4

NPT1 (SLC17A1) et NPT4 (SLC17A3) sont tous deux présents dans la membrane apicale des cellules tubulaires rénales. Ce sont des co-transporteurs qui permettent l'excrétion de sodium et d'urate dans la lumière tubulaire (19).

OAT1 et OAT3

OAT1 (codé par SLC22A6) et OAT3 (codé par SLC22A8) se retrouvent tous deux au pôle basolatéral des cellules épithéliales des tubules proximaux, ces mêmes cellules qui expriment OAT4. Ils font rentrer dans la cellule un urate en échange de dicarboxylate (19).

GLUT9

L'isoforme GLUT9b, présente au pôle apical, est capable de transporter l'urate depuis la circulation sanguine vers l'intérieur de la cellule (13).

3.5.2 Excrétion intestinale

Le mécanisme de l'excrétion par voie intestinale de l'acide urique est encore mal connu, mais semble se produire à l'aide de plusieurs transporteurs, comme dans le rein. Une fois excrété, l'acide urique est ensuite dégradé en allantoiné par les bactéries de l'intestin qui possèdent une uricase (31). Chez un sujet sain, l'acide urique est pratiquement absent des selles (13).

ABCG2, déjà exprimé au niveau rénal, a été retrouvé dans l'intestin dans des proportions bien plus importantes. Chez des patients hyperuricémique présentant une diminution de l'activité de ce transporteur, la proportion d'acide urique excrété par voie rénale est plus importante que chez les patients ayant une activité de ABCG2 normale (13). NPT5 (SLC17A4) est un transporteur exprimé uniquement au niveau de la membrane en brosse intestinale. Une étude *in vitro* menée par N. Togawa *et al.* a montré la capacité de NPT5 à transporter de manière voltage-dépendant l'acide urique vers la lumière intestinale (13).

4 Les différents types d'hyperuricémies et leurs origines

4.1 Hyperuricémies primaires

L'hyperuricémie primaire peut être provoquée par une hyper-production d'acide urique dont les causes sont souvent génétiques mais elle reste majoritairement due à une excrétion diminuée par rapport à la normale (dans 80% des cas), qu'elle soit idiopathique (avec une cause non identifiée) ou génétique (27) (32).

L'hyperuricémie d'origine génétique peut être entraînée par plusieurs anomalies des gènes impliqués dans la synthèse et/ou le catabolisme des purines : (12)

- Déficit complet ou partiel en HPRT ;
- Hyperactivité de la PRPP synthétase ;
- Néphropathie hyperuricémique juvénile familiale type 1 (NHJF1) ;
- Glycogénose par déficit en glucose-6-phosphatase ;
- Déficit héréditaire en fructose-1-phosphate aldolase ;
- Défaut d'excrétion par anomalie d'un ou plusieurs gènes codant pour les transporteurs rénaux.

4.1.1 Déficit complet ou partiel de la HPRT

Comme on l'a vu dans la partie précédente, l'HPRT est responsable du recyclage de l'hypoxanthine et de la guanine en IMP et GMP. L'anomalie de l'HPRT entraîne une diminution de ce recyclage et donc une augmentation de la concentration en hypoxanthine et en guanine. Elles sont alors converties en acide urique par le biais de la xanthine oxydase. L'absence de recyclage (de l'hypoxanthine et de la guanine) entraîne un excès de 5'-phosphoribosyl-1-pyrophosphate (PRPP), cofacteur de la HPRT. Le PRPP est habituellement un des facteurs limitant de la synthèse de nouvelles bases puriques par la PRPP amidotransférase. Son excès entraîne un accroissement de cette synthèse *de novo*.

L'absence de recyclage entraîne également une diminution du rétro-contrôle de la PRPP amidotranférase (26) (21).

Ce déficit est lié à une mutation sur le gène HPRT1, présent sur le chromosome X. Cela en fait donc une maladie héréditaire récessive liée à l'X. Si le déficit en enzyme est total, on se retrouve alors en présence du syndrome de Lesch-Nyhan. S'il est partiel, il est alors appelé syndrome de Kelley-Seegmiller. La prévalence du syndrome de Lesch-Nyhan est estimée entre 1/380 000 et 1/235 000 naissances et celle du syndrome de Kelley-Seegmiller n'est pas connue à ce jour. Les deux syndromes, du fait de leur mode de transmission, touchent plutôt les garçons tandis que les filles sont généralement porteuses asymptomatiques (33) (34).

Le déficit en HPRT entraîne des troubles rénaux et articulaires liés à l'hyperuricémie et à la goutte associée, des troubles neurologiques (dus à l'accumulation toxique de l'hypoxanthine) dont la sévérité dépend du niveau de déficit en HPRT et des troubles hématologiques comme l'anémie mégaloblastique (26).

4.1.2 Hyperactivité de la PRPP synthétase

Il s'agit d'une anomalie sur le gène codant pour la PRPP synthétase. Elle entraîne une activité accrue de l'enzyme en raison d'une absence de régulation allostérique par l'AMP et le GMP. Cette absence de régulation aboutit à une augmentation de l'uricémie. Comme pour les deux syndromes précédents, le gène se trouve sur le chromosome X. La transmission est donc récessive liée à l'X et touche de manière plus importante les garçons tandis que les filles sont fréquemment porteuses asymptomatiques. La prévalence est estimée à moins de un cas pour 1 000 000 naissances (21) (35).

Il existe deux formes cliniques liées à cette anomalie. La première, la plus sévère, débute précocement chez l'enfant et se présente sous la forme d'une goutte, d'une urolithiase et des anomalies du neurodéveloppement avec perte auditive neurosensorielle, hypotonie, ataxie, retard de développement, déficit intellectuel. La seconde forme, plus modérée, apparaît plus tardivement plutôt vers la fin de l'adolescence et présente la même clinique que la forme précédente mais sans aucune atteinte neurologique (21) (35).

4.1.3 Glycogénose par déficit en glucose-6-phosphatase

C'est une maladie rare, aussi appelé maladie de Von Gierke, dont la prévalence est inconnue mais l'incidence annuelle est estimée à 1/100 000 naissances. Elle est due à une mutation sur le gène de la glucose-6-phosphatase et se transmet de manière héréditaire autosomique et récessive (36) (37).

La glucose-6-phosphatase est une enzyme présente principalement au niveau du foie et des reins. Elle catalyse la réaction d'hydrolyse du glucose-6-phosphate en glucose libre à la fin de la néoglucogénèse et de la glycogénolyse. Le déficit en glucose-6-phosphatase entraîne une accumulation importante dans les cellules hépatiques de glycogène bien que la glycémie reste très basse. L'accumulation de G6P entraîne une hyperlactacidémie et une hyperlipidémie. L'hyperuricémie est la conséquence de deux phénomènes. Le premier est l'activation de l'AMP désaminase, due à la consommation importante d'ATP, qui favorise alors le catabolisme des purines. Le second est lié à l'hyperlactacidémie qui entre en compétition avec l'acide urique pour l'excrétion au niveau du rein (36) (37).

Les patients souffrent d'hypoglycémies récurrentes, d'un retard de croissance et de développement moteur, d'ostéoporose, d'hépatomégalie et de néphromégalie (36) (37).

4.1.4 Déficit héréditaire en fructose-1-phosphate aldolase

La maladie se transmet de manière autosomique récessive et a une prévalence estimée de un à neuf cas pour 100 000 personnes (38).

L'absence d'activité de l'aldolase B entraîne une accumulation de fructose-1-phosphate et une déplétion de l'ATP et des phosphates cellulaires par la fructokinase (responsable de la transformation du fructose en fructose-1-phosphate). La déplétion des réserves d'ATP cellulaire limite la glycogénolyse et entraîne donc une hypoglycémie. De plus, l'accumulation de fructose-1-phosphate s'avère toxique pour les cellules en entraînant leur destruction et peut mener, dans les cas les plus graves, à une insuffisance hépatique et/ou rénale. La déplétion en ATP et en phosphate cellulaire (comme précédemment pour la maladie de Von Gierke) entraîne l'activation de l'AMP désaminase et accroît donc le catabolisme des purines qui aboutit alors à une hyperuricémie (39).

4.1.5 Défaut d'excrétion par anomalie d'un ou plusieurs gènes codant pour les transporteurs rénaux de l'acide urique

Ils comptent pour 90% des gouttes primitives. Une étude d'association pangénomique de Kötgen *et al.*, menée sur plus de 140 000 personnes, a mis en évidence 28 loci différents associés aux élévations de l'uricémie. Les gènes mis en cause sont souvent ceux codant pour les transporteurs rénaux de l'acide urique. Les mutations les plus fréquemment retrouvées touchent dans l'ordre : SLC2A9/GLUT9, SLC22A12/URAT1, SLC17A1/NPT1, ABCG2) (27) (29) (40).

Certaines populations sont plus touchées par l'hyperuricémie comme les aborigènes Taiwanais et les polynésiens (Samoa, Tonga, Niuean, Tokelauan, Ile Cook, Nouvelle-

Zélande). Dans ces populations, la prévalence de la goutte est de deux fois supérieure à celle des autres populations. Il est supposé que cette prévalence accrue serait due à des causes génétiques mais peu de séquençages ont été pratiqués sur ces populations (40).

4.2 Hyperuricémies secondaires

Les hyperuricémies secondaires sont la conséquence de maladies ou d'expositions à des substances bien identifiées. Elles peuvent être dues à :

- une augmentation du turn-over cellulaire des acides nucléiques ;
- une diminution de la fonction rénale ;
- la prise d'un médicament ;
- l'exposition à certaines substances comme le fructose ou le plomb

4.2.1 Par augmentation du turn-over cellulaire des acides nucléiques

Ce type de goutte se retrouve associée à des maladies entraînant une lyse cellulaire importante comme : (4) (29)

- les maladies myéloprolifératives dont la polyglobulie, la thrombocytémie essentielle, la thrombocytose, la splénomégalie myéloïde, la leucémie myéloïde chronique ;
- les maladies lymphoprolifératives dont les leucémies lymphoïdes, les lymphomes, les myélomes ;
- les anémies hémolytiques ;
- le psoriasis sévère ;
- les régimes stricts.

4.2.2 Par diminution de la fonction rénale

Environ 20 % des gouttes seraient dues à une insuffisance rénale. En générale, celle-ci est d'évolution lente et atteint les tubules rénaux, responsables de l'excrétion de l'acide urique (17).

4.2.3 D'origine iatrogène

De nombreux médicaments sont capables d'agir sur l'uricémie, soit en l'augmentant soit en la réduisant (20).

Les diurétiques thiazidiques et de l'anse augmentent l'uricémie en diminuant l'excrétion de l'acide urique dans les urines et en inhibant sa réabsorption via leur action inhibitrice compétitive sur NPT4 et OAT1, 3 et 4 et MRP4. Ils ont potentiellement également une action

indirecte sur URAT1 via l'augmentation de la production de l'angiotensine II. Celle-ci entraîne notamment l'augmentation de l'expression de NHE3, un transporteur sodium-hydrogène. Il fait rentrer un ion Na⁺ dans la cellule et excrète un H⁺ dans la lumière du néphron, diminuant ainsi le pH. *In vitro*, URAT1 est plus actif à faible pH (13) (20). Les diurétiques épargneurs potassiques, comme la spironolactone, ne semblent pas avoir d'action sur l'uricémie des patients (20).

Les bêta-bloquants sont également connus pour accroître l'uricémie chez les patients comme l'a montré une étude menée par H. K. Choi *et al.* de 2000 à 2007 sur 24 768 patients atteints de goutte et 50 000 témoins (41).

Ces deux classes sont souvent utilisées pour réduire l'hypertension artérielle chez les patients. L'hypertension artérielle étant très fréquemment associée à l'hyperuricémie et aux crises de goutte, il faut apporter un soin particulier au choix du traitement des patients gouteux souffrant d'hypertension afin de ne pas augmenter la fréquence de leurs crises.

La ciclosporine et le tacrolimus, utilisés comme traitement anti-rejet lors des greffes ou dans certaines maladies auto-immunes, sont connus pour augmenter l'uricémie des patients. Ils causent des dégâts au rein et diminuent l'excrétion d'acide urique en agissant sur OAT10 (20).

L'acide salicylique a une manière particulière d'agir sur l'uricémie. Les doses inférieures à 2,5 g/jour entraînent une diminution de l'excrétion de l'acide urique. En revanche, à doses supérieures à 3 g/jour, l'effet inverse a été constaté. Cette action paradoxale peut être expliquée par la capacité de l'acide salicylique à agir à la fois sur un transporteur responsable de la résorption, URAT1, et sur deux transporteurs responsables de la sécrétion : OAT1 et OAT3 (20).

Le pyrazinamide est un médicament anti-tuberculeux qui augmente l'uricémie en diminuant l'excrétion d'acide urique. Le traitement par pyrazinamide n'a lieu que pendant un temps limité et l'hyperuricémie est totalement réversible à la fin du traitement et ne nécessite alors qu'une simple surveillance. Le transporteur principal de l'acide urique, URAT1, échange l'acide urique de la lumière rénale pour une molécule de pyrazinoate, de nicotinate ou de lactate. La présence accrue de pyrazinamide dans la cellule active le transporteur URAT1 et entraîne donc une plus grande réabsorption de l'acide urique. En outre, une étude menée par A. Bahn *et al.* en 2008 a mis en évidence une augmentation de l'activité de OAT10 en présence de lactate, de pyrazinoate et de nicotinate laissant penser que l'action hyperuricémisante du pyrazinamide pourrait aussi être liée à OAT10 (20).

Tableau II : Tableau récapitulatif des substances et médicaments augmentant l'uricémie

Substance	Mécanisme
Testostérone	Augmentation de la résorption rénale par des mécanismes encore inconnus (20).
Diurétiques thiazidique et diurétiques de l'anse	Augmentation de la réabsorption au niveau des tubules proximaux (13) (20). Diminution de la volémie (13) (20).
Bêta-bloquant	Mécanisme inconnu (41).
Ciclosporine et Tacrolimus	Augmentation de la réabsorption dans les tubules proximaux par l'activation de OAT10 (20). Augmentation de l'excrétion par dégradation du tissu rénal (20).
Salicylés à dose $\leq 3g/j$	Augmentation de la réabsorption de l'acide urique par URAT1 (13) (20).
Fructose	Active la purinosynthèse endogène et leur catabolisme par déplétion des stocks d'ATP et de phosphates (20). Diminution de l'excrétion de l'acide urique par compétition avec l'acide urique pour GLUT9 (20).
Éthanol	Activation de la purinosynthèse endogène par déplétion de l'ATP (20). Augmentation de la réabsorption tubulaire de l'acide urique (20). Diminution de l'excrétion urinaire par l'activation de URAT1 (20).
Pyrazinamide	Augmentation de la résorption tubulaire de l'acide urique par l'activation de URAT1 et OAT10 (20).
Ethambutol	Inconnu (20).
Lactates	Ils sont excrétés via URAT1 et OAT10. Échange d'un lactate pour un acide urique donc diminution de l'excrétion de l'acide urique (20).
Théophylline	Augmente la concentration plasmatique de l'acide urique, de l'hypoxanthine et de la xanthine, sans diminuer l'excrétion urinaire, par des mécanismes inconnus à ce jour (20).
Cytotoxiques	Augmentation des morts cellulaires et dégâts causés au rein (20).
Xylitol	Augmentation de la dégradation des purines par consommation d'ATP et de phosphates (20).

4.2.4 D'origine environnementale

Alimentation :

Environ un tiers des purines de l'organisme provient d'une origine exogène, par l'alimentation. Les deux tiers restants sont d'origine endogène via la synthèse des purines au niveau hépatique. C'est pourquoi certaines études ont pu considérer les mesures hygiéno-diététiques comme étant inutiles car la majorité des purines ne vient pas de l'alimentation mais de la synthèse *de novo*. Les aliments riches en purines comme les abats, la charcuterie, la viande rouge, les fruits de mer et la bière sont donc déconseillés (42).

La consommation d'aliments enrichis en fructose augmente l'uricémie. En effet, le métabolisme du fructose consomme plus de molécules d'ATP que celui des autres sucres. Le fructose est d'abord métabolisé en fructose-1-P dans le foie par la fructokinase en consommant une molécule d'ATP. Le fructose-1-P est ensuite pris en charge par l'aldolase B qui le transforme en dihydroxyacétone phosphate (ou glycérone phosphate) et en D-glyceraldéhyde. Cette seconde réaction a lieu beaucoup plus lentement que la première (20).

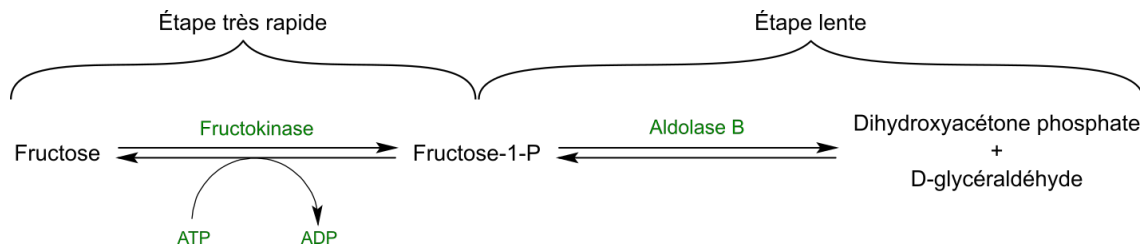


Figure 18 : Premières réactions du métabolisme du fructose dans la cellule hépatique

En cas d'apport important de fructose, on a donc une accumulation de fructose-1-P dans les cellules hépatiques et une déplétion de l'ATP et des phosphates. La diminution de la quantité d'ATP dans les cellules entraîne une stimulation accrue de l'AMP désaminase qui provoque, à terme, une augmentation de la synthèse des purines et donc de la synthèse d'acide urique (20).

Cet effet du fructose sur l'uricémie pourrait expliquer l'augmentation actuelle du nombre de cas de goutte dans le monde, la consommation moyenne journalière de fructose n'ayant cessé d'augmenter. De plus, le fructose est capable d'inhiber l'excrétion de l'acide urique en entrant en compétition avec l'acide urique pour le transport par GLUT9 et donc pour son excrétion rénale (20).

Exposition au plomb :

Comme de nombreux métaux lourds, le plomb a un effet toxique sur les cellules tubulaires rénales, ce qui entraîne alors une diminution de l'excrétion rénale de l'acide urique. L'exposition au plomb est donc en lien avec une augmentation de l'uricémie par défaut d'excrétion et donc à un risque de survenue de la goutte plus élevé. De plus, l'exposition au plomb est responsable d'une augmentation de la tension chez les personnes exposées, hors l'hypertension artérielle est un facteur de risque indépendant de l'hyperuricémie (6).

La goutte saturnine n'est plus une préoccupation aujourd'hui dans les pays développés car l'exposition au plomb y est de moins en moins fréquente. Cette amélioration découle de la disparition des carburants plombés et de la réhabilitation des anciens logements (le plomb

est souvent présent dans les canalisations privées anciennes et les peintures antérieures à 1975).

5 Physiopathologie et symptomatologie de la goutte

5.1 La physiopathologie de la goutte

5.1.1 Cristallisation de l'urate de sodium

L'acide urique précipite et forme des cristaux quand sa concentration plasmatique excède 7 mg/L (ou 420 $\mu\text{mol/L}$). Cette élévation de l'uricémie n'est pas seule responsable des crises de goutte étant donné que seules 10 à 15 % des hyperuricémies entraînent la goutte (40). Les facteurs prédisposant un individu à déclarer une crise de goutte ne sont pas tous connus, mais plusieurs études *in vitro* ont permis d'identifier certains facteurs diminuant la solubilité de l'acide urique : un pH compris entre 7 et 9, une température basse ou encore la force ionique de la solution (43). La sursaturation en acide urique n'est pas suffisante pour entraîner l'apparition de cristaux : des "germes" (de toutes petites particules) doivent être présents. Il peut s'agir de petites amorces de cristaux d'urate ou d'autres particules, comme des débris de cartilage. Cette étape est appelée la nucléation. Elle est, tout comme la solubilité de l'acide urique, affectée par plusieurs facteurs tels que la présence d'anticorps dirigés contre l'acide urique, la présence de macromolécules (comme l'albumine, le collagène de type 1 ou les protéoglycanes) ou encore le plomb (43) (44). La capacité des molécules comme le collagène de type 1 à favoriser la cristallisation explique le fait que la synoviale, le cartilage, les tendons, la peau et le tissu interstitiel rénal sont préférentiellement touchés car ils sont riches en tissus conjonctifs (12).

Tableau III : Facteurs favorisant la cristallisation (44)

Facteurs diminuant la solubilité de l'acide urique	Facteurs favorisant la nucléation
7 < pH < 9	Présence de "germes" (micro-cristaux d'urate, débris cellulaires...)
Température basse	Anticorps dirigé contre l'acide urique
Force ionique [Na ⁺], [K ⁺], [Mg ²⁺], [NH ₄ ⁺], [Ca ²⁺], [Cu ²⁺]	Macromolécules comme l'albumine et les protéoglycanes
	Plomb

5.1.2 Réaction inflammatoire

La présence de cristaux d'acide urique active le système immunitaire inné d'autant plus qu'ils sont fréquemment recouverts d'immunoglobulines dirigées contre l'acide urique (12). Les

cristaux sont reconnus par les cellules phagocytaires : cellules dendritiques, macrophages et polynucléaires neutrophiles au moyen des récepteurs de type Toll (TLRs ou *Toll-like Receptors*) TLR2 et TLR4 (45) (46).

Cette liaison aux TLRs entraîne une cascade de signalisation qui aboutit à la libération de NF- κ B au sein de la cellule. NF- κ B fait partie de la famille des facteurs de transcription. Sa présence dans le noyau régule de nombreux gènes, dont ceux codant pour plusieurs cytokines inflammatoires comme IL-1, IL-6, IL-8 ou le TNF- α . L'activation de NF- κ B est également à l'origine d'une augmentation de la transcription de NLRP3, protéine indispensable au fonctionnement de l'inflammasome NLRP3 (45) (46).

L'inflammasome NLRP3 est un complexe protéique cytoplasmique. Il joue un rôle important en tant que médiateur intracellulaire de la production de l'IL-1 β et de l'IL-18. L'activation de l'inflammasome aboutit à l'activation de la caspase-1, responsable du clivage de la Pro-IL-1 en IL-1 β . Son activation nécessite deux signaux. Le premier est l'activation de NF- κ B vue précédemment. Le second signal peut être de différentes natures dans la goutte : (11) (45) (46)

- Les cristaux d'urate peuvent interagir avec la membrane cellulaire, aboutissant alors à l'activation de la tyrosine kinase Syk qui active ensuite l'inflammasome NLRP3.
- La phagocytose des cristaux d'urate aboutit à une désorganisation des phagolysosomes, qui libèrent alors dans le cytoplasme des enzymes telles que la cathepsine B et des espèces réactives de l'oxygène. La cathepsine B et les EROs sont des molécules activatrices de l'inflammasome NLRP3.
- Les dommages à la cellule, causés par la déstabilisation des phagolysosomes, peuvent entraîner un efflux de potassium qui active, lui aussi, l'inflammasome NLRP3.

5.1.3 Résolution de la crise

En l'absence de traitement, la crise de goutte se résout d'elle-même en trois à dix jours. Les raisons de cette résolution spontanée ne sont pas encore totalement connues. Elles semblent liées à : (12) (43) (47)

- la libération de cytokines anti-inflammatoires (TGF- β , IL-6) ;
- l'adsorption d'apolipoprotéines (A, B et E) sur les cristaux qui empêche la réaction inflammatoire ;
- la dissolution des cristaux par les substances oxydantes libérées par l'inflammation ;
- la différenciation progressive des monocytes en macrophages, qui semblent alors perdre leur capacité à sécréter des cytokines inflammatoires.

5.2 Les symptômes de la goutte

L'apparition et l'évolution de la goutte se font classiquement en trois étapes : d'abord l'hyperuricémie asymptomatique, puis les crises de goutte aiguë entrecoupées d'une période intercritique et enfin la goutte chronique (47) (48).

5.2.1 Goutte aiguë

Une crise de goutte aiguë est caractérisée par l'apparition rapide (en 6 à 12 heures maximum) de douleurs intenses au niveau d'une articulation, souvent du membre inférieur (dans 85 à 90 % des cas) et d'une hypersensibilité au moindre contact. L'articulation présente alors les signes classiques de l'inflammation : tuméfaction intense et douloureuse, chaleur locale et érythème marqué pouvant être accompagné de fièvre (48,49). Les crises de gouttes peuvent être précédées de prodromes, comme des paresthésies ou une sensation générale de malaise ou d'irritabilité (48).

La localisation des articulations touchées par les crises de goutte va ensuite évoluer. Tandis que les premières crises de gouttes sont typiquement monoarticulaires et affectent une articulation des membres inférieurs et notamment la première métatarso-phalangienne, les récurrences touchent progressivement plusieurs articulations, y compris des membres supérieurs (47) (48).

L'absence de traitement de la goutte aiguë entraîne une augmentation de la durée des crises, de leur fréquence et du nombre d'articulations touchées. Sur le long terme, elle risque d'évoluer vers la goutte chronique (dans les cinq ans pour 30 % des patients ayant fait des crises de goutte non traitées) (12).



Figure 19 : Inflammation visible de la première articulation métatarso-phalangienne lors d'une crise de goutte

Source : M Burns, Christopher & L Wortmann, Robert. (2012). Latest evidence on gout management: What the clinician needs to know. Therapeutic advances in chronic disease.

5.2.2 Goutte chronique

La goutte chronique s'installe en général après cinq à dix ans d'évolution sans traitement adéquat. Elle est caractérisée par une atteinte polyarticulaire chronique et par l'apparition de dépôts de cristaux d'acide urique en sous-cutané (aussi nommés tophus au singulier et tophi au pluriel) entourés d'une matrice constituée de lipides, de protéines et de débris calciques. Cette matrice empêche la réaction inflammatoire autour des tophi, ils ne sont donc pas douloureux. Leur taille peut varier de quelques millimètres à plusieurs centimètres. Ils peuvent théoriquement apparaître dans tous les tissus mais sont plus fréquemment retrouvés au niveau de la bourse olécranienne, de la bourse séreuse du genou, des articulations métacarpo-phalangiennes et du tendon d'Achille. En dehors des articulations, ils peuvent être présents en sous-cutané au niveau des doigts ou du pavillon de l'oreille (12).

En fonction de leur localisation, les tophi peuvent causer des dégâts irréversibles aux articulations ou comprimer des nerfs. Les tophi les plus superficiels sont, quant à eux, plus susceptibles aux infections en raison de leur risque de rupture (un "liquide" crayeux jaunâtre s'évacue alors) et de l'ulcération de la peau qu'ils peuvent provoquer. Les dépôts de cristaux récurrents au niveau des os finissent par entraîner, sur le long terme, une érosion osseuse, des déformations permanentes et une réduction de l'amplitude articulaire (12).



Figure 20 : Tophus goutteux au niveau du pied

Source : Chalès Gérard. (2017). Colchicine dans la goutte : usage et mésusage. La revue du Praticien.

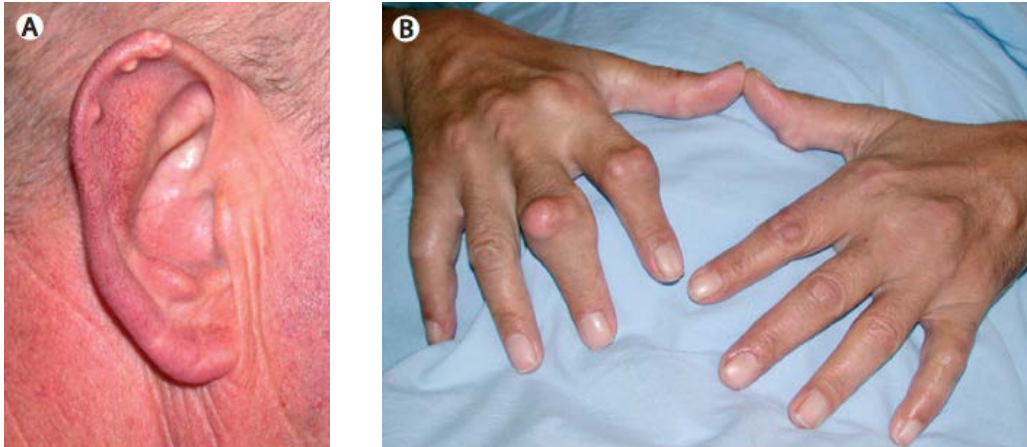


Figure 21 : Dépôts sous cutanés d'acide urique au niveau du pavillon de l'oreille (A) et des doigts (B)

Source : Richette, Pascal & Bardin, Thomas. (2009). Gout. Lancet.

5.2.3 Goutte atypique

Chez certains patients, la goutte se présente différemment par son intensité, sa localisation ou sa chronologie. La clinique atypique touche davantage les femmes, les personnes âgées et les personnes transplantées (12) (51).

Les localisations et manifestations atypiques sont : (51)

- La présence de tophi au niveau de la tête et du cou : notamment de l'oreille moyenne (pouvant entraîner une perte de l'audition), du nez, de la langue et du palais, du larynx, des cordes vocales et du cartilage thyroïde.
- Les nodules sous-cutanés peuvent dans de rare cas entraîner une panniculite, c'est-à-dire une inflammation du tissu adipeux sous-cutané qui peut se développer avant, pendant ou après l'apparition de la goutte.
- Les nodules sous-cutanés peuvent être hyperpigmentés, entraîner l'apparition de pustules ou une ulcération profonde de la peau ressemblant à la vascularite.
- De manière extrêmement rare, des tophi au niveau viscéral et/ou cardiaque peuvent être retrouvés au niveau des valves cardiaques. Ces dépôts, parfois asymptomatique, peuvent être à l'origine d'un souffle, d'une régurgitation, d'une sténose ou parfois même imiter les symptômes d'une endocardite infectieuse.
- Des tophi ont été retrouvés dans les os : au niveau de la colonne vertébrale, du pelvis, des os des jambes (fémur, patella, pied et cheville). Ils peuvent alors entraîner des fractures spontanées ou suite à des chocs bénins.
- Certains patients peuvent ne jamais faire de crises de goutte mais voir tout de même apparaître des tophi.

5.3 Les complications de la goutte

5.3.1 Atteinte rénale

Les cristaux d'acide urique ne se forment pas uniquement dans les articulations mais également dans le rein. L'acide urique est essentiellement filtré par le glomérule rénal et est ensuite réabsorbé au niveau du tubule proximal rénal. Contrairement au sang, où le pH est maintenu dans une fourchette étroite, le pH des urines peut varier de manière importante. En dessous de 5,5, l'acide urique est majoritaire par rapport à l'urate. Il est alors moins soluble, donc plus sujet à la précipitation (43). Chez le rat, l'hyperuricémie entraîne une artériopathie des vaisseaux préglomérulaires responsable par la suite d'une hypertension glomérulaire. Celle-ci provoque progressivement un épaissement des parois des vaisseaux aboutissant à une hypoperfusion rénale. L'ischémie entraîne alors une inflammation tubulo-interstitielle, une fibrose et l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, responsable d'une hypertension artérielle (32).

Les conséquences de l'hyperuricémie et de la goutte sur le rein peuvent donc provoquer :

- Une néphropathie uratique chronique. Elle est due aux dépôts de cristaux d'urate de sodium dans le tissu rénal interstitiel profond qui entraînent une protéinurie intermittente et, plus rarement, une insuffisance rénale. Elle touche principalement les patients atteints de goutte chronique et/ou d'hyperuricémie génétique liée à un déficit enzymatique (12) (32).
- Une néphropathie uratique aiguë. Elle est due à la précipitation dans les tubules rénaux de l'acide urique (32).
- Une lithiase urique (32).

5.3.2 Atteinte articulaire permanente

Sans traitement adéquat, les tophi et les cristaux d'urate de sodium ne cessent de s'accumuler au niveau des articulations, des os, des tendons et des ligaments. Ces tophi exercent une pression au niveau des os et du cartilage. De plus, la présence de cytokines, d'enzyme et d'autres médiateurs pro-inflammatoires au niveau des articulations augmente la résorption osseuse en favorisant l'activation et la différenciation des ostéoclastes. *In vitro*, la présence de cristaux d'urate de sodium à proximité des ostéoblastes a abouti à une minéralisation réduite. Ces résultats concordent avec l'analyse des échantillons osseux de patients atteints de goutte qui présentaient très peu d'ostéoblastes par rapport aux patients sains (52).



Figure 22 : Radiographie des pieds d'un patient atteint de goutte chronique montrant l'érosion osseuse importante au niveau de la première et de la cinquième articulation métatarso-phalengienne

Source : Mcqueen, Fiona & Chhana, Ashika & Dalbeth, Nicola. (2012). Mechanisms of joint damage in gout: Evidence from cellular and imaging studies. Nature reviews. Rheumatology.

6 Diagnostic et prise en charge médicamenteuse

6.1 Diagnostic de la goutte

6.1.1 Biologie

Le dosage de l'acide urique n'est pas recommandé pendant la crise de goutte. Une proportion non négligeable de patients hyperuricémiques ne fera jamais de crise de goutte dans leur vie. De plus, pendant la crise de goutte, certains patients ont une uricémie dans les valeurs normales (49).

La biologie n'est pas utilisée pour faire le diagnostic de la goutte car le tableau biologique n'est pas très spécifique. On pourra retrouver un syndrome inflammatoire classique avec une protéine C réactive (CRP), une vitesse de sédimentation (VS) et un compte de leucocytes augmenté. Dans 30 % des cas, l'uricémie des patients est normale pendant la crise de goutte (12).

6.1.2 Imagerie

L'examen de référence pour le diagnostic de la goutte est l'identification des cristaux d'urate de sodium par microscopie optique polarisée sur ponction articulaire. En plus de mettre en évidence les cristaux d'urate de sodium, la ponction montre un liquide synovial inflammatoire

(peu visqueux et des leucocytes supérieurs à 20 000/mm³) avec une prédominance des polynucléaires neutrophiles. Les cristaux sont présents dans plus de 70 % des cas dans le liquide synovial entre les crises (11) (12).

La radiographie est inutile pour le diagnostic de la goutte aiguë car les cristaux d'urate de sodium ne sont pas radio-opaques. En revanche, elle peut servir à évaluer l'érosion osseuse entraînée par les dépôts prolongés des cristaux d'urate de sodium (11). Elle est également intéressante en cas de goutte chronique car elle permet de mettre en évidence les tophi (48).



Figure 23 : Radiographie de la main d'un patient atteint de goutte tophacée sévère et montrant l'érosion osseuse au niveau de la phalange proximale

Source : T Eggebeen, Aaron. (2007). Gout: An update. American family physician.

L'échographie, même si elle n'est pas recommandée par l'EULAR (*European League Against Rheumatism*), permet de reconnaître certains signes spécifiques de la goutte comme le signe du "double contour" dû aux dépôts de cristaux à la surface du cartilage ou encore le signe de la "tempête de neige" qui donne un aspect hyperéchogène à l'espace synovial en raison de la présence de tophi intra-articulaires (11).

6.1.3 Scores diagnostiques

Malheureusement, en pratique clinique, la ponction n'est pas souvent réalisée. Les scores diagnostiques sont davantage utilisés comme les critères ACR ou le score diagnostique développé par Janssens *et al.* Ce dernier permet, en cas de score inférieur à 4, d'écarter la goutte dans près de 100 % des cas. Quand le score est supérieur à 8, la goutte a été

confirmée dans 80 % des patients. Un score compris entre 4 et 8 ne permet pas d'affirmer le diagnostic avec certitude et nécessite des explorations complémentaires (11).

Tableau IV : Score diagnostique de la goutte proposé par Janssens *et al.*

Variable	Score clinique si présence
Sexe masculin	2
Antécédent de crise articulaire	2
Installation en 1 jour	0,5
Rougeur articulaire	1
Atteinte de la 1 ^{ère} articulation métatarso-phalangienne	2,5
HTA ou plus d'une cardiopathie	1,5
Uricémie > 5,88 mg/dL (> 350 mmol/L)	3,5
Score maximum	13

6.1.4 Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel doit se faire systématiquement afin d'éviter une confusion entre la goutte, une pseudo-goutte ou une arthrite septique (53).

La pseudo-goutte (ou chondrocalcinose) est une arthropathie microcristalline, comme la goutte, mais avec une formation de cristaux de pyrophosphate de calcium. Elle touche préférentiellement l'articulation du genou, du poignet ou du coude. Le tableau clinique est similaire à la goutte avec des douleurs et une inflammation aiguë de l'articulation qui s'installent en 6 à 24 heures. La différence se fait par l'examen du liquide synovial qui présente des cristaux de pyrophosphate de calcium de forme rhomboïde (53).

L'arthrite septique est une infection causée par un germe au niveau d'une articulation. La clinique est également proche de celle de la goutte avec une fièvre parfois importante et une atteinte inflammatoire de l'articulation concernée. De la même façon qu'avec la goutte et la pseudo-goutte, le liquide articulaire est inflammatoire et présente un compte de leucocyte élevé. La différence se fait sur l'absence de cristaux dans le liquide synovial ainsi que sur la mise en culture de celui-ci (53).

Une fois le diagnostic de crise de goutte posé, l'EULAR recommande d'évaluer les facteurs de risque du patient ainsi que les comorbidités associées afin de pouvoir adapter au mieux le traitement. Chez les patients présentant des antécédents familiaux de goutte précoce, une crise de goutte avant 25 ans ou avec des calculs rénaux, il est recommandé de déterminer l'excrétion rénale de l'acide urique (49).

6.2 Recommandations de traitement

Il n'existe pas de recommandation française officielle actuellement. La société française de rhumatologie conseille d'appliquer les recommandations rédigées par l'EULAR.

Le traitement en cas de crise de goutte repose sur la prise, le plus tôt possible, de colchicine et/ou d'un anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS). L'EULAR recommande, en l'absence de contre-indication, de préférer les AINS à la colchicine. En cas de contre-indication à ces deux traitements, les infiltrations intra-articulaires de corticoïdes ou la prise orale de corticoïdes sont possibles. Il n'y a pas de durée de traitement optimale. Celui-ci doit être progressivement diminué avec l'amélioration des symptômes (54).

Une fois la crise de goutte passée, l'instauration d'un traitement de fond de la goutte par un hypouricémiant pourra être discuté : (55)

- En cas d'un accès goutteux simple, sans complication ni antécédents, le traitement se base sur les règles hygiéno-diététiques et le traitement des comorbidités.
- En cas de crise de goutte récidivante au moins deux fois par an ou de tophus, le traitement de fond par un hypouricémiant comme l'allopurinol ou le fébuxostat est recommandé, accompagné du traitement des comorbidités et des règles hygiénodiététiques.

Le traitement de fond repose principalement sur deux molécules : l'allopurinol ou le fébuxostat. L'allopurinol est le plus ancien et le mieux connu, il est donc recommandé en première intention. Le fébuxostat est lui recommandé en seconde intention et en cas de contre-indication à l'allopurinol. De plus, il ne nécessite pas d'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale légère et modérée, contrairement à l'allopurinol (55).

Des crises de gouttes peuvent survenir en début de traitement. La diminution de l'uricémie cause la mobilisation des dépôts tissulaires d'urate de sodium, ce qui entraîne un effet rebond. Il est donc recommandé, pendant l'instauration d'un traitement de fond, d'ajouter un traitement préventif de la crise de goutte comme un anti-inflammatoire ou de la colchicine pendant trois à six mois (54) (55).

6.3 Traitement de la crise

6.3.1 Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Le traitement par anti-inflammatoires doit être commencé le plus rapidement possible, dès le début de la crise de goutte. Tous les AINS peuvent être utilisés à l'exception de l'acide acétylsalicylique et des coxibs. À doses antalgiques, l'acide acétylsalicylique inhibe la

réabsorption tubulaire de l'acide urique. Cela entraîne une augmentation de l'uricémie, allant à l'inverse de l'effet recherché. En revanche, à doses rhumatologiques, il présente un effet uricosurique. Les coxibs ne sont pas recommandés d'une part en raison de la surmortalité cardiovasculaire qu'ils présentent par rapport aux autres AINS et d'autre part à cause des troubles cardiovasculaires souvent associés à la goutte.

Posologie

La posologie varie en fonction de chaque molécule. Cependant tous les AINS présentent deux types de posologie : les doses antalgiques et les doses anti-inflammatoires (plus importantes que les premières). Dans le cas d'une crise de goutte, c'est bien la dose anti-inflammatoire qui doit être utilisée.

Mécanisme d'action

Les AINS sont des molécules présentant une action antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire et inhibitrice de courte durée des fonctions plaquettaires. Les AINS agissent en inhibant COX-1 et COX-2, deux enzymes responsables de la synthèse des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique. Les prostaglandines sont notamment des médiateurs importants de la réponse inflammatoires (56).

Pharmacocinétique

L'absorption intestinale de la majorité des AINS est totale et rapide au niveau de l'estomac et de l'iléum. Ils se lient de manière très importante (entre 90 et 99 %) aux protéines plasmatiques, comme l'albumine, et diffusent très facilement dans les tissus.

Contre-indications

Les AINS sont formellement contre-indiqués en cas de : (56)

- antécédent de réaction d'hypersensibilité à un AINS ou à l'un des excipients ;
- ulcère gastro-duodéal en évolution ;
- insuffisance hépatique sévère ;
- insuffisance rénale sévère ;
- insuffisance cardiaque sévère ;
- lupus érythémateux disséminé.

De plus, ils ne doivent jamais être utilisés chez les patients greffés, notamment du rein ou du cœur. Ils sont de plus en plus évités chez les patients à risque cardiovasculaire, de récentes études montrant une augmentation de décès, d'infarctus et d'AVC dans ce groupe de patients (57).

Effets indésirables

Les prostaglandines, dont la synthèse est inhibée par les AINS, n'ont pas uniquement un rôle inflammatoire. On les retrouve également comme médiateur de l'agrégation plaquettaire, de la protection des muqueuses digestives et au niveau du rein. Parmi les effets indésirables, on retrouve donc principalement des troubles gastro-intestinaux, des troubles rénaux et des troubles cardio-vasculaires : (56)

- Les manifestations fonctionnelles gastro-intestinales, généralement peu grave : nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsies, troubles du transit, qui peuvent aller jusqu'à des hémorragies par érosion de la muqueuse. La fréquence de ces effets indésirables est d'autant plus importante que les doses et la durée de traitement sont élevées.
- Les complications rénales liées à l'inhibition des COX rénales peuvent entraîner des œdèmes des membres inférieurs et/ou de l'HTA par rétention hydro-sodée. L'atteinte rénale peut également se manifester par une insuffisance rénale aiguë.
- Tous les AINS augmentent le risque d'accidents thrombotiques comme les infarctus et les AVC par le biais de l'augmentation de la pression artérielle systoliques et ce en dépit de leur pouvoir fluidifiant sanguin.
- Une réaction d'hypersensibilité de type dermatologique (éruptions, rash, prurit, œdème), respiratoire (asthme) ou générale (œdème de Quincke).

Interactions médicamenteuses

L'utilisation concomitante de plusieurs AINS n'entraîne aucun bénéfice et majore le risque d'effets indésirables chez le patient. Elle n'est donc pas recommandée (56).

En présence d'autres médicaments se liant de manière importante aux protéines plasmatiques, il existe un risque important de déplacement de la liaison et donc de surdosage. La prise d'anticoagulants augmente le risque hémorragique, à la fois par synergie d'action et par déplacement de la liaison des anticoagulants aux protéines plasmatiques par l'AINS. L'utilisation du méthotrexate est déconseillée à cause de l'augmentation de sa toxicité par déplacement de sa liaison aux protéines plasmatiques et par la diminution de son excrétion rénale (56).

6.3.2 Colchicine

La colchicine, isolée en 1884, est extraite des graines de *Colchicum autumnalis*, le colchique d'automne. Cette plante est utilisée depuis des siècles pour traiter les accès de goutte. Son plus ancien usage spécifique pour traiter les crises de goutte remonte au VI^{ème} siècle après J.-C. par un médecin byzantin Alexandre de Tralles qui reconnaissait déjà ses importants effets indésirables gastro-intestinaux (5) (58).

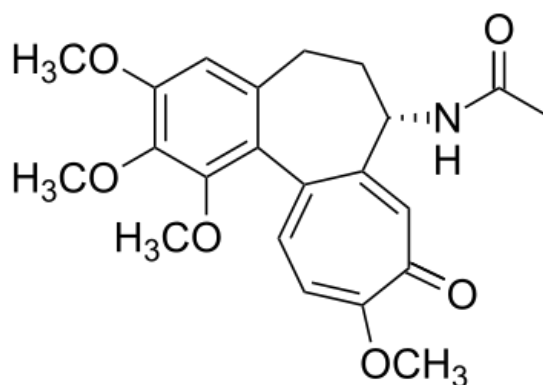


Figure 24 : Structure de la colchicine

La colchicine est commercialisée sous deux formes en France : (59)

- la Colchicine Opocalcium 1 mg, en comprimé sécable ;
- le Colchimax[®], comprimé pelliculé sécable, associant la colchicine au méthysulfate de tiémonium et à la poudre d'opium de manière à limiter l'apparition des diarrhées provoquées par la colchicine.

Posologie

La colchicine est un médicament à marge thérapeutique très étroite et à variabilité inter-individuelle importante. Elle doit être utilisée à la plus petite dose efficace et doit être instaurée le plus précocement possible (de préférence dans les 12 premières heures et jusque 36 heures).

Le schéma de posologie classiquement utilisé en France était le 3-2-2-1, consistant à administrer 3 mg le 1^{er} jour, 2 mg le 2^{ème} jour, 2 mg le 3^{ème} jour et enfin 1 mg le 4^{ème} jour. En 2013, suite à plusieurs cas de décès chez des patients traités pour la goutte, l'ANSM a décidé de réduire les recommandations posologiques (59) (60).

Tableau V : Posologie de la colchicine recommandée depuis 2013 par l'ANSM chez le patient sans facteur de risque de toxicité

	Prise en charge précoce (jusqu'à 36 h) des accès de crise aigus de goutte	Posologie maximale à ne jamais dépasser
1^{er} jour	1 à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour)	3 mg (soit 1 mg 1 à 3 fois par jour)
2^{ème} jour	1 à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour)	2 (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour)
3^{ème} jour	1 à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour)	2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour)
4^{ème} jour et suivants	1 mg	1 mg

L'EULAR recommande une posologie encore plus réduite de 0,5 mg 3 fois par jour. Celle-ci est tout aussi efficace si elle est administrée dans les 12 premières heures de la crise et permet de limiter les effets indésirables et la toxicité de la colchicine (54).

Chez le patient âgé, la posologie maximale à ne pas dépasser est de 2 mg/jour en deux prises. En cas d'apparition de diarrhées, il convient de réduire la posologie à 0,5 mg de colchicine (59).

En cas d'utilisation de la colchicine en prophylaxie des accès aigus de goutte, la posologie est de 1 mg par jour en une prise, à réduire à 0,5 mg en cas de diarrhées (59).

Mécanisme d'action

La colchicine agit sur la crise de goutte par ses propriétés anti-inflammatoires. Elle diminue l'afflux leucocytaire, inhibe la phagocytose des cristaux d'urates de sodium, freine la production d'acide lactique (l'acidité favorisant la précipitation des cristaux d'urate) et inhibe la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires (58).

La colchicine empêche la polymérisation de la tubuline dans les cellules ce qui empêche la formation du fuseau mitotique et la constitution du cytosquelette. Ce dernier intervient dans l'endocytose et l'exocytose des vésicules de transport. La tubuline joue aussi un rôle dans le fonctionnement de MyD88, ASC et Syk et donc de l'inflammasome NLRP3. L'inhibition de sa polymérisation entraîne alors une diminution de la production et de la sécrétion des cytokines (46) (58).

Pharmacocinétique (59)

La colchicine est rapidement absorbée au niveau du jéjunum et de l'iléon mais son taux d'absorption est très variable, 24 à 88 % de la dose administrée sont absorbés avec une moyenne à 45 %. Cette variabilité de l'absorption explique la grande variabilité inter-individuelle de la colchicine.

La colchicine est capable de se fixer sur tous les tissus, à l'exception du cœur, notamment la muqueuse intestinale, le foie, la rate, les poumons et les muscles squelettiques. Cette fixation tissulaire cause une accumulation de la colchicine dès que la posologie dépasse 1 mg par jour et expose alors le patient aux effets toxiques.

La colchicine est principalement métabolisée par le CYP3A4. Sa demi-vie d'élimination est de 20 à 40 h. Plus des trois quarts de la colchicine sont éliminés par voie biliaire et les 15 à 30 % restants par voie rénale (en fonction de la filtration glomérulaire et de la sécrétion tubulaire).

Contre-indications

La colchicine est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance < 30 mL/min) ou d'insuffisance hépatique sévère. Elle ne doit jamais être utilisée en association avec un macrolide ou la pristinamycine car ce sont de très puissants inhibiteurs enzymatiques et expose le patient à un risque de surdosage (59).

Effets indésirables (59)

La colchicine cause de manière fréquente (dans 1 à 10 % des cas) des effets indésirables digestifs tels que des diarrhées, nausées et vomissements. Ces symptômes sont les premiers signes d'un surdosage et doivent entraîner une réévaluation du traitement ou un arrêt.

De manière peu fréquente (dans 0,1 et 1 % des cas), on retrouve des troubles neuromyopathiques réversibles à l'arrêt du traitement ainsi que des troubles hématologiques comme la leucopénie, la neutropénie ou la thrombopénie.

Rarement (dans 0,01 et 0,1 % des cas), on retrouve de l'urticaire ou des éruptions morbiliformes. Et de manière très exceptionnelle, une azoospermie réversible à l'arrêt du traitement.

Toxicité de la colchicine

Comme dit précédemment, la colchicine fait partie des médicaments à marges thérapeutiques étroites. C'est à dire que sa dose thérapeutique est très proche de la dose toxique. Un rapport rédigé sur les intoxications sévères par la colchicine à partir des données issues des CAPTV (Centre antipoison et de toxicovigilance), entre 2000 et 2011, a montré que la colchicine (toute spécialité confondue) présente une forte proportion de cas d'expositions symptomatiques (56,4 % contre 35,2 % en moyenne pour les autres médicaments) et une forte proportion de décès (2,9 % contre 0,3 % en moyenne pour les autres médicaments). De plus, après ajustement sur le nombre de boîtes vendues, la proportion de cas grave et celle de décès n'ont fait qu'augmenter pendant la durée de l'étude alors que celle des expositions et des expositions symptomatique restaient stable (58).

Interactions

Comme on l'a vu dans la pharmacocinétique, la colchicine est métabolisée dans le foie par le CYP3A4, qui est responsable du métabolisme de la moitié des médicaments. Les substances présentant un effet inducteur ou inhibiteur du CYP3A4 modifient le rythme du métabolisme de la colchicine et exposent alors le patient à un sous-dosage (si c'est un inducteur du CYP3A4), ou à un surdosage (si c'est un inhibiteur du CYP3A4). Actuellement, dans les RCP, la colchicine est contre-indiquée avec les macrolides et la pristinamycine et

déconseillée avec le vérapamil, les inhibiteurs de protéases boostés et les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (59) (61) (62) (63).

La P-glycoprotéine (P-gp) est une pompe d'efflux de la famille des transporteurs ABC et est codée par le gène MDR1. Cette protéine transmembranaire d'environ 170 kDa est présente principalement dans les cellules de l'intestin (où elle influence l'absorption du médicament) et dans les cellules hépatiques et rénales (où elle influence l'excrétion biliaire et urinaire). La colchicine fait partie des substrats transportés par la P-glycoprotéine, l'association avec des médicaments inhibiteurs de cette dernière est donc à surveiller (58) (64).

Tableau VI : Principales interactions de la ciclosporine

Type d'interaction	Médicaments concernés
Associations contre-indiquées	Macrolides (sauf la spiramycine) Pristinamycine
Associations déconseillées	Ciclosporine et tacrolimus Vérapamil Inhibiteurs de protéases boostés Antifongiques azolés
Précautions d'emploi	AVK Statines

6.3.3 Corticoïdes

Chez les patients présentant des contre-indications aux AINS ou à la colchicine, les corticoïdes par voie orale ou par voie injectable intra-articulaire peuvent être utilisés. Cette utilisation des corticoïdes se fait hors AMM et peut présenter des risques si le diagnostic de la goutte est erroné et notamment quand le patient souffre d'arthrite septique (65).

Les corticoïdes agissent directement sur plusieurs facteurs de transcriptions et notamment sur NF- κ B. Ils empêchent son activation via l'augmentation de l'expression de I κ B α , celui-ci est lié au NF- κ B et le maintient dans un état inactif. Les glucocorticoïdes inhibent également COX-2, E-selectin et le TNF-alpha qui sont eux aussi responsables de la production de molécules inflammatoires (66).

Ils ne doivent pas être utilisés de manière systématique au risque d'exposer le patient à un effet rebond à l'arrêt du traitement et à de nombreux effets indésirables comme l'augmentation du risque d'apparition de troubles métaboliques, d'ostéoporose ou d'infection (12) (65).

6.3.4 Inhibiteur de l'interleukine 1 β

Les inhibiteurs de l'interleukine 1 β (IL-1 β) sont une nouvelle classe de médicaments pouvant être utilisé dans le traitement symptomatique de la crise de goutte.

6.3.4.1 Canakinumab (Ilaris[®])

Le canakinumab est commercialisé sous le nom Ilaris[®] par le laboratoire Novartis. Son AMM a été étendue aux crises de goutte en 2013.

Indications

Le canakinumab est indiqué dans le traitement symptomatique des patients adultes présentant des crises fréquentes d'arthrite goutteuse (au moins trois crises au cours des 12 mois précédents) chez qui les AINS et la colchicine sont contre-indiqués, mal tolérés ou n'entraînent pas de réponse suffisante et pour qui des cures répétées de corticoïdes ne sont pas appropriées (67).

Posologie

La dose recommandée de canakinumab est une injection unique de 150 mg en sous-cutané dès le début de la crise. Un intervalle de douze semaines doit être respecté entre chaque nouvelle injection. L'injection doit être effectuée par un médecin spécialisé formé à l'utilisation de substance biologique. Si le patient ne répond pas à la première injection, il ne doit pas être traité à nouveau (68).

Mécanisme d'action

C'est un anticorps monoclonal humain dirigé contre l'IL-1 β . Il se lie avec l'IL-1 β et neutralise son activité en inhibant son interaction avec ses récepteurs et donc la synthèse de médiateurs inflammatoires (68).

Pharmacocinétique

Le pic de concentration sérique du canakinumab est obtenu au bout de sept jours après l'injection. La demi-vie du produit dans le corps est de 26 jours et sa biodisponibilité par voie sous-cutanée est de 66 % (68).

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus courants sont les réactions au site d'injection, les infections (des voies respiratoires, de l'oreille, la gastro-entérite, les infections urinaires), les douleurs musculaires et articulaires, les vertiges, la fatigue et la neutropénie (68).

Contre-indications

Le canakinumab est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients et en présence d'une infection sévère ou évolutive (68).

Interactions

L'expression des CYP450 peut être inhibée par les cytokines inflammatoires, comme l'IL-1 β . Le traitement par canakinumab pourrait alors restaurer leur expression. Les doses des médicaments à marge thérapeutique étroite métabolisés par le CYP450 devront alors être adaptées. Lors de l'instauration du traitement par canakinumab, les patients traités par ces mêmes médicaments devront bénéficier d'une surveillance thérapeutique des effets et concentrations et d'un ajustement des doses si nécessaire (68).

6.3.4.2 Anakinra (Kineret[®])

L'anakinra a parfois été utilisé hors AMM pour traiter certaines gouttes réfractaires dans des situations d'impasse thérapeutique (67).

Indications

L'anakinra est normalement indiqué dans : (69)

- Le traitement des symptômes de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate chez les adultes dont la réponse au méthotrexate n'est pas suffisante.
- Le traitement, dès 8 mois et 10 kg, des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS).

Mécanisme d'action

L'anakinra limite l'activité de l'IL-1 en inhibant de manière compétitive sa liaison avec le récepteur IL-1RI, ce qui limite la production de médiateurs inflammatoires (70).

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus courants sont les réactions au site d'injection, les céphalées, les infections graves ainsi que des neutropénies et des thrombopénies (70).

Contre-indications

L'anakinra est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Il ne doit pas être utilisé en cas d'insuffisance rénale sévère et si le patient souffre d'une neutropénie (70).

Interactions

Peu d'études ont été réalisées sur les interactions entre l'anakinra et d'autres médicaments et aucune interaction n'a été observée pendant les essais cliniques. L'inflammation

chronique et la concentration accrue de cytokines inflammatoires limitent la formation de CYP450. La concentration et les effets des médicaments à doses thérapeutiques étroites et substrats du CYP450 devront donc être surveillés et adaptés si besoin (70).

6.3.5 Ponction évacuatrice

La ponction évacuatrice peut être utilisée pour réduire rapidement la douleur liée à l'hyperpression intra-articulaire et également dans un but diagnostique. La ponction peut être couplée à une injection d'un dérivé cortisonique pour potentialiser son action et obtenir un soulagement en moins de 48 heures. C'est une approche qui reste intéressante dans les formes polyarticulaires et chez les personnes âgées en cas de contre-indication à la colchicine et aux AINS. Actuellement, aucun essai ne prouve son efficacité (57).

6.4 Traitement de fond

Le traitement de fond a pour objectif de réduire l'uricémie afin de limiter la survenue de nouvelles crises de goutte et de permettre aux cristaux pré-existants de se dissoudre. L'objectif d'uricémie à atteindre va être en général de 60 mg/L (soit 360 μ mol/L).

Il ne doit pas être débuté chez un patient présentant une hyperuricémie asymptomatique, au risque de l'exposer inutilement aux effets indésirables. Ce traitement ne peut être débuté tant que la crise de goutte n'a pas complètement disparu (54).

Il existe actuellement trois grandes familles de médicaments hypouricémiants : (45)

- les inhibiteurs de la synthèse de l'acide urique ;
- les uricosuriques ;
- les uricolytiques.

6.4.1 Inhibiteurs de la synthèse de l'acide urique

6.4.1.1 Allopurinol (Zyloric®)

L'allopurinol (ou 1H-Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ol (71)) est certainement la molécule la plus couramment utilisée dans le traitement de la goutte. Elle a été découverte par George Hitchings et Gertrude Elion dans les années 40 lors de leurs travaux sur la leucémie et le 6-Mercaptopurine. En effet, ce dernier était dégradé par la xanthine oxydase. Les chercheurs cherchaient un moyen d'augmenter les effets du 6-Mercaptopurine en inhibant sa dégradation. L'allopurinol a été un échec dans cette indication mais son efficacité dans le traitement de la crise de goutte a été remarquée. Il est autorisé à la commercialisation dans le traitement de la goutte par la FDA depuis 1966. Cette découverte et celle de cinq autres molécules leur a permis de recevoir le prix Nobel de médecine en 1988 (4) (5) (72).

En France, l'allopurinol est commercialisé sous forme de comprimés dosés à 100 mg, 200 mg ou 300 mg. Le princeps est le Zyloric[®], commercialisé aujourd'hui par GSK.

Indications

D'après son AMM, l'allopurinol est indiqué dans : (73)

- le traitement des hyperuricémies symptomatiques primitives ou secondaires (hémopathies, néphropathies, hyperuricémie iatrogène) ;
- 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 ;
- le traitement des hyperuricuries et hyperuraturies ;
- le traitement et la prévention de la lithiase urique ;
- la prévention des récurrences de lithiase calcique chez les patients hyperuricémiques ou hyperuricuriques, en complément des précautions diététiques habituelles, portant notamment sur les rations protidique et calcique.

Posologie

L'EULAR recommande une instauration progressive du traitement par allopurinol. En commençant à 100 mg/j avec une augmentation de 100 mg/j toutes les deux à quatre semaines jusqu'à atteindre l'uricémie voulue, généralement inférieure à 60 mg/dL (ou 360 mmol/L). Cette augmentation progressive de traitement permet d'éviter en partie la survenue de toxidermie grave. D'après les RCP, la posologie maximale peut atteindre 700 à 900 mg/j dans le traitement des cas sévères (54) (73).

L'allopurinol peut être utilisé chez l'insuffisant rénal, mais sa posologie devra être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine : (73)

Tableau VII : Dose maximale d'allopurinol recommandée en fonction de la clairance de la créatinine

Clairance de la créatinine	Dose maximale préconisée
Entre 80 et 100 mL/min	300 mg/j
Entre 40 et 80 mL/min	200 mg/j
Entre 20 et 40 mL/min	100 mg/j
Inférieure à 20 mL/min	100 mg/j

Mécanisme d'action

L'allopurinol est un isomère structural de l'hypoxanthine (l'un des substrats habituels de la xanthine oxydase). Il inhibe la production d'acide urique par l'inhibition de l'enzyme responsable de sa formation, la xanthine oxydase. L'allopurinol est une prodrogue, il n'a pas

d'action sur l'enzyme directement, il en est simplement un substrat. L'allopurinol est métabolisé par la xanthine oxydase en oxypurinol qui est un inhibiteur de l'enzyme. Au lieu d'avoir de l'acide urique, on obtient donc de la xanthine et de l'hypoxanthine qui sont bien plus solubles dans l'eau que l'acide urique et donc excrétés plus facilement par voie urinaire. L'action de l'allopurinol est donc double : d'un côté il entre en compétition avec les autres substrats de l'enzyme pour être transformé et de l'autre, une fois métabolisé, il inhibe directement la xanthine oxydase (71) (74).

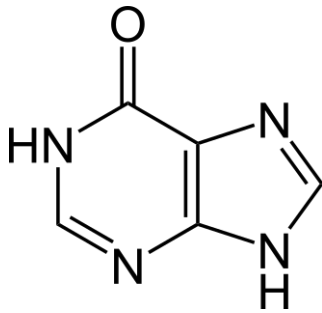


Figure 25 : Structure de l'hypoxanthine

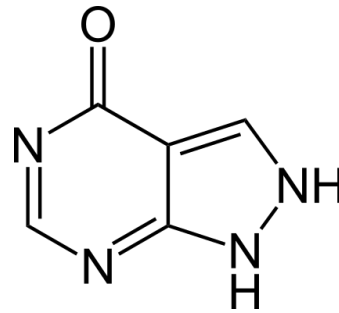


Figure 26 : Structure de l'allopurinol

Pharmacocinétique

L'allopurinol est absorbé de manière incomplète au niveau gastro-intestinal. Le pic plasmatique est atteint après environ 1,5 heures. La demi-vie de l'allopurinol est de une heure, celle de l'oxypurinol est de vingt heures. L'élimination de l'allopurinol se fait par voie rénale (73).

Contre-indications

L'allopurinol ne présente que deux contre-indications : en cas d'hypersensibilité à celui-ci (ou à l'un des excipients présents) et en cas d'allaitement (73).

Effets indésirables (73)

Les effets indésirables les plus courants sont des éruptions cutanées pouvant être prurigineuses, érythémateuses, papuleuses, vésiculeuses ou bulleuses. Ces éruptions doivent être surveillées afin de s'assurer qu'elles n'évoluent pas en syndrome de Stevens-Johnson, en syndrome de Lyell, en DRESS ou en réaction d'hypersensibilité généralisée.

Les effets indésirables les plus courants sont digestifs : épigastralgies, nausées, diarrhées, vomissements. Ces troubles peuvent, la plupart du temps, être évités en prenant le médicament après le repas et nécessitent rarement son arrêt.

De manière peu fréquente, le patient peut présenter une réaction d'hypersensibilité généralisée associant fièvre, atteinte de l'état général, éruption cutanée, polyadénopathie,

atteinte hépatique atteinte rénale, hyperéosinophilie, parfois fatale. L'allopurinol doit alors être arrêté immédiatement et définitivement.

De manière rare (fréquence comprise entre 0,01 et 0,1 %), l'administration d'allopurinol peut entraîner une toxidermie grave telle que le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de Lyell ou le DRESS. Ce risque est le plus élevé dans les deux premiers mois de traitement (73). Dans une lettre de février 2013, l'ANSM rappelle que l'allopurinol est la première cause de toxidermies bulleuses graves en Europe et l'un des premiers médicaments responsables des syndromes DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) (75). Une analyse rétrospective de 2008 à 2010 a montré une incidence élevée de ces toxidermies à un cas pour 2 000 nouveaux patients traités dont environ 60 % des cas auraient pu être évités.

Interactions (73)

Associations déconseillées :

- Avec la vidarabine, l'allopurinol inhibe partiellement le métabolisme de la vidarabine d'où un risque accru de troubles neurologiques ;
- Avec l'azathioprine et le mercaptopurine, l'allopurinol inhibe le métabolisme hépatique de ces deux molécules entraînant un risque de surdosage et notamment d'insuffisance médulaire.

Associations faisant l'objet de précautions d'emplois :

- Avec les anticoagulants oraux, l'allopurinol potentialise l'action des anticoagulants en diminuant son métabolisme hépatique. Il faut donc surveiller l'INR et le taux de prothrombine plus fréquemment pendant l'instauration du traitement et adapter les posologies si besoin ;
- Avec le chlorpropamide, l'allopurinol entre en compétition avec le chlorpropamide au niveau de la sécrétion tubulaire rénale d'où une augmentation parfois importante de la demi-vie du chlorpropamide et donc du risque de surdosage ;
- Avec la théophylline, l'allopurinol inhibe son métabolisme d'où un risque de surdosage. Il faut surveiller la clinique et contrôler la théophyllinémie jusqu'à deux à trois semaines après l'instauration de l'allopurinol et adapter la posologie si nécessaire.

Association à prendre en compte :

- Avec les pénicillines du groupe A, l'association de l'allopurinol et des pénicillines du groupe A augmente le risque de réactions cutanées.

6.4.1.2 Fébuxostat (Adénuric®)

Le fébuxostat (ou acide 2-(3-cyano-4-isobutoxy-phényl)-4-méthyl-1,3-thiazole-5-carboxylique) est un inhibiteur non purique de la xanthine oxydase (4). C'est un médicament encore relativement récent, dont l'AMM en France date du 21 avril 2008 (76).

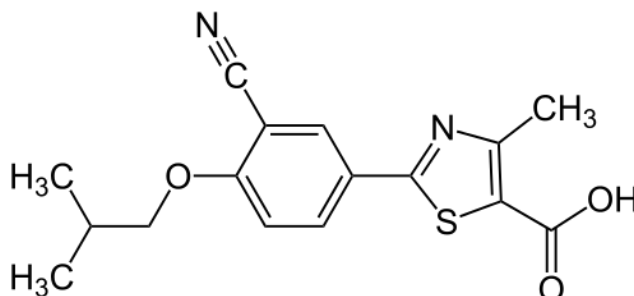


Figure 27 : Structure du fébuxostat

Il est commercialisé en France par le laboratoire italien Ménarini sous le nom : Adénuric®. C'est un comprimé existant en deux dosages, le 80 mg et le 120 mg.

Les études APEX, FACT et CONFIRMS ont toutes démontré la supériorité du fébuxostat par rapport à l'allopurinol pour atteindre les objectifs d'uricémie et s'y maintenir (77).

Indications

D'après son AMM, le fébuxostat est indiqué dans le traitement de l'hyperuricémie chronique dans les cas où un dépôt d'urate s'est déjà produit (incluant des antécédents ou bien la présence de tophi et/ou d'arthrite goutteuse) (77).

Posologie

La dose recommandée pour l'instauration du traitement est de 80 mg/j en une prise. L'uricémie s'équilibre au bout de deux à quatre semaines de traitement. Un dosage peut alors être réalisé. Si l'uricémie reste supérieure à la cible (inférieure à 6 mg/dL ou 357 µmol/L), la posologie peut être augmentée à 120 mg/j en une prise (77) (78).

Chez les insuffisants rénaux légers ou modérés (clairance de créatinine > 30 mL/min), aucune adaptation posologique n'est nécessaire. En revanche, il n'est pas recommandé de l'utiliser chez l'insuffisant rénal sévère car son efficacité et sa tolérance n'ont pas été totalement évaluées (77).

Le fébuxostat peut être administré chez l'insuffisant hépatique léger à la dose de 80 mg. Par contre, il n'est pas recommandé chez l'insuffisant hépatique modéré et sévère, par manque d'études sur le sujet (77).

Mécanisme d'action

Le fébuxostat est un inhibiteur sélectif non purique de la xanthine oxydase. Il se fixe au niveau du site actif de la xanthine oxydase, le cofacteur à molybdène. Il empêche donc la formation de l'acide urique et entraîne une augmentation des concentrations de xanthine et d'hypoxanthine, plus solubles (77).

Pharmacocinétique

Le fébuxostat est rapidement et presque totalement absorbé au niveau intestinal. Il est fortement lié aux protéines plasmatiques (environ 99,2 %). Il est métabolisé par le système enzymatique diphosphate glucuronosyltransférase (UDPGT) et par des cytochrome P450 (principalement les CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 et CYP2C9). L'élimination du fébuxostat et de ses métabolites se fait par voie urinaire et fécale (77).

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus couramment rapportés sont des troubles digestifs (diarrhées et nausées), des céphalées, des anomalies de la fonction hépatique, des œdèmes et des éruptions cutanées (77).

Contre-indications

La seule contre-indication du fébuxostat est la présence d'une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients l'accompagnant (77).

Interactions (77)

De la même manière que l'allopurinol, le fébuxostat inhibe le métabolisme hépatique de l'azathioprine et du mercaptopurine, entraînant un risque de surdosage et notamment d'insuffisance médulaire.

Le fébuxostat ne présente aucune interaction avec les anticoagulants oraux. De manière générale, les interactions sont moins nombreuses qu'avec l'allopurinol.

6.4.2 Uricosuriques

Ces médicaments ont pour objectif d'augmenter l'élimination rénale de l'acide urique. Au début du traitement, cette augmentation peut entraîner la formation de cristaux d'acide urique, voire de calculs dans les reins et les voies urinaires (45). Cette famille comportait auparavant deux représentants, la benzbromarone et le probénécide. Le premier s'est vu retiré son AMM en 2003. Le second n'est plus commercialisé en France depuis le 21 décembre mais une spécialité allemande similaire a été mise à disposition par le laboratoire (79).

6.4.2.1 Benzbromarone (Desuric®)

La benzbromarone est une molécule qui faisait partie des uricosuriques. Elle inhibe la réabsorption tubulaire des urates par le rein. Elle était commercialisée en France depuis 1976 par le laboratoire Sanofi (avec environ 10 000 patients traités par an) (80).

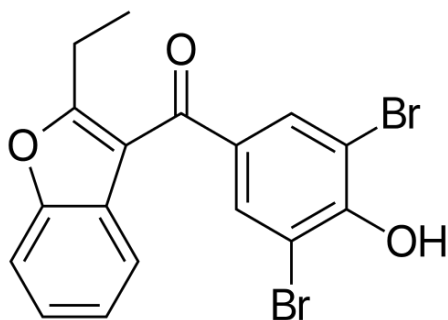


Figure 28 : Structure de la benzbromarone

La prise du médicament a entraîné de rares cas d'atteintes hépatiques cytolytiques graves d'évolution fatale ou nécessitant une transplantation d'urgence. Son autorisation de mise sur le marché a donc été retirée le 28 avril 2003 (80).

6.4.2.2 Probénécide (Benemide®)

Le probénécide (ou acide 4-((Dipropylamino)sulfonyl)benzoïque) est un uricosurique, il augmente l'élimination de l'acide urique en inhibant la réabsorption tubulaire de l'acide urique.

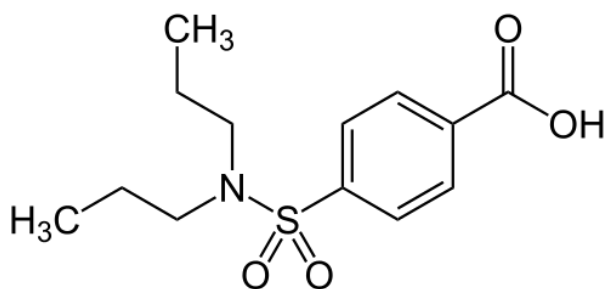


Figure : Structure du probénécide

En France, sa commercialisation est arrêtée par le laboratoire depuis le 21 décembre 2016. L'ANSM a mis à disposition une spécialité allemande, le Probenecid Biokanol 500 mg

6.4.3 Uricosuriques

Chez la majorité des mammifères, l'acide urique n'est pas le produit final de la dégradation des purines. Il est lui-même dégradé en allantoiné par une enzyme, l'uricase, beaucoup plus

soluble dans l'eau que l'acide urique. Aujourd'hui, les uricolytiques n'ont pas d'AMM pour le traitement de la goutte (45) (81) (82).

6.4.3.1 Rasburicase (Fasturtec®)

La rasburicase est une uricase recombinante produite par une souche génétiquement modifiée de *Saccharomyces cerevisiae* (81).

Indication

La rasburicase est indiquée dans le traitement et la prophylaxie de l'hyperuricémie aiguë, afin de prévenir l'insuffisance rénale aiguë. Elle est destinée aux 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 (81).

Posologie (81)

La rasburicase est utilisée juste avant ou pendant l'initiation de la chimiothérapie. La dose est de 0,20 mg/kg/j en une seule fois, sous forme de perfusion intraveineuse d'une trentaine de minutes après dilution dans 50 mL d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 %. La durée maximale de traitement est de sept jours.

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez l'enfant, les patients insuffisants rénaux et les insuffisants hépatiques.

Pharmacocinétique

Après la perfusion, l'équilibre est atteint en deux à trois jours et la demi-vie d'élimination est comprise entre 15,7 et 22,5 heures. La rasburicase est une protéine, elle est donc dégradée par hydrolyse peptidique (81).

Contre-indications

La rasburicase est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la rasburicase, ou à l'un des excipients, ou en cas de désordres métaboliques pouvant entraîner une anémie hémolytique (comme par exemple un déficit en G6PD). En effet, la conversion de l'acide urique en allantoïne par l'uricase est à l'origine d'une production de peroxyde d'oxygène ce qui augmente le risque de survenue d'une anémie hémolytique chez ces patients (81).

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont la fièvre, les céphalées et des troubles de type digestif comme les nausées, vomissements et diarrhées (81).

Jusqu'à 10 % des patients traités par rasburicase développent des anticorps circulant contre la rasburicase, ce qui rend les injections ultérieures délicates. Cela explique pourquoi la rasburicase continue d'avoir une indication aussi restreinte (83) (84).

Interactions

Il n'existe pas d'étude sur les interactions entre la rasburicase et d'autres médicaments mais étant donné qu'il s'agit d'une enzyme, il est peu probable qu'elle soit impliquée dans des interactions (81).

6.4.3.2 Péglicase (Krystexxa®)

Une nouvelle uricase, la péglicase, a obtenu l'AMM européenne en janvier 2013. C'est une enzyme chimérique d'uricase de porc et de babouin. C'est une uricase pégylée, développée pour essayer de limiter l'immunogénicité et obtenir une demi-vie supérieure à la rasburicase. Elle a été retirée du marché européen en juin 2016 à la demande du laboratoire. (85) (82)

6.5 Traitements adjuvants

Certains traitements utilisés pour traiter l'hypertension artérielle, une comorbidité fréquente de l'hyperuricémie et de la goutte, se sont révélés avoir une action hypouricémiant (20). Le losartan, contrairement aux autres molécules de la classe des ARAll, ne présente pas d'action hyperuricémiant, il a même l'effet tout inverse. Les études actuelles semblent indiquer que le losartan est capable d'inhiber directement URAT1 et donc la réabsorption tubulaire de l'acide urique (41). Les inhibiteurs calciques augmenteraient le débit de filtration glomérulaire et donc la clairance de filtration de l'acide urique. L'étude de H. K. Choi *et al.*, menée de 2000 à 2007, sur 24 768 patients atteints de goutte et 50 000 témoins, a montré une réduction du risque de goutte de 21 % pour l'amlodipine et de 13 % pour la nifédipine (20) (41).

Le fénofibrate, un hypolipédiant, a également un effet hypouricémiant. Le métabolite principal, l'acide fénofibrique, augmente l'excrétion rénale de l'acide urique par inhibition de URAT1. Une étude japonaise, menée sur quarante patients traités par une dose quotidienne de 300 mg de fénofibrate pendant douze semaines, a mesuré une diminution de l'uricémie de 36 % en moyenne ainsi qu'une augmentation de l'excrétion de l'acide urique de 62 %.

Certaines statines, l'atorvastatine (à 40 mg/j) et la rosuvastatine (à 10 mg/j) font diminuer l'uricémie de manière significative. Les mécanismes par lesquels ces deux molécules agissent sur l'uricémie ne sont aujourd'hui pas connus (20).

6.6 Prise en charge non médicamenteuse

6.6.1 Mesures hygiéno-diététiques

Comme on l'a vu précédemment, l'acide urique est le produit final du métabolisme des purines. Ces purines sont issues à la fois de la synthèse endogène et de l'alimentation. Même si les purines alimentaires ne représentent qu'un tiers des purines retrouvées dans le corps, le contrôle de celles-ci permet tout de même d'obtenir une réduction de l'uricémie pour atteindre des niveaux pratiquement normaux. C'est pourquoi la modification du régime alimentaire fait partie des premières mesures instaurées avant le traitement médicamenteux. De plus, un régime alimentaire adapté permet également de limiter la survenue des comorbidités de la goutte comme les maladies cardio-vasculaires (42).

Aliments augmentant l'uricémie

Les viandes les plus riches en purines doivent être proscrite, c'est le cas des abats, du gibier, de la charcuterie. La viande rouge (bœuf, cheval, mouton, agneau) n'est pas à éliminer complètement du régime alimentaire car elle reste une très bonne source fer. Les portions ne doivent pas dépasser 150 g/j (42).

En plus des viandes, les fruits de mer, de même que certains poissons (comme les sardines, les anchois, les maquereaux, les harengs, le haddock et le cabillaud) sont également très riches en purines (42).

L'alcool est connu depuis le V^{ème} siècle comme pouvant déclencher la survenus des crises de goutte. L'ingestion d'alcool entraîne une déshydratation et une acidose lactique temporaire favorisant la précipitation des cristaux d'urate de sodium. En outre, l'acide lactique a une action anti-uricosurique en augmentant la réabsorption tubulaire de l'acide urique et en diminuant l'excrétion rénale de l'acide urique via son action sur URAT1. L'ingestion chronique d'alcool entraîne une augmentation de la transformation de l'acétate en acétylCoA. Cette transformation nécessite de l'ATP que l'organisme cherche à re-former en augmentant la synthèse des purines et donc la production de l'acide urique. Les patients doivent donc limiter leur consommation d'alcool et supprimer celle des alcools forts et de bière. Celle-ci est à proscrire car même si sa teneur en alcool reste faible, des études ont montré qu'elle contenait des quantités très importante de guanosine facilement absorbable par le corps. La consommation de vin n'entraîne pas d'élévation de l'uricémie très importante, très certainement grâce aux polyphénols et anti-oxydants qu'il contient qui contrebalancent l'augmentation de l'uricémie liée à l'alcool et au stress oxydatif (42).

Le fructose est un sucre dont la consommation mondiale n'a cessé d'augmenter ces dernières décennies. Son utilisation par l'industrie agro-alimentaire n'a fait que s'accroître car il est moins onéreux que le sucre de table et son pouvoir sucrant est plus élevé. Le métabolisme du fructose consomme plus de molécules d'ATP que celui des autres sucres. Le fructose est d'abord métabolisé en fructose-1-P dans le foie par la fructokinase en consommant une molécule d'ATP. Le fructose-1-P est ensuite pris en charge par l'aldolase B qui le transforme en dihydroxyacétone phosphate (ou glycérone phosphate) et en D-glyceraldéhyde. Cette seconde réaction a lieu beaucoup plus lentement que la première, en cas d'apport important de fructose, on a donc une accumulation de fructose-1-P dans les cellules hépatiques et une déplétion de l'ATP et des phosphates. La diminution de la quantité d'ATP dans les cellules entraîne une stimulation accrue de l'AMP désaminase qui entraîne à terme une augmentation de la synthèse des purines et donc une augmentation de la synthèse d'acide urique (42). De plus, le fructose est capable d'induire une insulino-résistance et une augmentation de l'insulinémie qui ont une action directe sur le rein en réduisant l'excrétion de l'acide urique (27).

Les régimes riches en graisses saturées sont associés de manière plus forte à une augmentation de l'uricémie chez les patients. Les raisons de cette association ne sont pas encore véritablement connues, mais plusieurs études ont montré que le remplacement des acides gras saturés par des acides gras mono ou polyinsaturés dans l'alimentation entraînait une réduction de l'uricémie (42).

Aliments réduisant l'uricémie

La consommation de fruits et légumes est associée à une réduction de l'uricémie ainsi qu'à une réduction de l'incidence des maladies métaboliques. L'effet de la consommation de fruits et légumes sur l'uricémie s'explique par leur haute teneur en polyphénols (dont font partie les flavonoïdes, les coumarines et les anthocyanes), en vitamines et en fibres. Les flavonoïdes agissent directement sur la synthèse de l'acide urique en inhibant l'activité de la XO. Ils ont également la capacité de neutraliser les EROs, responsables de stress oxydatif. Les fibres quant à elles, inhibent l'absorption intestinale des ARN d'origine alimentaire (42). Les régimes riches en fruits et légumes ont tendance à augmenter le pH alcalin des urines facilitant d'autant plus l'excrétion de l'acide urique et prévenant l'apparition de lithiase urique (42) (86).

Les produits laitiers, que ce soit le lait, les yaourts ou le fromage ont tous une action positive sur l'uricémie. Cette action est très certainement due à leur forte teneur en protéines qui augmente l'excrétion urinaire de l'acide urique. Les protéines augmentent l'excrétion des

acides aminés qui sont ensuite activement réabsorbés au niveau des tubules rénaux, cette réabsorption entre en compétition avec celle de l'acide urique (42).

La vitamine C (ou acide ascorbique) est un anti-oxydant bien connu dont la consommation a été associée à une réduction du risque cardiovasculaire, de l'hyperuricémie et de la goutte. La vitamine C agit au niveau du rein en augmentant l'excrétion urinaire de l'acide urique via l'inhibition de URAT1 et en augmentant le débit de filtration glomérulaire (42).

Le café est capable de réduire l'uricémie, tout d'abord car il est riche en anti-oxydants comme l'acide chlorogénique qui augmente la sensibilité à l'insuline et donc l'excrétion rénale de l'acide urique. De plus, il contient de la caféine, une méthylxanthine qui est un inhibiteur compétitif de la xanthine oxydase (15) (42).

La consommation de graines et de noix a été systématiquement associée à une réduction de l'uricémie chez les patients (42). Une étude, menée au Pakistan par H. Jamshed *et al.* sur 150 patients, a permis de constater qu'une supplémentation de 10 g par jour était responsable d'une diminution significative de l'uricémie. Après douze semaines, la réduction moyenne de l'uricémie était de 16 %, sans que les mécanismes de celle-ci ne soient connus (87).

Tableau VIII : Aliments à éviter dans la goutte

À éviter
Abats
Gibier
Charcuterie
Fruits de mer
Sardines, anchois, maquereaux, harengs, haddocks, cabillauds
Bière
Alcool fort
Soda

Tableau IX : Aliments à réduire dans la goutte

À réduire
Viande rouge
Vin

Tableau X : Aliments à privilégier dans la goutte

À privilégier
Viande blanche
Œufs
Produits laitiers
Fruits et légumes
Fruits à coques
Eau

Exercice physique

L'exercice physique n'a pas d'impact direct sur l'uricémie des patients. Cependant, la goutte est fréquemment associée à d'autres pathologies, comme l'hypertension artérielle, l'obésité ou encore les dyslipidémies, qui sont améliorées par la pratique d'une activité physique suffisante. La réduction du poids des personnes souffrant d'obésité ou de surpoids entraîne d'une part une diminution notable de l'uricémie et d'autre part une diminution du stress sur les articulations prévenant la destruction de celle-ci et l'apparition de nouvelles crises de goutte (65).

6.6.2 Immobilisation et glaçage

En plus du traitement médicamenteux de la crise, il est recommandé d'immobiliser le plus possible l'articulation touchée et de limiter les frottements sur celle-ci, notamment au moyen d'un arceau de lit. Le glaçage de l'articulation dix à quinze minutes trois fois par jour permet de réduire la durée de la crise de goutte (57).

6.6.3 Phytothérapie

Il n'existe aujourd'hui que peu d'études sur l'efficacité de la phytothérapie dans le traitement de la goutte. Les plantes utilisées traditionnellement peuvent être divisées en deux groupes. Celles qui ont une action dépurative favorisant donc l'élimination de l'acide urique par le rein et celles qui ont une action anti-inflammatoire.

Bouleau pubescent (*Betula pubescens*) (88)

Le bouleau pubescent est un arbre de taille variable de la famille des Betulacées. Il est retrouvé dans toute l'Europe.

Les feuilles du bouleau contiennent jusque 3% de flavonoïdes (comme l'hypéroside, l'avicularine, le myricétine-3-O-galactoside, le quercétine-3-O-glucuronide), divers polyphénols dérivés de l'acide gallique et de l'acide phénolique. De l'acide ascorbique, des huiles essentielles et des sels de potassium ont également été retrouvés.

Les flavonoïdes retrouvés dans la feuille présentent une action diurétique et favorisent l'élimination des chlorures, de l'urée et de l'acide urique par le rein. Les feuilles de bouleau sont indiquées dans les affections gouteuses et rhumatismales en raison de leurs propriétés dépuratives et diurétiques. Elles sont riches en vitamine C ce qui permet de limiter le risque de lithiase urinaires et rénales.

Cassis (*Ribes nigrum*) (88) (89)

Le cassis, parfois appelé cassisier, est un arbuste de la famille des Grossulariacées. Il est originaire du nord de l'Europe et de l'Asie.

Les feuilles de cassis contiennent des flavonoïdes, principalement des dérivés du kaempférol et du quercétol, des tanins et des précurseurs des tanins (sous forme d'oligomères proanthocyanidique comme la prodelphinidine), de la vitamine C et des huiles essentielles.

Les extraits de feuilles de cassis présentent des propriétés anti-inflammatoire, antalgique et diurétique dans plusieurs études *in vivo*. Elles sont utilisées de manière traditionnelle dans les rhumatismes chroniques, l'arthrose, l'arthrite, la goutte et parfois même les diarrhées.

Céleri (*Apium graveolens*) (88)

Le céleri est une plante herbacée bisannuelle de la famille des Apiacées. Elle est endémique en Europe, de l'Asie occidentale à l'Inde ainsi qu'en Afrique du Nord et en Afrique du Sud.

Les graines de céleri contiennent de 2 à 3% d'huiles essentielles (principalement du limonène et du sélénène), des prénylcoumarines, des furocoumarines et des flavonoïdes.

A. graveolens est connu pour ses propriétés anti-inflammatoire et antalgique dues aux huiles essentielles. Les graines présentent une activité diurétique qui aide le rein à éliminer l'acide urique. Une récente étude a retrouvé, *in vitro*, une action inhibitrice de la xanthine oxydase (90).

Les graines de céleri sont à proscrire chez les patients atteints d'inflammation rénale car l'huile essentielle de céleri est susceptible de l'aggraver par irritation de l'épithélium. Les graines de céleri contiennent des quantités plus ou moins importantes de furocoumarines qui, sous l'action des UV-A, peuvent entraîner des photodermatoses. Il convient donc de limiter l'exposition de la peau au soleil en cas de consommation.

Chiendent (*Elymus repens*) (88) (91)

Le chiendent est une plante herbacée de la famille des Poacées. Elle se retrouve de manière très répandue dans l'hémisphère nord où elle est considérée comme une mauvaise herbe.

Le rhizome contient environ 40 % de polysaccharides (mucilages, fructanes), des polyols (mannitol et inositol), des acides gras libres et des huiles essentielles en très faible quantité. Les polysaccharides sont responsables de l'action diurétique et dépurative qui vont faciliter l'élimination de l'eau par action osmotique.

Le rhizome est utilisé comme diurétique dans les inflammations des voies urinaires et pour traiter les calculs rénaux et urinaires. En médecine traditionnelle, il est également utilisé pour traiter la goutte, les rhumatismes chroniques et les maladies dermatologiques chroniques.

Grande ortie (*Urtica dioïca*) (88) (88) (92)

Les feuilles d'orties contiennent des flavonoïdes (quercétol, kaempférol, isorhamnétol). Elles contiennent presque 20 % d'éléments minéraux comme le calcium, le potassium et les silicates. Les poils urticants présentent des traces d'acétylcholine, d'histamine, de choline, d'acide formique et d'acide acétique.

Elle est utilisée traditionnellement en application locale pour stopper les hémorragies ainsi que dans le traitement complémentaire des troubles rhumatismaux. En effet, B. Obertreis *et al.* et Th. Teucher *et al.* ont mis en évidence, *in vitro*, une action inhibitrice de la synthèse des leucotriènes et une réduction de la synthèse des cytokines pro-inflammatoires. L'effet diurétique donne principalement lieu à une élimination de chlorure et d'urée en plus de l'eau, le volume urinaire augmente d'environ 10%, l'effet diurétique est donc assez limité mais l'ortie à l'avantage d'être globalement bien toléré par les patients à l'exception de quelques diarrhées.

Pissenlit (*Taraxacum officinale*) (88) (93)

Le pissenlit est une plante herbacée de la famille des Astéracées. Originaire d'Europe et d'Asie, on le retrouve aujourd'hui dans toute l'Amérique, en Afrique du Sud et en Océanie.

Les feuilles et les racines contiennent des sesquiterpènes, des stérols, des acides phénoliques, de l'inuline (entre 2% au printemps et 40% en automne) et une teneur élevée en potassium (4,5% dans la plante et 2,45% dans la racine)

Ces composés sont responsables des propriétés dépurative et diurétique, de l'action cholérétique. Les feuilles et les racines de pissenlit sont donc traditionnellement indiquées dans le traitement des troubles digestifs et de l'inappétence, des troubles hépato-biliaires et de l'insuffisance hépatique, dans la prévention des calculs biliaires et dans les rhumatismes (comme la goutte et l'arthrose).

6.6.4 Aromathérapie

De nombreuses huiles essentielles peuvent être utilisées pour réduire l'inflammation de l'articulation et favoriser l'élimination de l'acide urique par le rein. Voici un exemple de préparation pouvant être utilisé pour traiter la crise de goutte et limiter la survenue de nouvelles crises (94).

Pendant la crise, on pourra masser l'articulation touchée avec trois gouttes, trois fois par jour jusqu'à la fin de la crise avec une lotion à base de : (94)

- Huile essentielle de katafray 5 mL
- Huile essentielle de menthe poivrée 2 mL
- Huile essentielle de eucalyptus citronné 8 mL
- Huile essentielle de gingembre 2 mL
- Huile essentielle de copahu 3 mL
- Huile végétale d'arnica 10 mL

En traitement de fond, pour limiter la survenue de nouvelles crises, on pourra prendre une cuillère à café dans une tasse d'eau chaude après le repas pendant un mois du mélange suivant : (94)

- Huile essentielle d'hélicryse 50 mL
- Huile essentielle de laurier noble 50 mL
- Huile essentielle de genévrier commun 50 mL
- Huile essentielle de lédon du Groenland 50 mL

Huile essentielle de katafray (94) (95)

Elle est produite à partir de l'écorce du Katafray (*Cedrelopsis grevei*). C'est un arbuste endémique de Madagascar faisant partie de la famille des Rutacées.

L'huile essentielle obtenue contient des sesquiterpènes et notamment de l'ishwarane (30%) et de l' α -copaène (6%). Elle présente des propriétés antalgique, anti-inflammatoire (rhumatismale et dermatologique), tonique et stimulante.

Elle est indiquée en cas de :

- affections rhumatismales telle l'arthrite, les lombalgies ;
- affections dermatologiques comme l'eczéma, les dermatites ;
- fatigue et épuisement ;
- douleurs diverses (migraines, maux de gorges).

Huile essentielle de menthe poivrée (94) (95)

Elle est produite à partir des sommités fleuries de la menthe poivrée (*Mentha piperita*). C'est une plante herbacée présente en Europe, en Amérique du Nord, en Australie et faisant partie de la famille des Lamiacées.

L'huile essentielle obtenue contient des alcools comme le menthol (45%) et le pipéritol et des cétones comme la menthone (30%). Elle présente des propriétés antalgique et anesthésiante, anti-inflammatoire, tonique et stimulante.

Elle est indiquée en cas de :

- troubles hépato-digestifs comme la dyspepsie, les nausées, les vomissements, le mal des transports, les flatulences ;
- affections dermatologiques (eczéma et urticaire) ;
- fatigue physique et nerveuse ;
- infections ORL tel les rhinites, les sinusites, les otites, les laryngites ;
- douleurs diverses comme les céphalées, les migraines, névralgies, tendinites.

Huile essentielle d'eucalyptus citronné (94) (95)

Elle est produite à partir des feuilles de l'eucalyptus citronné (*Eucalyptus citriodora*). C'est un arbre originaire d'Australie faisant partie de la famille des Myrtacées.

L'huile essentielle obtenue contient des aldéhydes, principalement le citronnellal (80%) et des monoterpénols sous forme de citronnellol (15%) et de linalol. Elle présente des propriétés anti-inflammatoire puissante, antalgique et apaisante cutanée.

Elle est indiquée en cas de :

- affections inflammatoire telle l'arthrite, les tendinites, les cystites, les vaginites, les otites, les sinusites ;
- piqûre de moustiques, démangeaisons, irritations cutanées.

Huile essentielle de gingembre (94) (95)

Elle est produite à partir du rhizome du gingembre (*Zingiber officinale*). C'est une plante herbacée d'Asie faisant partie de la famille des Zingibéracées.

L'huile essentielle obtenue contient notamment des sesquiterpènes et notamment du zinbibérène (30%), de l'acurcumène (8%), des bisabolènes (7%). Elle présente des propriétés toniques digestives, stomachiques et carminatives ainsi qu'antalgique et anti-inflammatoire.

Elle est indiquée en cas de :

- troubles digestifs tels l'aérophagie, les flatulences, l'inappétence, la dyspepsie et la constipation ;
- mal des transports ;
- rhumatismes (arthrite et arthrose).

Huile essentielle de copahu (94) (95)

Elle est produite à partir de la résine du copaïer (*Copaifera officinalis*). C'est un arbre d'Amérique du Sud faisant partie de la famille des Césalpiniacées.

L'huile essentielle obtenue contient jusque 90% de sesquiterpènes comme le β -caryophyllène (50%), l' α -copaène (15%), α -bergamotène. Elle présente des propriétés anti-inflammatoire puissante, antalgique et cicatrisante.

Elle est indiquée en cas de :

- pathologies inflammatoires (tendinite, bronchite, arthrite, dermite) ;
- douleurs articulaires et musculaires, entorses, arthrose, courbatures, crampes ;
- plaies et petites blessures, cors, durillons ;

Huile végétale d'arnica (94)

Cette huile végétale est obtenue en faisant macérer quelques semaines des fleurs d'arnica dans une huile végétale neutre.

L'arnica (*Arnica montana*) est une plante herbacée de la famille des Asteracées. Sa fleur est traditionnellement utilisée dans le traitement des petits traumatismes, des hématomes, des inflammations et des douleurs musculaires.

Huile essentielle d'hélicryse (94) (95)

Elle est produite à partir des sommités fleuries de l'hélicryse ou immortelle italienne (*Helichrysum italicum*). C'est un arbuste endémique du pourtour méditerranéen faisant partie de la famille des Astéracées.

L'huile essentielle obtenue contient des esters comme l'acétate de néryle (75%), des diones (12%) et des sesquiterpènes tel le curcumène (10%). Elle présente des propriétés anticoagulante, fluidifiante sanguine, cicatrisante, anti-inflammatoire et anti-spasmodique.

Elle est indiquée en cas de :

- contusions, hématomes, œdèmes, bosses ;
- affections circulatoires comme les varicosités, la couperose, le syndrome de Raynaud ;
- affections inflammatoires (phlébite, coronarite, artérite, arthrite) ;
- bronchite, rhinite.

Huile essentielle de laurier noble (94) (95)

Elle est produite à partir des feuilles du laurier noble ou laurier sauce (*Laurus nobilis*). C'est un arbuste d'origine méditerranéenne de la famille des Lauracées.

L'huile essentielle obtenue contient une quantité importante d'eucalyptol (aussi appelé 1,8-cinéole) (40%), des monoterpénols comme le linalol (15%), le α -terpinéol (5%) ou encore le

géraniol. Elle présente des propriétés antibactérienne et antivirale, anti-spasmodique, mucolytique et expectorante, antalgique et stimulante cérébrale.

Elle est indiquée en cas de :

- infections cutanées (abcès, acnés, furoncle, escarre) ;
- infections respiratoires telle la bronchite, la sinusite, la grippe ;
- infections et douleurs dentaires comme les aphtes, gingivites et stomatites ;
- affections digestives (colite, flatulence, dyspepsie,) ;
- affections rhumatismales comme l'arthrite ;
- fatigue intellectuelle, anxiété.

Huile essentielle de genévrier commun (94) (95)

Elle est produite à partir des baies du genévrier (*Juniperus communis*). C'est un arbuste qui se retrouve dans la partie nord de l'Amérique du Nord, en Europe et en Sibérie et qui appartient à la famille des Cupressacées.

L'huile essentielle obtenue contient à plus de 90% des monoterpènes sous forme d' α -pinène (40%), de β -pinène, de limonène et de sabinène (15%). Elle présente des propriétés anti-lithiasique et diurétique, tonique digestif et stimulante pancréatique ainsi que antalgique et anti-inflammatoire.

Elle est indiquée en cas de :

- insuffisance hépato-pancréatique, digestion difficile ;
- lithiase biliaire et calculs rénaux ;
- arthrite et goutte.

Huile essentielle de lédon du Groenland (94) (95)

Elle est produite à partir des parties aériennes du lédon du Groenland ou thé du Labrador (*Ledum groenlandicum*). C'est un arbrisseau présent uniquement dans les toundras et forêts d'Amérique du Nord et qui fait partie de la famille des Ericacées.

L'huile essentielle obtenue contient des monoterpènes (α -pinène et β -pinène, sabinène), des sesquiterpènes (α -sélinène, sélinadiène) et des cétones. Elle présente des propriétés drainante hépatique, stimulante digestive, carminative et stomachique.

Elle est indiquée en cas de :

- affections hépatiques (hépatites virales, insuffisance hépatique, cirrhose) ;
- affections rénales et urinaires (néphrite microbienne, congestion et adénome prostatique).

6.6.5 Homéopathie

Avant d'instaurer un traitement homéopathique pour soulager le patient atteint de goutte, il est recommandé de commencer par un draineur du foie et du rein comme *Taraxacum* ou *Berberis vulgaris* en teinture mère. (96) (97)

Pendant la crise, plusieurs souches peuvent être utilisées pour réduire l'inflammation de l'articulation. Prendre 5 granules à prendre toutes les heures jusqu'à amélioration : (96) (97)

- *Bryonia alba* 7CH si l'articulation est gonflée, rouge, chaude. La douleur est lancinante et aggravée par le moindre mouvement, améliorée par le repos et par les applications froides et la pression forte.
- *Belladonna* 7CH si l'articulation est rouge, chaude et brillante. La douleur est aggravée par les mouvements, les secousses, la lumière et le bruit et la douleur est pulsatile.
- *Colchicum* 4 CH en cas d'inflammation du gros orteil et d'une forte douleur aggravée au toucher et par le mouvement.
- *Ledum palustre* 7 CH en cas de douleurs aiguës des orteils, aggravées par la nuit, par la chaleur et améliorées par l'application d'eau froide.

Si les crises se répètent, un traitement de fond de plusieurs mois est nécessaire : (96) (97)

- *Ledum palustre* 7 CH en cas de douleurs aiguës des orteils, aggravées par la nuit, par la chaleur et améliorées par l'application d'eau froide.
- *Uricum acidum* 15 CH pour limiter la formation d'acide urique.
- *Lycopodium clavatum* 7 CH pour aider à l'élimination de l'acide urique.
- *Berberis vulgaris* 4 CH pour aider au drainage du foie et des reins.

Berberis vulgaris

Il est préparé à partir de l'épine-vinette ou vinettier (*Berberis vulgaris*), riche en berbérine. C'est un arbuste de la famille des Berbéridacées.

Elle est indiquée en cas de : (96) (97)

- colique néphrétique si les douleurs sont vives, irradiantes, en étoile et situées surtout au niveau du rein gauche tandis que les urines sont rares ;
- crise de foie pour le drainer après un excès alimentaire ;
- eczéma localisé surtout au niveau des mains et de l'anus présentant une guérison par le centre et laissant après son passage une zone circulaire pigmentée et dont les démangeaisons sont aggravées en cas de grattage ;
- lithiase et goutte, en teinture mère pour drainer le foie et les reins et en granules pour les douleurs articulaires.

Taraxacum

Il est préparé à partir de la racine du pissenlit.

Il est indiqué en cas de : (96) (97)

- la teinture mère est utilisée pour ses propriétés diurétique et purifiante du foie ;
- troubles hépatiques avec ballonnements, sensation de malaise et constipation. Goût amer dans la bouche, ictère, mal de tête d'origine bilieuse pour les granules.

Bryonia alba

Il est préparé à partir de la racine de bryone blanche (*Bryonia alba*). C'est une plante herbacée grimpante de la famille des Cucurbitacées et qui est originaire d'Eurasie.

Il est indiqué en cas de : (96) (97)

- crise de goutte aiguë quand l'articulation est chaude et rouge alors que le sujet à froid, que la sensibilité est très importante au toucher et que la douleur est aggravée par le froid, le toucher et le mouvement ;
- diarrhées avec sensation de froid au niveau de l'abdomen et coliques violentes.

Belladonna

Il est préparé à partir de la plante entière de la belladone (*Atropa belladonna*). C'est une plante herbacée de la famille des Solanacées.

Il est indiqué en cas de : (96) (97)

- fièvre brutale et intense, supérieure à 39°C avec rougeur du visage et transpiration profuse ;
- inflammation de la peau de type panaris, abcès ou furoncles si la peau est rouge, chaude et la douleur de type pulsatile ;
- bouffées de chaleur liées à la ménopause avec sueurs du visage et battement dans les carotides ;
- troubles oculaires avec congestion oculaire, photophobie, mydriase, dilatation des pupilles ;
- et de manière générale, dans toutes les inflammations avec rougeur, chaleur et douleur pulsatile.

Colchicum autumnale

Il est préparé à partir du colchique d'automne (*Colchicum autumnale*). C'est une plante herbacée de la famille des Colchicacées.

Il est indiqué en cas de : (96) (97)

- crise de goutte aiguë quand l'articulation est chaude et rouge alors que le sujet à froid, que la sensibilité est très importante au toucher et que la douleur est aggravée par le froid, le toucher et le mouvement ;
- diarrhées avec sensation de froid au niveau de l'abdomen et coliques violentes.

Ledum Palustre

Il est préparé à partir du lédon des marais (*Rhododendron tomentosum*). C'est une plante herbacée de la famille des Ericacées.

Il est indiqué en cas de : (96) (97)

- traumatisme soulagé par la glace qui touche l'œil ou qui est causé par un objet piquant ou tranchant ;
- piqûre d'insecte avec œdème soulagé par l'application de glace ;
- rhumatisme qui remonte de bas en haut en touchant d'abord le pied et qui est amélioré par l'application de froid. Les articulations sont pâles et enflées notamment le genou, le gros orteil, la plante des pieds et les chevilles.

Lycopodium

Préparé à partir des spores du lycopode en massue (*Lycopodium clavatum*). C'est une plante herbacée de la famille des Lycopodiacees.

Il est notamment indiqué en cas de : (96) (97)

- troubles hépato-digestifs avec ballonnements, visage rouge après le repas et somnolence, brûlures de l'œsophage, troubles du métabolisme de l'acide urique, de l'urée ou du cholestérol ;
- de troubles cutanées comme l'eczéma du nourrisson, l'urticaire chronique.

Partie 2 : Enquête à l'officine auprès des patients atteints de goutte

1 Présentation de l'enquête

1.1 Contexte et objectif de l'enquête

Dans un contexte international de recrudescence de la goutte, la prise en charge du patient goutteux par le pharmacien d'officine est importante au niveau de la délivrance, du suivi du traitement et des conseils associés.

Cette enquête a pour objectif de rendre compte des connaissances des patients sur la goutte, de relancer le dialogue sur les mesures pouvant être prises en dehors des traitements médicamenteux classiques mais aussi de voir quel type de population est touché ainsi que l'observance du traitement.

1.2 Méthode utilisée

L'étude est transversale et monocentrique. Elle a été réalisée dans six pharmacies dont une en milieu rural, deux en milieu semi-rural et trois en milieu urbain :

- Pharmacie Banvoie à Chaligny ;
- Pharmacie des Arcades à Liverdun ;
- Pharmacie de la Craffe à Nancy ;
- Pharmacie Gambetta à Nancy ;
- Pharmacie de l'Université à Pont-à-Mousson ;
- Pharmacie Carnot à Saint-Max.

Le questionnaire a été remis aux patients présentant soit un traitement de fond de la goutte, soit un traitement de crise de la goutte. Dans la pharmacie Banvoie de Chaligny, un entretien d'une quinzaine de minute a été proposé aux patients intéressés, durant lequel le remplissage du questionnaire a eu lieu suivi d'une discussion sur la maladie et son traitement.

1.3 Limites de l'enquête

Les réponses à l'enquête sont basées sur le volontariat, le profil des personnes interrogées a pu être différent de celui des personnes ayant refusé de répondre.

Certains questionnaires ont été remplis par les patients à leur domicile. Ce remplissage sans supervision a donné lieu à un plus grand nombre d'erreurs dans la compréhension des questions et des réponses attendues.

Certaines questions ont posé des problèmes récurrents, notamment celle demandant l'âge de la première crise de goutte ainsi que celles concernant la date d'instauration du traitement de fond et la date de la dernière crise de goutte. Ces questions sont également les plus touchées par le biais de mémoire.

2 Résultats de l'enquête

2.1 Population étudiée

La population ayant répondu à l'étude est composée de 68 personnes, 53 hommes (soit 78 %) et 15 femmes (soit 22 %). Cela donne un sex-ratio de 3,53 soit un peu plus de trois hommes touchés pour une femme, ce qui reste proche des valeurs épidémiologiques.

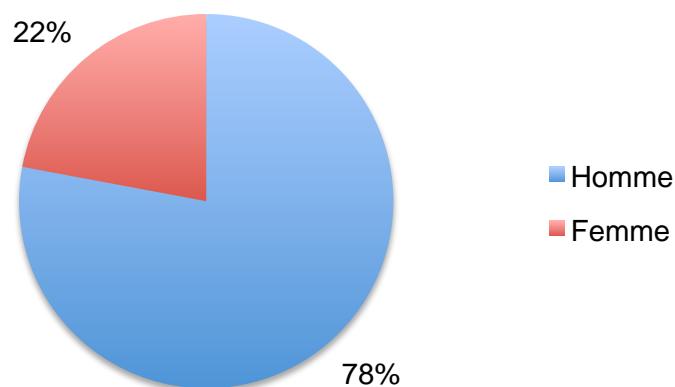


Figure 29 : Répartition des patients par sexe

La tranche d'âge la plus représentée est celle des plus de 65 ans (ils constituent 66 % des personnes interrogées). Les 55-64 ans comptent pour 22 % de l'échantillon. Les 12 % restant se partagent presque équitablement entre les 45-54 ans et les 35-44 ans. Les

tranches d'âges des 0-24 ans et des 25-34 ans ne sont pas représentées. Dans l'échantillon, la proportion de sujets âgés touchés par la goutte est plus importante que celle des sujets jeunes. Ceci est concordant avec les données épidémiologies actuelles.

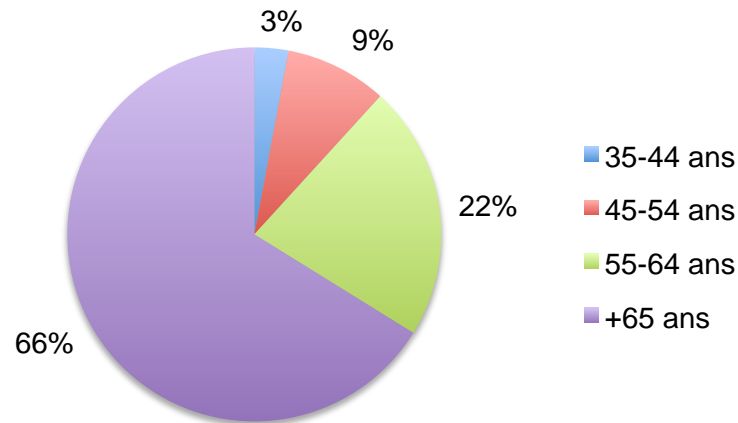


Figure 30 : Répartition des patients par classe d'âge

Les trois quarts (74 %) des personnes interrogées sont retraitées, 25 % sont des actifs et une seule personne s'est déclarée en inaptitude.

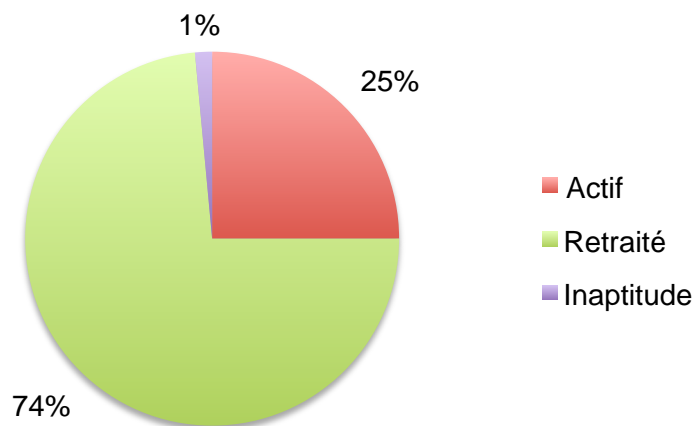


Figure 31 : Répartition des patients par activité

La plupart des catégories socio-professionnelles sont représentées à l'exception des agriculteurs et des étudiants. L'absence des premiers peut s'expliquer par l'emplacement des officines participantes, principalement situées dans l'agglomération nancéenne ou à faible distance. Les différentes classes sont touchées dans des proportions similaires.

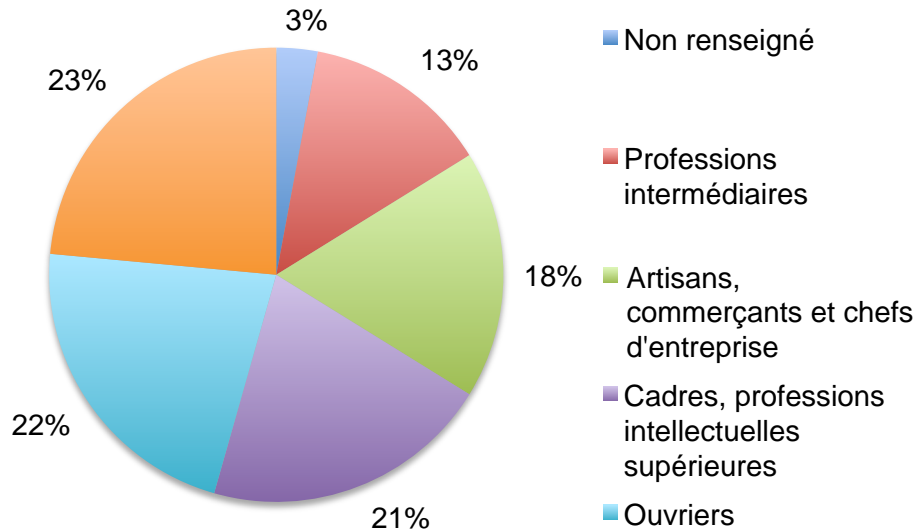


Figure 32 : Répartition des patients en fonction de leur classe socio-professionnelle

Près de la moitié (47 %) des patients interrogés souffrent d'hypertension. La seconde comorbidité la plus fréquente est le diabète avec 15 % des patients touchés. Les antécédents d'infarctus ou d'AVC et l'insuffisance cardiaque touchent respectivement 10 et 6 % des patients interrogés. Les maladies rénales concernent 5 % des patients et les maladies coronariennes 2 %. Dans l'échantillon, 22 % des patients ne souffrent d'aucune autre maladie.

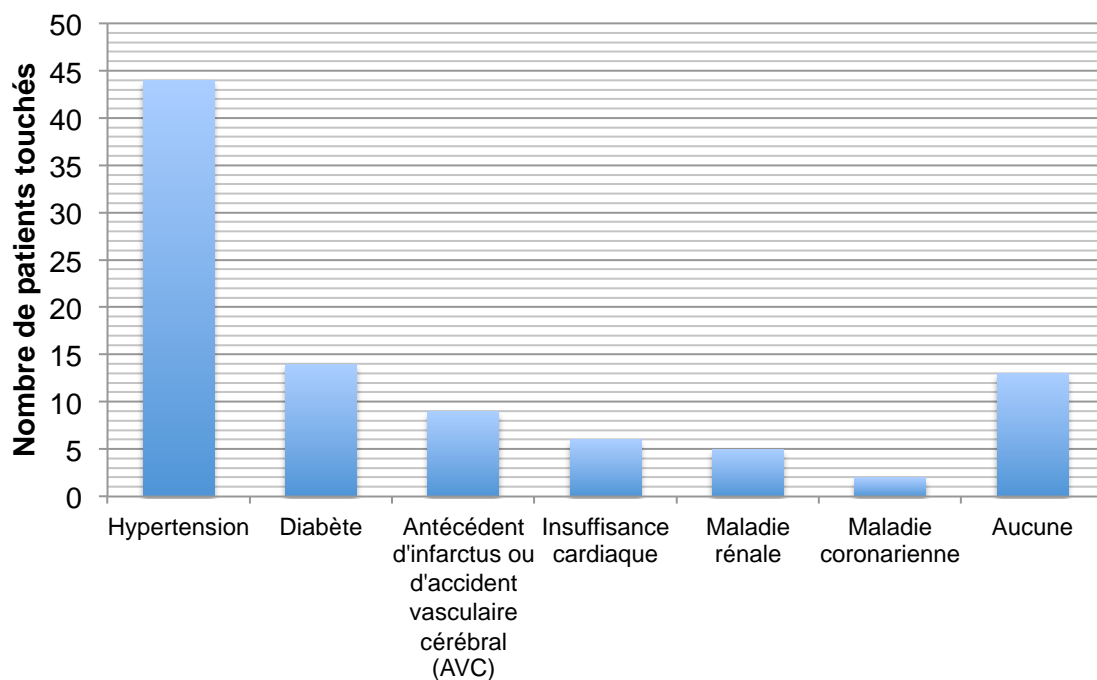


Figure 33 : Comorbidités présentes chez les patients

Une petite moitié (47 %) des personnes interrogées souffrent d'une seule comorbidité. Tandis que 25 % en présentent deux et 7 % sont touchées par trois. Ce nombre de comorbidités paraît plus faible que celui habituellement trouvé dans la littérature, mais les dyslipidémies, comorbidités fréquemment associée à la goutte, a été omise du questionnaire patient.

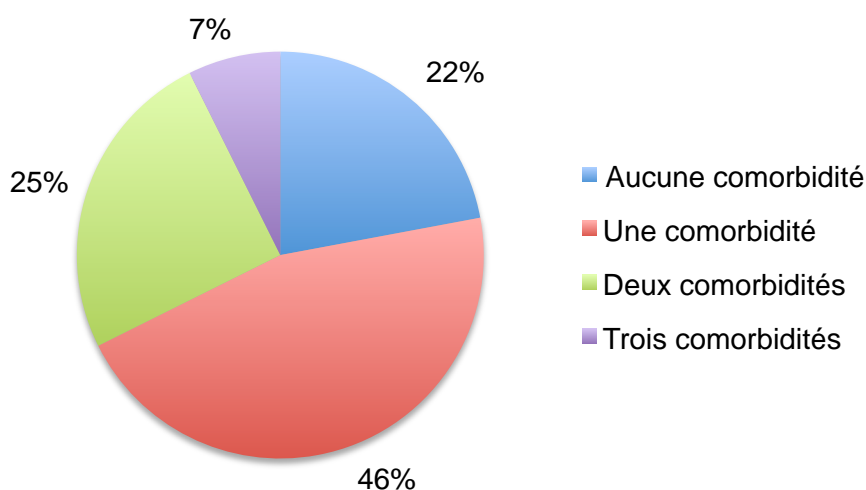


Figure 34 : Nombre de comorbidité par patient

2.2 La survenue des crises de goutte et leurs traitements

Une des questions portait sur le traitement suivi par les personnes interrogées en cas de crise de goutte. Les résultats laissent apparaître une grande proportion de patients traités à la colchicine (58 %) bien que celle-ci ne soit pas recommandée en première intention. Le traitement recommandé, les AINS, n'arrive qu'en deuxième place avec 22 %, à peine plus que la proportion de patients qui laissent simplement passer la crise sans prendre de traitement (16 %). Nous pouvons noter qu'une des personnes interrogées semble confondre traitement de la crise de goutte et traitement de fond puisqu'elle a répondu prendre de l'allopurinol en cas de crise.

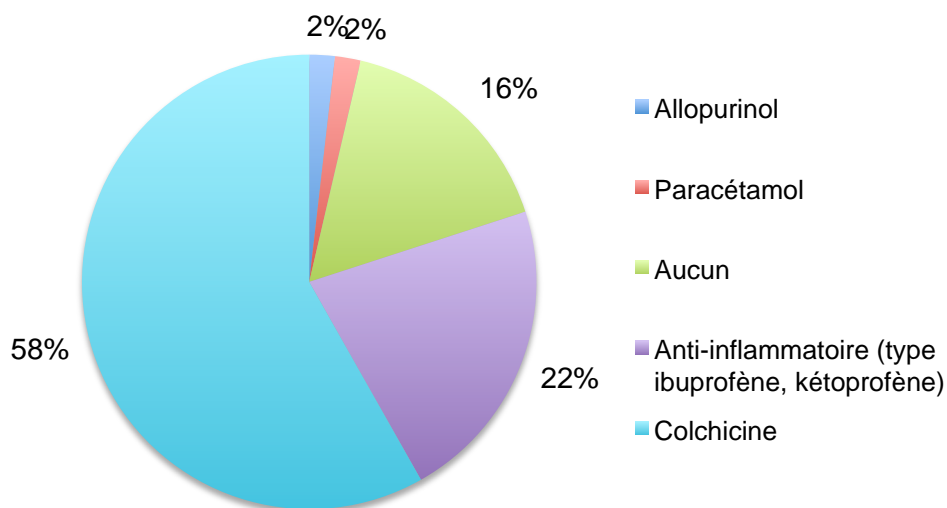


Figure 35 : Traitements pris par les patients lors de la crise de goutte

Les âges à lequel survient la première crise de goutte se répartit de manière assez équitable. De manière assez surprenante, 19 % des personnes interrogées disent avoir fait leur première crise de goutte entre 35 et 44 ans. Les données épidémiologiques actuelles

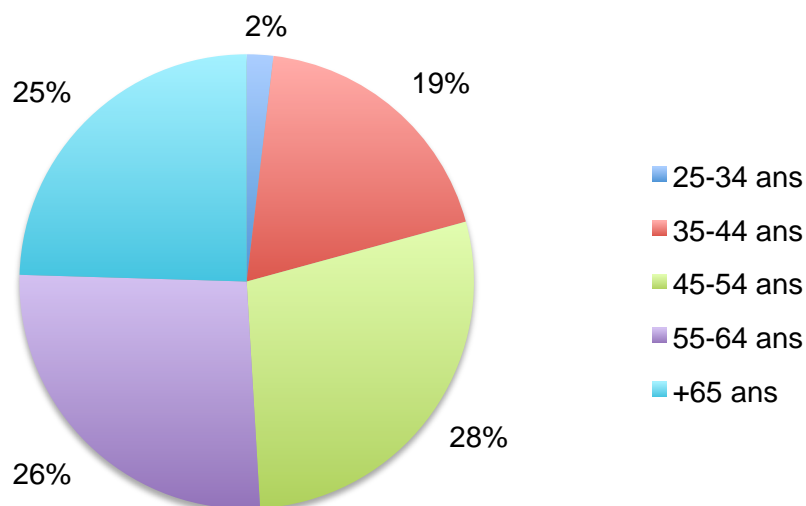


Figure 36 : Âge de survenue de la première crise de goutte

2.3 Le traitement de fond de la goutte

Le traitement de fond est très largement dominé par l'allopurinol, les trois dosages constituent près de 90 % des traitements utilisés (dont presque la moitié pour l'allopurinol 100 mg).

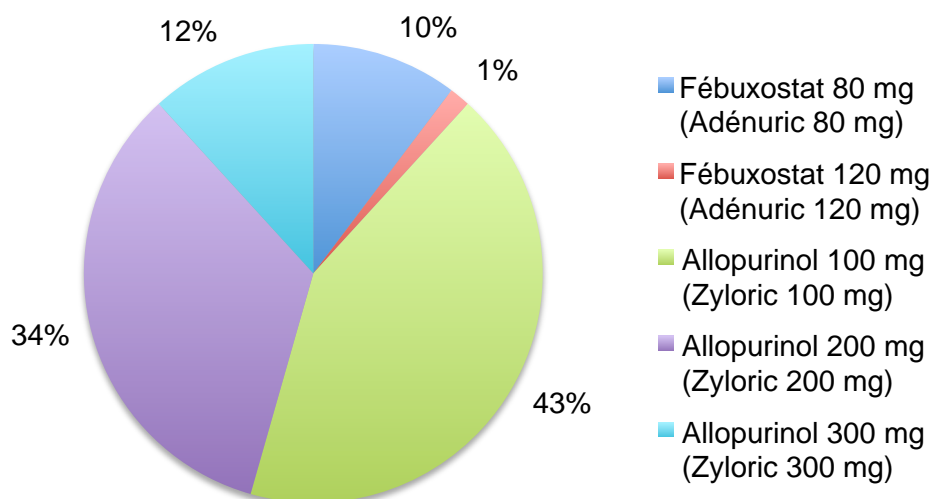


Figure 37 : Répartition des traitements de fond pris par les patients

Ces traitements de fond ont été instaurés dans 28 % des cas avant qu'une crise de goutte ait eu lieu. Dans 34 % des cas, le traitement a été débuté après une seule crise. L'instauration du traitement de fond après deux crises et après trois crises ou plus ont tous deux la même proportion dans l'échantillon soit 19 %.

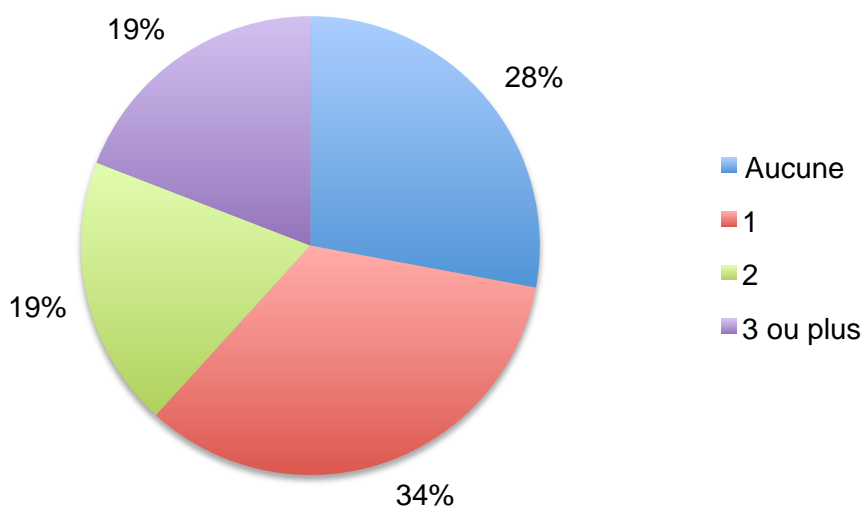


Figure 38 : Nombre de crise(s) avant qu'un traitement de fond soit instauré

Les traitements de fond ont été débutés en majorité depuis plus de cinq ans (dans 56 % des cas). Ceci concorde avec l'âge des patients et l'âge d'apparition de leur première crise de goutte.

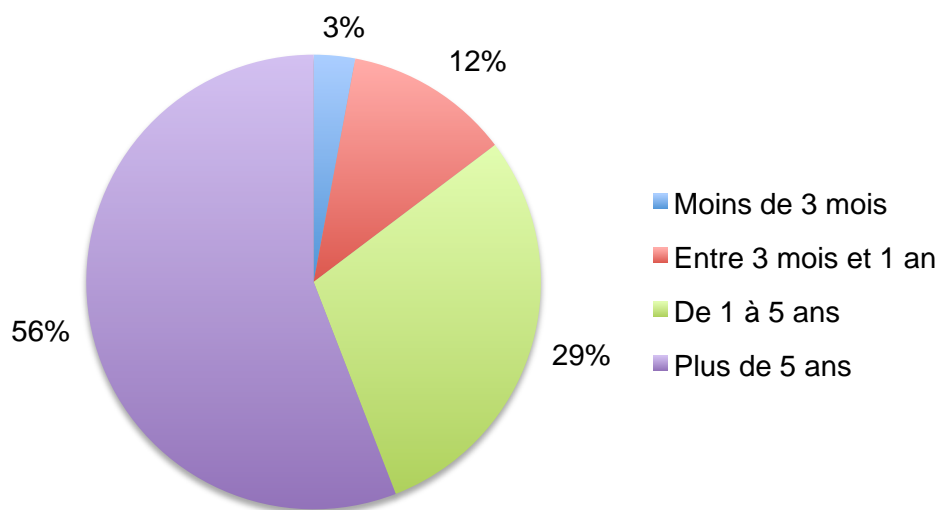


Figure 39 : Date de l'instauration du traitement de fond

Après l'instauration du traitement de fond, 22 % des patients ont déclaré avoir fait au moins une nouvelle crise de goutte.

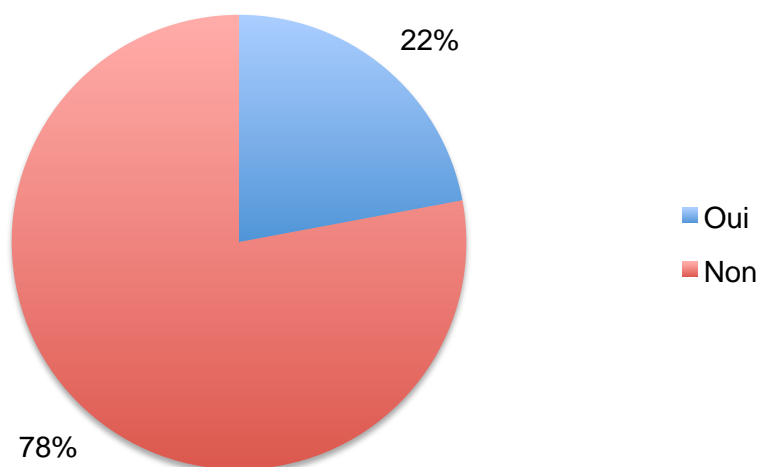


Figure 40 : Récidive des crises de goutte après instauration du traitement de fond

2.4 L'observance du traitement de fond

Plus de la moitié des patients a répondu n'avoir jamais oublié de son traitement hypouricémiant et 29 % déclare ne l'oublier que quelques fois dans l'année.

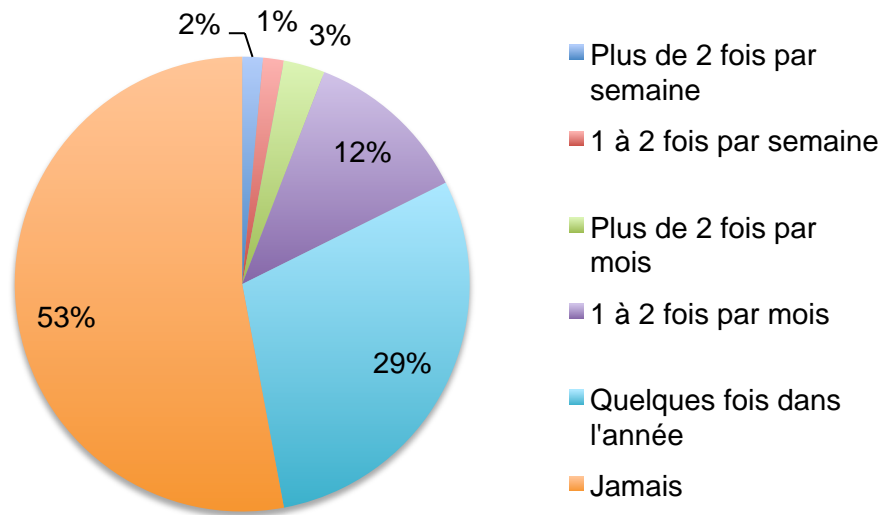


Figure 41 : Oubli de la prise du traitement de fond

2.5 La connaissance des règles hygiéno-diététiques

Près des trois quarts (72 %) des patients interrogés ont déclaré avoir reçu des informations concernant les mesures hygiéno-diététiques qui accompagnent le traitement médicamenteux.

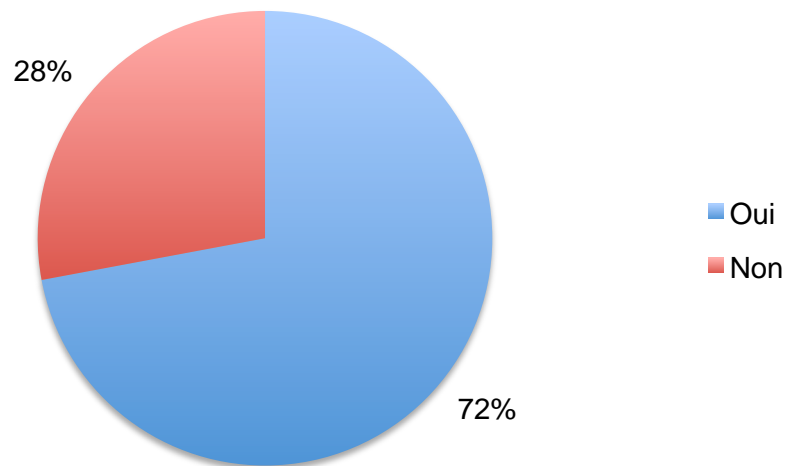


Figure 42 : Information du patient sur les règles hygiéno-diététiques

Parmi les patients ayant été informés, une bonne moitié (45 %) l'a été par un médecin. Dans des proportions identiques, on retrouve ensuite la pharmacie (18 %), internet (15 %) et un proche (14 %).

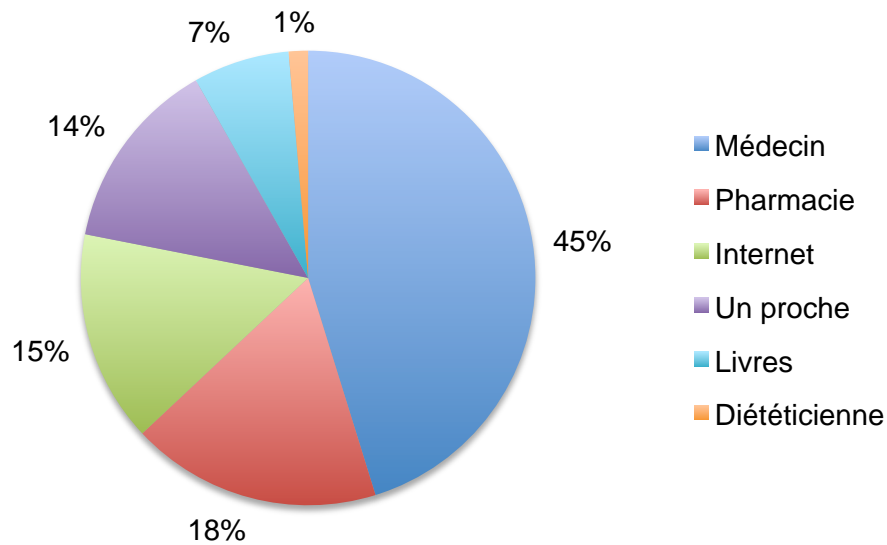


Figure 43 : Origine de l'information fournie aux patients

Le questionnaire comprend une partie sous forme de tableau où les patients devaient cocher les aliments qu'ils pensaient être à éviter, à réduire ou à privilégier pour limiter la survenue de nouvelles crises de goutte et pour réduire l'uricémie. Ces réponses ont ensuite été notées en donnant un point par bonne réponse et zéro point pour les autres réponses. Le graphique ci-dessous représente la note moyenne obtenue pour chaque aliment ainsi que la note moyenne globale (0,517).

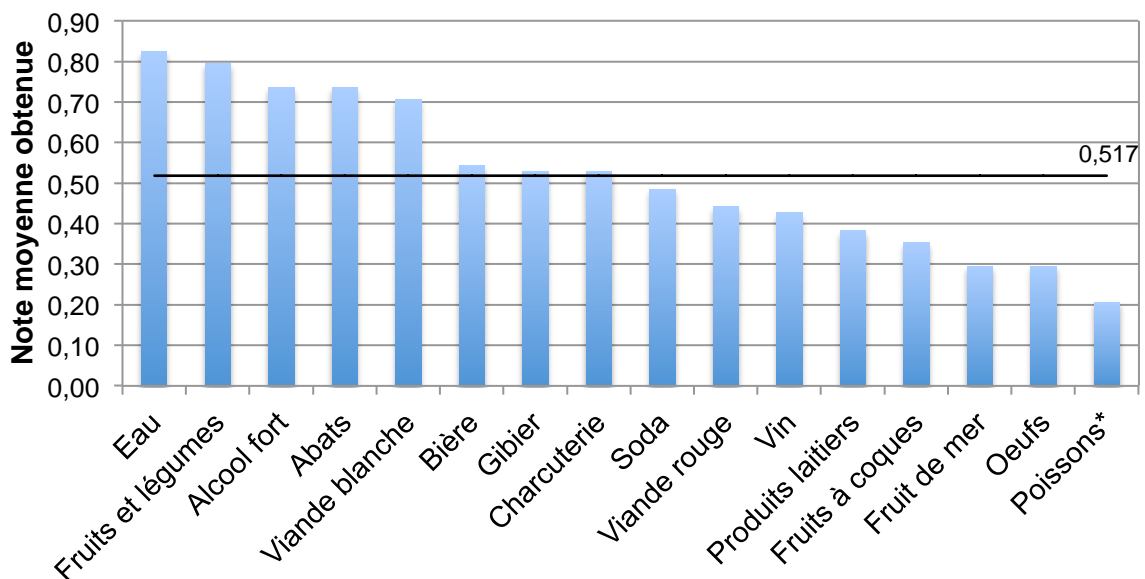


Figure 44 : Note moyenne obtenue pour chaque aliment

Nous pouvons remarquer que trois groupes ressortent. Dans le premier groupe (l'eau, les fruits et légumes, l'alcool fort, les abats et la viande blanche), les patients ont obtenu en moyenne une note bien supérieure à la moyenne de l'ensemble des aliments (les pourcentages de bonnes réponses sont tous supérieurs à 71 %). Ce sont donc les aliments sur lesquels les patients sont les plus informés. Un second groupe reste très proche de la moyenne. Il est composé de la bière, du gibier, de la charcuterie et des sodas. Ce résultat, trop proche de 50 %, ne permet pas de tirer de conclusions sur les connaissances exactes des patients. Enfin, le dernier groupe (viande rouge, vin, produits laitiers, fruits à coques, fruits de mer, œufs et poissons*) forme un ensemble d'items avec bien moins de 50 % de bonnes réponses ce qui révèle une certaine méconnaissance.

Parmi les aliments à éviter, les erreurs ont été majoritairement commises sur les fruits de mer et les poissons avec seulement 29 et 21 % de bonnes réponses. Les poissons* ont généralement été classés parmi les aliments à privilégier (37 % des réponses).. Les réponses vis-à-vis des fruits de mer sont très partagées : 63 % des patients interrogés considèrent tout de même qu'ils sont soit "à éviter", soit "à réduire".

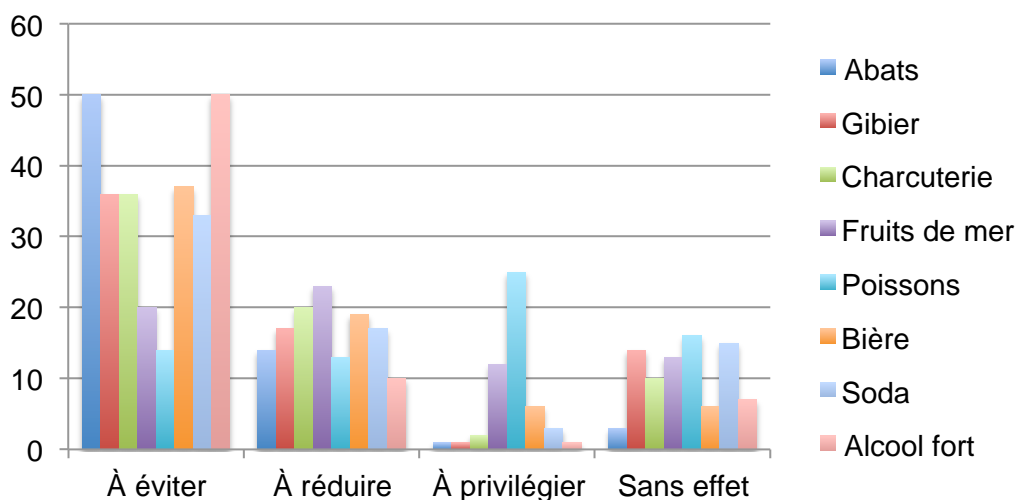


Figure 45 : Réponses obtenues pour les aliments à éviter en cas de goutte

Pour les aliments à privilégier en cas de goutte, un grand pourcentage de bonnes réponses a été obtenu concernant les viandes blanches, les fruits et légumes ainsi que l'eau (plus de 71 % de bonnes réponses). En revanche, les avis sont plus partagés quand il s'agit des œufs, des produits laitiers et des fruits à coques.

* Sardines, anchois, maquereaux, harengs, haddocks, cabillauds

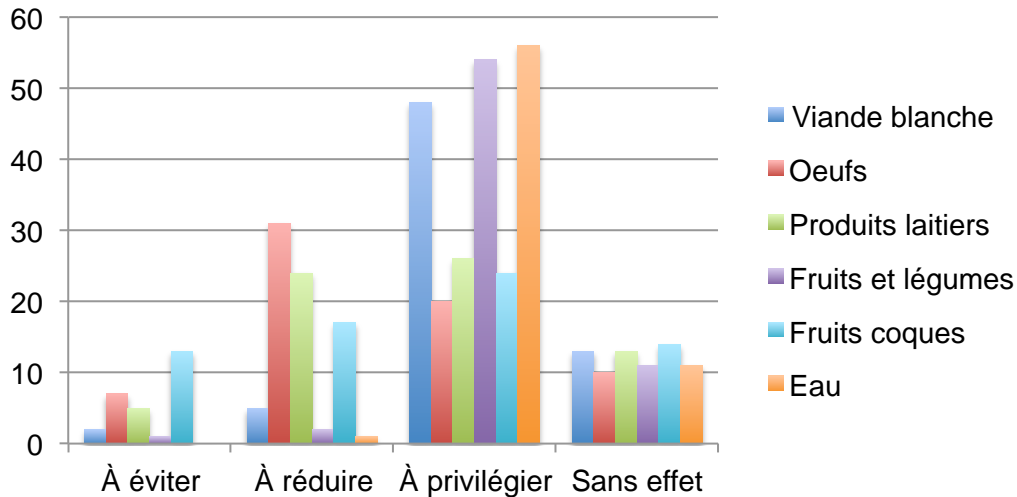


Figure 46 : Réponses obtenues pour les aliments à privilégier en cas de goutte

La viande rouge et le vin sont des aliments dont la consommation est à réduire. Leur mauvais pourcentage de bonne réponse (44 % et 43 %) est artificiellement élevé. En effet, près de 31 % (pour la viande rouge) et 47 % (pour le vin) des patients interrogés les jugent plus nocifs que ce qu'ils sont et les classent donc dans la catégorie "À éviter". Enfin, seuls 25 % des patients pour la viande rouge et 10 % pour le vin considèrent qu'ils ne sont ni à éviter, ni à réduire.

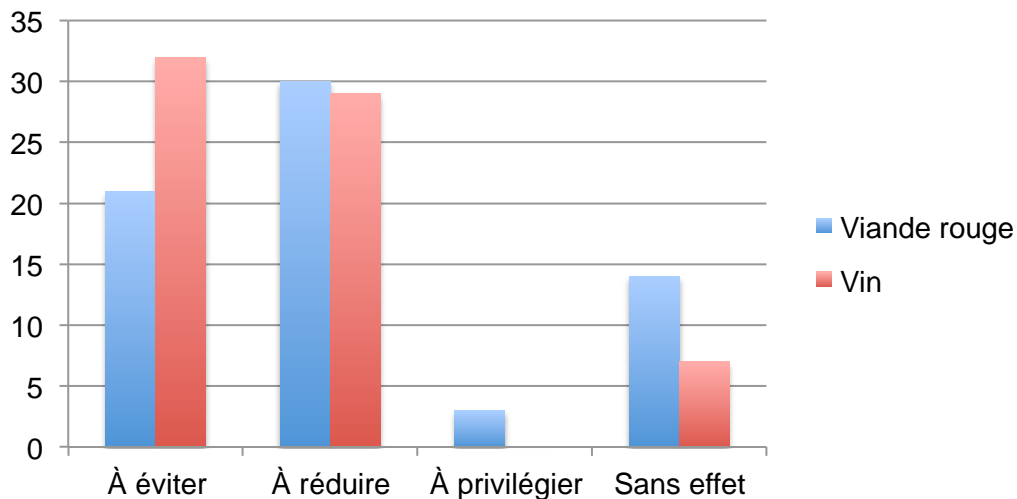


Figure 47 : Réponses obtenues pour les aliments à réduire en cas de goutte

En classant les patients en fonction de leur catégorie socio-professionnelle et en calculant la moyenne de la note globale obtenue au questionnaire, celle-ci semble plus élevée que la moyenne (8,79) pour les patients faisant partie des cadres et professions intellectuelles supérieures, des employés et des professions intermédiaires. Les ouvriers et les artisans, commerçants et chefs d'entreprise ont donné moins de bonnes réponses et leur note est inférieure à la moyenne. Cependant, cette différence entre les différentes classes n'est pas statistiquement significative ($p < 0,05$).

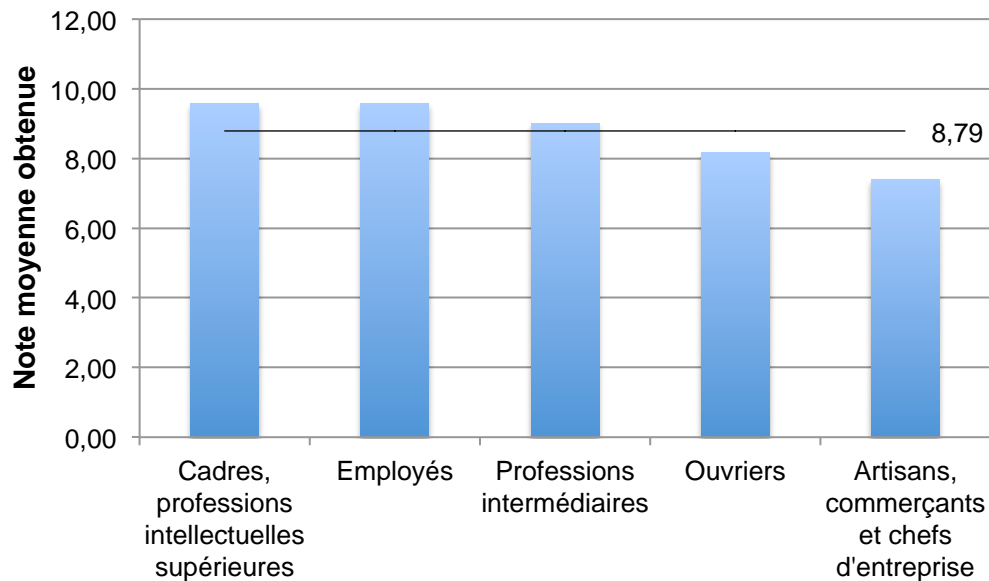


Figure 48 : Note moyenne obtenue en fonction des classes socio-professionnelles

La dernière question portait sur le volume horaire hebdomadaire d'exercice physique pratiqué par les patients. La question insistait notamment sur le fait que la marche, le jardinage ou encore le ménage pouvait tout à fait être pris en compte. Les résultats montrent une proportion significative (34 %) de patients qui rapportent faire moins d'une heure d'exercice physique par semaine. La majorité (47 %) des patients déclare faire entre une et trois heures d'exercice physique par semaine.

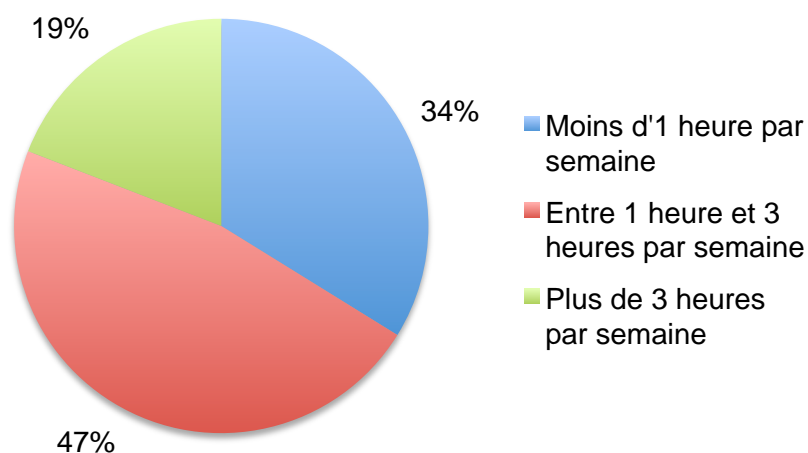


Figure 49 : Exercice physique pratiqué par les patients

Nous remarquons que plus le nombre de comorbidités est important, plus la durée hebdomadaire de l'exercice physique déclarée par les patients se réduit. Le pourcentage de patients qui pratique moins d'une heure d'exercice physique hebdomadaire passe de 20 % en présence d'aucune comorbidité à 36 % en cas d'une seule comorbidité puis à 43 % quand il y en a deux. A l'inverse, la proportion de patients qui pratique plus de trois heures par semaine d'exercice physique ne fait que diminuer, passant de 30 % à 18 % puis à 14 %. Malheureusement, les données sur l'exercice physique pour les patients atteints de trois comorbidités ne sont pas exploitables en raison du faible effectif (seulement 3 personnes).

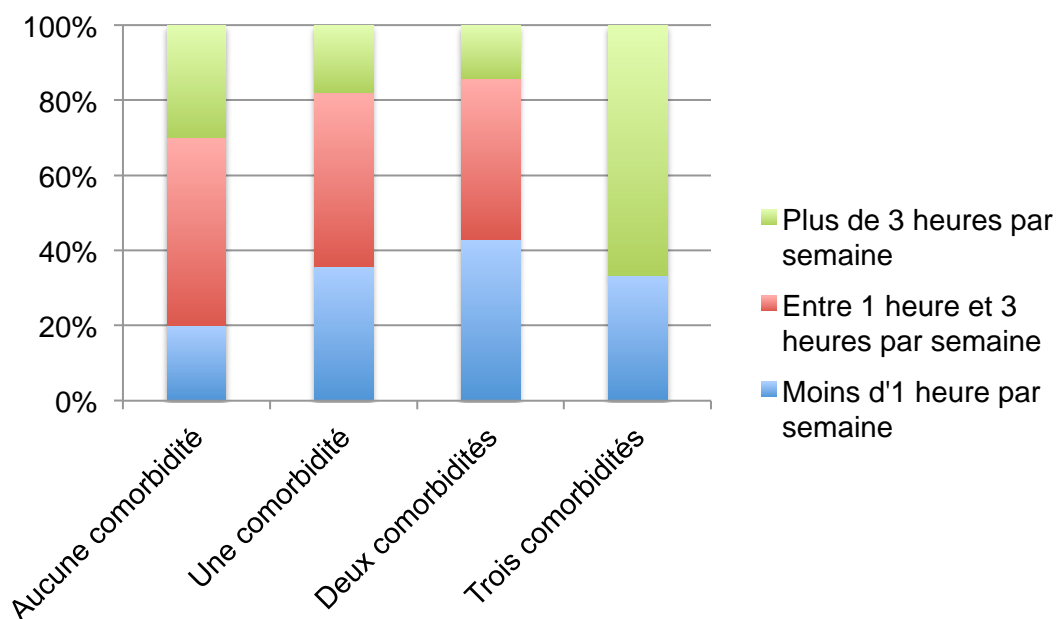


Figure 50 : Activité physique et comorbidités

3 Interprétation et discussion

Dans l'enquête, la majorité des patients ont plus de 55 ans (dans 88 % des réponses). Cependant, les études épidémiologiques actuelles constatent une augmentation de la proportion des patients jeunes touchés par la goutte (98). Aujourd'hui, comme le montre l'enquête, la recrudescence de la goutte touche toutes les catégories socio-professionnelles.

La colchicine est le médicament le plus utilisé pour le traitement de la crise de goutte par les patients interrogés. Son utilisation n'est pas recommandée en première intention car des effets indésirables fréquents et le risque important de surdosage peuvent entraîner l'hospitalisation voire le décès. Le pharmacien est donc en première ligne pour s'assurer de la bonne compréhension du traitement : sa posologie ainsi que les risques encourus en cas de surdosage. Certains patients lors d'une nouvelle crise de goutte ne consultent pas systématiquement le médecin et prennent parfois les comprimés restants d'un précédent traitement de crise. En effet, le rapport de 2014 sur les intoxications sévères par la colchicine rédigé par le comité de coordination de toxicovigilance rapporte plusieurs cas de surdosage à la colchicine à la suite d'une prise en automédication (58).

Les traitements de fond sont largement dominés par l'allopurinol. Bien que le fébuxostat ait démontré sa supériorité dans le contrôle des hyperuricémies, cette préférence peut s'expliquer par la présence de l'allopurinol. Il reste le médicament le plus ancien, le mieux connu et celui recommandé en première intention. Ces traitements de fond sont instaurés dans 28 % des cas chez des patients n'ayant fait aucune crise de goutte. En France, les hypouricémiants ne possèdent une AMM que dans les hyperuricémies symptomatiques et l'instauration de ces traitements dans les cas asymptomatiques n'est pas recommandée. Lorsque la crise de goutte est sans antécédents ni facteurs de risque particuliers, la prise en charge repose sur les mesures hygiéno-diététiques et le traitement des comorbidités (55).

La goutte est une maladie relativement silencieuse en dehors des crises. Pour 56 % des patients, le traitement de fond a été débuté il y a plus de cinq ans. Or l'observance a tendance à diminuer au fur et à mesure du temps (99). Le rôle du pharmacien est important dans le maintien de l'observance des patients par ses encouragements et son écoute.

Dans l'enquête, malgré l'instauration du traitement de fond, 22 % des patients ont déclaré avoir souffert d'une nouvelle crise de goutte. Les traitements hypouricémiants sont des médicaments efficaces et ce pourcentage pourrait s'expliquer par un manque d'observance du traitement ou par un dosage inadapté. En regardant plus attentivement les patients ayant fait une récurrence de goutte après l'instauration du traitement de fond, on peut remarquer que 64 % de ces patients ont déclaré n'oublier leur traitement que quelques fois dans l'année et

27 % disent ne jamais l'oublier. Ces chiffres sont quelque peu surprenants car l'observance moyenne des traitements dans les pays développés est estimée par l'OMS à 50 % (99). Ce chiffre suggère que certains patients ont passé sous silence leurs oublis (volontairement ou non). Ce phénomène a pu être amplifié par le fait qu'une majorité des questionnaires a été rempli en présence d'un pharmacien ou d'un préparateur.

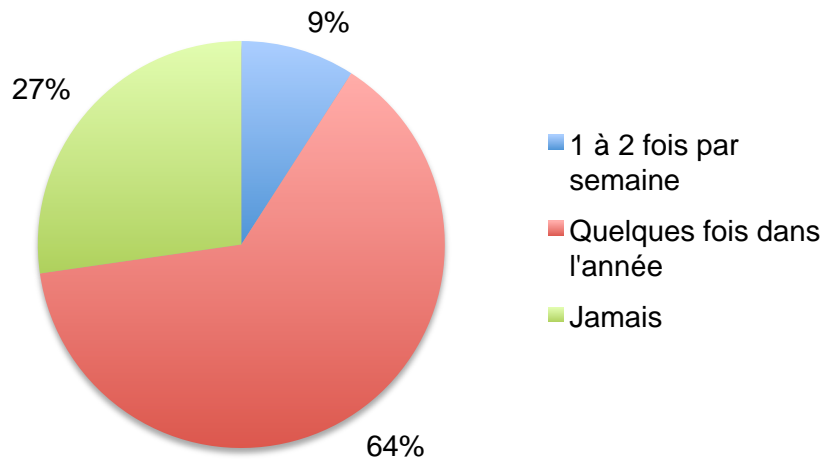


Figure 51 : Fréquence des oublis chez les patients ayant fait une récidence

Plus d'un quart des patients (28 %) ont déclaré n'avoir reçu aucune information sur les mesures hygiéno-diététiques permettant de limiter la survenue des crises de goutte. Parmi les patients ayant reçu des informations, seuls 18 % ont été renseignés par la pharmacie. Ce défaut de conseil par les officines pourrait être dû à un manque de connaissance de ces mesures et il aurait pu être intéressant de leur poser la question.

L'enquête a montré un certain nombre de confusions pour certains aliments qui sont dues à la fois à des informations contradictoires et à des confusions avec les restrictions imposées pour d'autres pathologies. Il n'a pas été possible de déterminer si les patients interrogés savaient que la bière et les sodas sont à proscrire. Ceci pose problème car la consommation de ces produits est en partie considérée comme responsable de la recrudescence actuelle de la goutte. Parmi les autres aliments à éviter qui présente un fort taux d'erreur, on retrouve aussi les poissons (sardines, anchois, maquereaux, harengs, haddocks, cabillauds) qui ont le plus faible taux de bonne réponse avec seulement 21 %. L'erreur peut s'expliquer par le fait que les poissons sont souvent présentés comme une bonne alternative à la viande (pour l'apport en protéines qu'ils fournissent tout en gardant une teneur en lipides faible). De plus, de nombreux patients ne font pas de distinction entre les différents poissons. Parmi les aliments à privilégier, la confusion vis-à-vis des œufs et des fruits à coques peut s'expliquer par leur

mauvaise réputation due à leur teneur importante en lipides. Même si celle-ci est à prendre en compte en fonction des comorbidités présentes chez les patients, leur teneur en protéines reste un avantage important.

La pratique d'un exercice physique hebdomadaire suffisant est à conseiller aux patients. En effet, l'OMS recommande, chez l'adulte, un minimum de deux heures et demi d'activité physique d'intensité modérée par semaine (100). Même si celle-ci n'a pas d'impact direct sur l'hyperuricémie, elle permet de contrôler l'apparition de comorbidité comme l'obésité et de certains facteurs de risques comme l'hypertension. Il est toujours important de rappeler au patient que l'exercice physique comprend le sport mais aussi toutes les autres activités qui entraînent un effort pour le patient telles que la marche, le jardinage ou encore le ménage.

4 Conseils et recommandations à l'officine

Apprendre au patient à reconnaître les signes d'une crise de goutte et ne pas hésiter à le réorienter vers un médecin. Les principaux signes de la crise de goutte sont :

- Un début surtout en fin de nuit ;
- articulation gonflée, rouge et chaude ;
- douleur importante, articulation sensible au moindre contact ;
- parfois présence de fièvre.

Rappeler les différents facteurs pouvant déclencher une crise de goutte :

- excès alimentaire et consommation d'alcool ;
- exposition au froid ;
- microtraumatismes répétés de l'articulation ;
- régime trop sévère et perte de poids trop rapide ;
- effort musculaire intensif ;
- surmenage.

Expliquer la différence entre le traitement de crise et le traitement de fond :

- Le traitement de la crise arrête celle-ci mais n'a pas d'impact sur l'uricémie ni sur les dépôts de cristaux d'urate de sodium.
- Le traitement de fond réduit l'uricémie et empêche la survenue d'une nouvelle crise, s'il est pris correctement.

En cas de crise :

- Conseiller le glaçage ou l'application de chaleur sur l'articulation pour calmer les douleurs et l'inconfort.
- Éviter la colchicine en automédication.

- En cas de traitement à la colchicine, surveiller l'apparition des troubles digestifs (diarrhées) qui peuvent être le premier signe d'un surdosage.
- Si la crise continue malgré le traitement, on pourra suspecter une autre pathologie comme l'arthrite septique, il faut alors réorienter le patient vers le médecin.

Rappeler les règles hygiéno-diététiques :

- une alimentation adaptée (Figure 52) ;
- un exercice physique suffisant (au moins 2 heures et demi par semaine) ;
- une perte de poids (si l'IMC est supérieur à 25).



Figure 52 : Roue des aliments en cas de goutte

* Sardines, anchois, maquereaux, harengs, haddocks, cabillauds

Conclusion

L'explosion actuelle de la prévalence de la goutte est certainement due à la fois à la consommation de bière en France (bien que celle-ci soit moins marquée que dans les pays comme les États-Unis ou le Royaume-Uni) et à l'augmentation de la consommation de fructose, très présent dans de nombreux produits de l'industrie agro-alimentaire (sodas, plats préparés, gâteaux...). Cette recrudescence est différente des épidémies du passé, elle touche une population de plus en plus jeune ainsi que l'ensemble des classes socio-professionnelles.

La goutte est une maladie dont les crises sont douloureuses et invalidantes. Ces crises sont entrecoupées de périodes asymptomatiques. En l'absence d'un traitement de fond bien conduit, les dépôts de cristaux d'acide urique finissent par détruire les articulations et endommager les reins. Malheureusement, comme dans de nombreuses maladies silencieuses, l'observance du traitement de la goutte est relativement faible. Le maintien de celle-ci joue un rôle crucial dans le contrôle de la maladie et le maintien de la qualité de vie du patient. Les conseils hygiéno-diététiques sont un complément important dans le traitement de fond de la goutte. Ces conseils peuvent être prodigués par le pharmacien qui est en mesure d'accompagner les patients, il est en effet le professionnel de santé le plus proche d'eux. Cependant, l'enquête nous a certes montré qu'une majorité de patients ont été informés de ces règles mais que seulement 18 % l'ont été par l'officine. Ce faible nombre pose question et il aurait été intéressant de rechercher les causes de ce défaut d'information en interrogeant les équipes officinales.

Annexes

Annexe 1 : Questionnaire sur la goutte distribué dans les officines.....	94
--	----

Questionnaire patient sur la goutte

*Obligatoire

Questions générales

1. Êtes-vous ? *

Une seule réponse possible.

- Un homme
- Une femme

2. Quel âge avez-vous ? *

Une seule réponse possible.

- 0-24 ans
- 25-34 ans
- 35-44 ans
- 45-54 ans
- 55-64 ans
- +65 ans

3. Êtes-vous : *

Une seule réponse possible.

- Étudiant
- Actif
- Retraité
- Autre : _____

4. Quelle est ou était votre profession ? *

Une seule réponse possible.

- Agriculteurs exploitants
- Artisans, commerçants et chefs d'entreprise
- Cadres, professions intellectuelles supérieures (professions libérales, cadres, professeurs, professions scientifiques, professions de l'information, de l'art et des spectacles, cadres administratifs et commerciaux, ingénieurs et cadres techniques)
- Professions intermédiaires (professeurs des écoles, instituteurs, professions intermédiaires de la santé et du social, religieux, professions intermédiaires administratives, techniciens, contremaîtres, agents de maîtrise)
- Employés (employés civils et agents de service de la fonction publique, policiers et militaires, employés administratifs d'entreprise, employés de commerce, personnels des services directs aux particuliers)
- Ouvriers (ouvriers qualifiés de la manutention, du magasinage et du transport, ouvriers qualifiés ou non de type industriel ou artisanal, ouvriers agricoles, chauffeurs)
- Étudiants
- Autre : _____

Votre traitement

5. Souffrez-vous d'une autre pathologie ? *

Plusieurs réponses possibles.

- Diabète
- Antécédent d'infarctus ou d'accident vasculaire cérébral (AVC)
- Insuffisance cardiaque
- Hypertension
- Maladie coronarienne
- Maladie rénale (comme l'insuffisance rénale)
- Aucune
- Autre : _____

6. Y a-t-il dans votre famille un ou plusieurs membres atteint de la goutte ? Si oui, précisez le nombre. *

7. À quel âge avez-vous fait votre première crise de goutte ? *

8. Quel traitement prenez-vous en cas de crise ? *

Plusieurs réponses possibles.

- Colchicine
- Anti-inflammatoire (type ibuprofène, kétoprofène)
- Cortisone et dérivés
- Autre : _____

9. Après combien de crise(s) votre médecin a-t-il décidé de vous prescrire un traitement de fond ? *

Une seule réponse possible.

- Aucune
- 1
- 2
- 3 ou plus

10. Quel traitement de fond prenez-vous ? *

Une seule réponse possible.

- Allopurinol 100 mg (Zyloric 100 mg)
- Allopurinol 200 mg (Zyloric 200 mg)
- Allopurinol 300 mg (Zyloric 300 mg)
- Fébuxostat 80 mg (Adénuric 80 mg)
- Fébuxostat 120 mg (Adénuric 120 mg)
- Probenécide (Bénémidé 500 mg)
- Autre : _____

11. Depuis quand prenez-vous ce traitement ? *

Une seule réponse possible.

- Moins de 3 mois
- Entre 3 mois et 1 an
- De 1 à 5 ans
- Plus de 5 ans
- Autre : _____

12. Vous arrive-t-il d'oublier votre traitement de fond ? *

Une seule réponse possible.

- 1 à 2 fois par semaine
- Plus de 2 fois par semaine
- 1 à 2 fois par mois
- Plus de 2 fois par mois
- Quelques fois dans l'année
- Jamais

13. Depuis que vous le prenez, avez-vous refait une crise de goutte ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

14. À quelle date avez-vous fait votre dernière crise de goutte ? *

15. Combien de crise(s) de goutte avez-vous fait depuis 1 an ? *

Une seule réponse possible.

- Aucune
- 1
- 2 à 3
- 4 à 5
- Plus de 5

Votre hygiène de vie

16. **Avez-vous eu des informations concernant les aliments pouvant favoriser les crises de goutte ? ***

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

17. **Si oui, qui vous a fourni ces informations ?**

Plusieurs réponses possibles.

- Médecin
 Pharmacie
 Un proche
 Internet
 Autre : _____

18. **Classez : ***

Une seule réponse possible par ligne.

	A éviter	A réduire	A privilégier	Sans effet
Abats	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Viande rouge	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gibier	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Viande blanche (poulet, veau...)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Charcuterie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Oeufs	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fruits de mer	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sardines, anchois, maquereaux, harengs, haddock, cabillaud	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Produits laitiers (lait, yaourt, fromages...)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fruits et légumes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fruits à coques (noix, noisettes...)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bière	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vin	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Soda	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Alcool fort	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Eau	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

19. **Combien d'heure(s) par semaine consacrez-vous à l'exercice physique ? ***

(Marche, jardinage ou toutes autres activités vous faisant bouger)

Une seule réponse possible.

- Moins d'1 heure par semaine
 Entre 1 heure et 3 heures par semaine
 Plus de 3 heures par semaine

Table des figures

Figure 1 : Synthèse du PRPP	12
Figure 2 : Synthèse du PRA.....	12
Figure 3 : Synthèse du GAR	13
Figure 4 : Synthèse du FGAR	13
Figure 5 : Synthèse du FGAM.....	14
Figure 6 : Synthèse de AIR	14
Figure 7 : Synthèse de CAIR.....	15
Figure 8 : Synthèse de SAICAR.....	15
Figure 9 : Synthèse de AICAR	16
Figure 10 : Synthèse de FAICAR.....	16
Figure 11 : Synthèse de l'IMP	17
Figure 12 : Schéma récapitulatif de la synthèse de l'IMP à partir du ribose-5-phosphate	18
Figure 13 : Première étape de la synthèse du GMP	19
Figure 14 : Deuxième étape de la synthèse du GMP	19
Figure 15 : Première étape de la synthèse de l'AMP	20
Figure 16 : Deuxième étape de la synthèse de l'AMP	20
Figure 17 : Les transporteurs de l'acide urique dans les cellules des tubules rénaux proximaux.....	24
Figure 18 : Premières réactions du métabolisme du fructose dans la cellule hépatique	33
Figure 19 : Inflammation visible de la première articulation métatarso-phalangienne lors d'une crise de goutte	36
Figure 20 : Tophus goutteux au niveau du pied.....	37
Figure 21 : Dépôts sous cutanés d'acide urique au niveau du pavillon de l'oreille (A) et des doigts (B).....	38

Figure 22 : Radiographie des pieds d'un patient atteint de goutte chronique montrant l'érosion osseuse importante au niveau de la première et de la cinquième articulation métatarso-phalangienne	40
Figure 23 : Radiographie de la main d'un patient atteint de goutte tophacée sévère et montrant l'érosion osseuse au niveau de la phalange proximale	41
Figure 24 : Structure de la colchicine	46
Figure 25 : Structure de l'hypoxanthine.....	64
Figure 26 : Structure de l'allopurinol.....	54
Figure 27 : Structure du fébuxostat.....	56
Figure 28 : Structure de la benzbromarone	58
Figure 29 : Répartition des patients par sexe	75
Figure 30 : Répartition des patients par classe d'âge	76
Figure 31 : Répartition des patients par activité	76
Figure 32 : Répartition des patients en fonction de leur classe socio-professionnelle.....	77
Figure 33 : Comorbidités présentes chez les patients	77
Figure 34 : Nombre de comorbidité par patient.....	78
Figure 35 : Traitements pris par les patients lors de la crise de goutte.....	79
Figure 36 : Âge de survenue de la première crise de goutte	79
Figure 37 : Répartition des traitements de fond pris par les patients	80
Figure 38 : Nombre de crise(s) avant qu'un traitement de fond soit instauré.....	80
Figure 39 : Date de l'instauration du traitement de fond	81
Figure 40 : Récidive des crises de goutte après instauration du traitement de fond	81
Figure 41 : Oubli de la prise du traitement de fond	82
Figure 42 : Information du patient sur les règles hygiéno-diététiques.....	82
Figure 43 : Origine de l'information fournie aux patients.....	83

Figure 44 : Note moyenne obtenue pour chaque aliment	83
Figure 45 : Réponses obtenues pour les aliments à éviter en cas de goutte	84
Figure 46 : Réponses obtenues pour les aliments à privilégier en cas de goutte	85
Figure 47 : Réponses obtenues pour les aliments à réduire en cas de goutte	85
Figure 48 : Note moyenne obtenue en fonction des classes socio-professionnelles.....	86
Figure 49 : Exercice physique pratiqué par les patients	87
Figure 50 : Activité physique et comorbidités.....	87
Figure 51 : Fréquence des oublis chez les patients ayant fait une récurrence.....	89
Figure 52 : Roue des aliments en cas de goutte.....	91

Table des tableaux

Tableau I : Risque relatif de la goutte en fonction de la consommation d'alcool.....	8
Tableau II : Tableau récapitulatif des substances et médicaments augmentant l'uricémie ...	32
Tableau III : Facteurs favorisant la cristallisation (44)	34
Tableau IV : Score diagnostique de la goutte proposé par Janssens <i>et al.</i>	42
Tableau V : Posologie de la colchicine recommandée depuis 2013 par l'ANSM chez le patient sans facteur de risque de toxicité.....	46
Tableau VI : Principales interactions de la ciclosporine	49
Tableau VII : Dose maximale d'allopurinol recommandée en fonction de la clairance de la créatinine.....	53
Tableau VIII : Aliments à éviter dans la goutte.....	63
Tableau IX : Aliments à réduire dans la goutte	63
Tableau X : Aliments à privilégier dans la goutte	63

Bibliographie

1. Chalès G. De l'hyperuricémie à la goutte : épidémiologie de la goutte. *Rev Rhum.* oct 2011;78:S109-15.
2. Kratzer JT, Lanaspá MA, Murphy MN, Cicerchi C, Graves CL, Tipton PA, et al. Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases. *Proc Natl Acad Sci.* 11 mars 2014;111(10):3763-8.
3. Watanabe S, Kang D-H, Feng L, Nakagawa T, Kanellis J, Lan H, et al. Uric Acid, Hominoid Evolution, and the Pathogenesis of Salt-Sensitivity. *Hypertension.* 1 sept 2002;40(3):355-60.
4. Chen C, L? J-M, Yao Q. Hyperuricemia-Related Diseases and Xanthine Oxidoreductase (XOR) Inhibitors: An Overview. *Med Sci Monit.* 17 juill 2016;22:2501-12.
5. Nuki G, Simkin PA. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis Res Ther.* 2006;8 Suppl 1:S1.
6. Kuo C-F, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol.* 7 juill 2015;11(11):649-62.
7. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008: Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the US. *Arthritis Rheum.* oct 2011;63(10):3136-41.
8. Kuo C-F, Grainge MJ, Mallen C, Zhang W, Doherty M. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis.* avr 2015;74(4):661-7.
9. Annemans L, Spaepen E, Gaskin M, Bonnemaire M, Malier V, Gilbert T, et al. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000-2005. *Ann Rheum Dis.* 1 juill 2008;67(7):960-6.
10. COPCORD General Information [Internet]. copcord.org. [cité 6 sept 2017]. Disponible sur: <http://copcord.org/information.asp>
11. So A, Busso N. Actualités sur la goutte en 2012. *Rev Rhum.* nov 2012;79:A22-6.
12. Leclercq P, Malaise MG. La goutte. *Rev Médicale Liège.* 2004;59(5):274-80.
13. Hyndman D, Liu S, Miner JN. Urate Handling in the Human Body. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. juin 2016 [cité 11 sept 2017];18(6). Disponible sur:

<http://link.springer.com/10.1007/s11926-016-0587-7>

14. Krishnan E, Lessov-Schlaggar CN, Krasnow RE, Swan GE. Nature Versus Nurture in Gout: A Twin Study. *Am J Med.* mai 2012;125(5):499-504.
15. Roddy E, Choi HK. Epidemiology of Gout. *Rheum Dis Clin N Am.* mai 2014;40(2):155-75.
16. Zoom sur le syndrome métabolique [Internet]. www.fedecardio.org. [cité 13 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-pathologies-cardio-vasculaires/zoom-sur-le-syndrome-metabolique>
17. Richette P, Bardin T. Épidémiologie de la goutte.
18. Pillinger MH, Goldfarb DS, Keenan RT. Gout and Its Comorbidities. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2010;68(3):199-203.
19. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest.* 1 juin 2010;120(6):1791-9.
20. Moriwaki Y. Effects on Uric Acid Metabolism of the Drugs except the Antihyperuricemics. *J Bioequivalence Bioavailab* [Internet]. 2014 [cité 27 avr 2017];06(01). Disponible sur: <https://www.omicsonline.org/open-access/effects-on-uric-acid-metabolism-of-the-drugs-except-the-antihyperuricemics-jbb.1000173.php?aid=22864>
21. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol.* juin 2016;213:8-14.
22. Purine metabolism - Homo sapiens (human) [Internet]. Kegg Pathway. [cité 19 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.kegg.jp/pathway/hsa00230>
23. Purine ribonucleoside monophosphate biosynthesis [Internet]. reactome.org. [cité 19 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.reactome.org/content/detail/R-HSA-73817>
24. Zhang Y, Morar M, Ealick SE. Structural biology of the purine biosynthetic pathway. *Cell Mol Life Sci.* déc 2008;65(23):3699-724.
25. Lane AN, Fan TW-M. Regulation of mammalian nucleotide metabolism and biosynthesis. *Nucleic Acids Res.* 27 févr 2015;43(4):2466-85.
26. Torres RJ, Puig JG. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2(1):48.

27. Korng Ea H. De l'hyperuricémie à la goutte : physiopathologie. Rev Rhum. oct 2011;78:S103-8.
28. Harrison R. Structure and function of xanthine oxidoreductase: where are we now? Free Radic Biol Med. sept 2002;33(6):774-97.
29. Basseville A, Bates S. Gout, genetics and ABC transporters. F1000 Biol Rep [Internet]. 1 nov 2011 [cité 16 mai 2017];3. Disponible sur: <http://www.f1000.com/reports/b/3/23>
30. Mueckler M, Thorens B. The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. Mol Aspects Med. avr 2013;34(2-3):121-38.
31. Roddy E, Doherty M. Gout. Epidemiology of gout. Arthritis Res Ther. 2010;12(6):223.
32. Chalès G, Guggenbuhl P. Hyperuricémies, une équation extra-articulaire à trois composantes : rénale, cardiovasculaire et métabolique. Lett Rhumatol. sept 2005;314.
33. Orphanet. Syndrome de Lesch Nyhan [Internet]. Orphanet. [cité 13 sept 2017]. Disponible sur: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=197&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=D%20eficit-en-HPRT&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-de-Lesch-Nyhan&title=Syndrome-de-Lesch-Nyhan&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=197&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=D%20eficit-en-HPRT&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-de-Lesch-Nyhan&title=Syndrome-de-Lesch-Nyhan&search=Disease_Search_Simple)
34. Orphanet. Deficit partiel en hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase [Internet]. Orphanet. [cité 13 sept 2017]. Disponible sur: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=11259&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Deficit-en-HPRT&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Deficit-partiel-en-hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransferase&title=Deficit-partiel-en-hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransferase&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=11259&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Deficit-en-HPRT&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Deficit-partiel-en-hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransferase&title=Deficit-partiel-en-hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransferase&search=Disease_Search_Simple)
35. Orphanet. Hyperactivité de la phosphoribosylpyrophosphate synthétase [Internet]. Orphanet. [cité 13 sept 2017]. Disponible sur: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=3222
36. Orphanet. Glycogenose type 1 Maladie de Von Gierke [Internet]. Orphanet. [cité 15 sept 2017]. Disponible sur: http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=645&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=v

on-

gierke&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)%20concern%E9es=Glycogenose-type-1--Maladie-de-Von-Gierke-&title=Glycogenose-type-1--Maladie-de-Von-Gierke-&search=Disease_Search_Simple

37. Froissart R, Piraud M, Boudjemline AM, Vianey-Saban C, Petit F, Hubert-Buron A, et al. Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 20 mai 2011;6:27.
38. Orphanet. Hereditary fructose intolerance [Internet]. Orphanet. [cité 15 sept 2017]. Disponible sur: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=EN&Expert=469
39. Bouteldja N, Timson DJ. The biochemical basis of hereditary fructose intolerance. *J Inherit Metab Dis.* avr 2010;33(2):105-12.
40. Merriman TR. An update on the genetic architecture of hyperuricemia and gout. *Arthritis Res Ther* [Internet]. déc 2015 [cité 16 mai 2017];17(1). Disponible sur: <http://arthritis-research.com/content/17/1/98>
41. Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, Rodriguez LAG. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ.* 12 janv 2012;344(jan12 1):d8190-d8190.
42. Ekpenyong CE, Daniel N. Roles of diets and dietary factors in the pathogenesis, management and prevention of abnormal serum uric acid levels. *PharmaNutrition.* avr 2015;3(2):29-45.
43. Martillo MA, Nazzal L, Crittenden DB. The Crystallization of Monosodium Urate. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. févr 2014 [cité 1 juin 2017];16(2). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s11926-013-0400-9>
44. Chhana A, Lee G, Dalbeth N. Factors influencing the crystallization of monosodium urate: a systematic literature review. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. déc 2015 [cité 7 juill 2017];16(1). Disponible sur: <http://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12891-015-0762-4>
45. Smith HS, Bracken D, Smith JM. Gout: Current Insights and Future Perspectives. *J Pain.* nov 2011;12(11):1113-29.
46. Dalbeth N, Lauterio TJ, Wolfe HR. Mechanism of Action of Colchicine in the Treatment of Gout. *Clin Ther.* oct 2014;36(10):1465-79.
47. Falasca G, Natalie Dubchak. New and improved strategies for the treatment of gout.

Int J Nephrol Renov Dis. nov 2010;145.

48. Pascart T, Flipo R-M. La goutte: présentations cliniques et diagnostic. Rev Rhum. oct 2011;78:S116-21.
49. Zhang W. 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). Ann Rheum Dis. 28 mars 2006;65(10):1301-11.
50. Burns CM, Wortmann RL. Latest evidence on gout management: what the clinician needs to know. Ther Adv Chronic Dis. 1 nov 2012;3(6):271-86.
51. Forbess LJ, Fields TR. The Broad Spectrum of Urate Crystal Deposition: Unusual Presentations of Gouty Tophi. Semin Arthritis Rheum. oct 2012;42(2):146-54.
52. McQueen FM, Chhana A, Dalbeth N. Mechanisms of joint damage in gout: evidence from cellular and imaging studies. Nat Rev Rheumatol. mars 2012;8(3):173-81.
53. Eggebeen AT. Gout: An Update. Am Fam Physician. 15 sept 2007;76(6):801-8.
54. Zhang W. 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). Ann Rheum Dis. 28 mars 2006;65(10):1312-24.
55. VIDAL - Goutte - Prise en charge [Internet]. [cité 15 avr 2018]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1804/goutte/prise_en_charge/
56. Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). J Eur Urgences Réanimation. juill 2013;25(3-4):197-200.
57. Lioté F. Physiopathologie et traitement de l'inflammation goutteuse. Rev Rhum. oct 2011;78:S122-8.
58. Intoxications sévères par la colchicine d'après les données issues des Centres antipoison et de toxicovigilance français janvier 2000 – juin 2011 [Internet]. Comité de Coordination de Toxicovigilance; 2014 oct [cité 29 mars 2017]. Disponible sur: http://www.centres-antipoison.net/cctv/CCTV_Colchicine_rapport_VF_octobre_2014.pdf
59. Colchicine Opocalcium 1 mg - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 6 juill 2017]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68066715&typedoc=R>
60. Spécialités à base de colchicine : mise en garde de l'ANSM suite à de nouveaux

décès [Internet]. VIDAL. [cité 29 sept 2017]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/13510/specialites_a_base_de_colchicine_mise_en_garde_de_l_anism_suite_a_de_nouveaux_deces/

61. Dubost J-J, Mathieu S, Soubrier M. Traitement de la goutte. Rev Médecine Interne. déc 2011;32(12):751-7.

62. Interactions médicamenteuses et cytochromes - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 2 oct 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)

63. Interactions médicamenteuses et cytochromes P450. Pharma-Flash. 2002;29(4):13-6.

64. Kim RB. Drugs as P-glycoprotein substrates, inhibitors, and inducers. Drug Metab Rev. janv 2002;34(1-2):47-54.

65. Hainer BL, Matheson E, Wilkes RT. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Gout. Am Fam Physician. déc 2014;90(12):831-6.

66. FMPMC-PS - Pharmacologie - Niveau DCEM1 [Internet]. [cité 19 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.14.2.html>

67. Ilaris - Avis de la commission de la transparence [Internet]. Haute Autorité de Santé. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/ilaris_pic_ei_goutte_avis3_modifie_ct13361.pdf

68. Ilaris 150 mg - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. European Medicines Agency. [cité 6 juill 2017]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170322137164/anx_137164_fr.pdf

69. Kineret - Avis de la commission de la transparence [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2014 [cité 15 mars 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13551_KINERET_Ins_avis1_CT13551.pdf

70. Kineret - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. European Medicines Agency. [cité 15 mars 2018]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160602135155/anx_135155_fr.pdf

71. PubChem. Allopurinol [Internet]. [cité 21 mars 2017]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/allopurinol>
72. George Hitchings and Gertrude Elion | Chemical Heritage Foundation [Internet]. [cité 21 mars 2017]. Disponible sur: <https://www.chemheritage.org/historical-profile/george-hitchings-and-gertrude-elion>
73. Allopurinol EG 200 mg - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 15 mai 2017]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67728742&typedoc=R#RcpEffetsInDesirables>
74. WHO Collaborating Center. ATC/DDD Index [Internet]. [cité 21 mars 2017]. Disponible sur: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=M04AA01
75. Allopurinol et risque de survenue de toxidermies graves [Internet]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0d726dfed60daadafe7766e02654ddef.pdf
76. Fiche info - Adénuric 80 mg, comprimé pelliculé [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 16 mai 2017]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61871331>
77. Adénuric 80 mg - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. European Medicines Agency. 2015 [cité 14 mars 2017]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161208136631/anx_136631_fr.pdf
78. European Medicines Agency - Find medicine - Adenuric [Internet]. European Medicines Agency. 2017 [cité 14 mars 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000777/human_med_000627.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
79. Bénémide 500 mg, comprimé sécable - Arrêt de commercialisation [Internet]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [cité 21 mars 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments/BENEMIDE-500-mg-comprime-secable-Arret-de-commercialisation>
80. Arrêt de commercialisation de la spécialité pharmaceutique DESURIC® (benzbromarone) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 15 mars 2018]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S->

informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Arrêt-de-commercialisation-de-la-specialité-pharmaceutique-DESURIC-R-benzbromarone

81. Fasturtec 1,5 mg/mL - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. European Medicines Agency. [cité 6 juill 2017]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170524138057/anx_138057_fr.pdf

82. Krystexxa - Résumé EPAR à l'intention du public [Internet]. European Medicines Agency; [cité 3 oct 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002208/WC500138342.pdf

83. Allen KC, Champlain AH, Cotliar JA, Belknap SM, West DP, Mehta J, et al. Risk of Anaphylaxis with Repeated Courses of Rasburicase: A Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. *Drug Saf.* févr 2015;38(2):183-7.

84. Fasturtec 1,5 mg/mL - Avis de la commission de la transparence [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 6 juill 2017]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct020978.pdf>

85. Public statement on Krystexxa: Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union [Internet]. European Medicines Agency; 2016 [cité 3 oct 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2016/07/WC500210911.pdf

86. Juraschek SP, Gelber AC, Choi HK, Appel LJ, Miller ER. Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet and Sodium Intake on Serum Uric Acid: TRIAL OF DIET, DIETARY SODIUM, AND URIC ACID. *Arthritis Rheumatol.* déc 2016;68(12):3002-9.

87. Jamshed H, Gilani A-H, Sultan FAT, Amin F, Arslan J, Ghani S, et al. Almond supplementation reduces serum uric acid in coronary artery disease patients: a randomized controlled trial. *Nutr J* [Internet]. déc 2015 [cité 1 mars 2017];15(1). Disponible sur: <http://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12937-016-0195-4>

88. Anton R, Bernard M. Plantes thérapeutiques: Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique. Paris: Tec & Doc; 2003. 692 p.

89. Committee on Herbal Medicinal Products. Assessment report on *Ribes nigrum* L.,

folium [Internet]. European Medicines Agency; 2017 [cité 11 oct 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2017/02/WC500222293.pdf

90. Corp N, Pendry B. The role of Western herbal medicine in the treatment of gout. *J Herb Med.* déc 2013;3(4):157-70.

91. Committee on Herbal Medicinal Products. Assessment report on Agropyron repens (L.) P. Beauv., rhizoma [Internet]. European Medicines Agency; 2011 [cité 11 oct 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2011/03/WC500103545.pdf

92. Committee on Herbal Medicinal Products. Community herbal Monograph on *Urtica dioica* L., *Urtica urens* L., folium [Internet]. European Medicines Agency; 2008 [cité 9 oct 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2009/12/WC500018010.pdf

93. Committee on Herbal Medicinal Products. Assessment report on *Taraxacum officinale* Weber ex Wigg., folium [Internet]. European Medicines Agency; 2009 [cité 11 oct 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2011/03/WC500102977.pdf

94. Zahalka J-P. Les huiles essentielles: dictionnaire complet d'aromathérapie : 250 Huiles Essentielles, 32 hydrolats, 34 huiles végétales, 300 pathologies traitées. Paris: Éd. du Dauphin; 2014.

95. Staub H, Bayer L. Traité approfondi de phyto-aromathérapie avec présentation de 750 huiles essentielles connues. Paris: Grancher; 2013.

96. Quémoun A-C, Pensa S. Ma bible de l'homéopathie. Paris: Leduc; 2013. 694 p.

97. Paul A. La bible de l'homéopathie et des traitements naturels: un diagnostic précis pour chaque maladie, une homéopathie simple, efficace, ciblée, les remèdes associés. Paris: Le Courrier du livre; 2014. 766 p.

98. Gout: Risk Factors, Diagnosis and Treatment [Internet]. Hospital for Special Surgery. [cité 23 avr 2018]. Disponible sur: https://www.hss.edu/conditions_gout-risk-factors-diagnosis-treatment.asp

99. Académie nationale de Pharmacie. Rapport de l'Académie nationale de Pharmacie : Observance des traitements médicamenteux en France [Internet]. [cité 12 avr 2018].

Disponible

sur:

http://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_I_observance_medicamentouse_VF_CORR_DGS_2016.02.09.pdf

100. Activité physique [Internet]. World Health Organization. [cité 12 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs385/fr/>

N° d'identification :

TITRE

La goutte, une maladie en recrudescence : enquête à l'officine

Thèse soutenue le 5 juin 2018

Par Elsa Maquin

RESUME :

La goutte est devenue le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent dans le monde. Cette maladie d'autrefois associée aux excès d'alcool et de viande de la noblesse est aujourd'hui en recrudescence. L'augmentation actuelle du nombre de cas de goutte semble plutôt liée à l'allongement de la durée de vie et à la consommation de fructose. Celui-ci se retrouve dans de nombreux produits de l'industrie agro-alimentaire et il est aussi responsable de la progression d'autres maladies fréquemment associées à la goutte.

La goutte se caractérise principalement par le dépôt de cristaux d'urate de sodium au niveau des articulations entraînant ce que l'on appelle communément la crise de goutte. Au début, en dehors des crises, c'est une maladie relativement silencieuse entraînant souvent une baisse de l'observance des traitements au fil du temps. C'est là que le rôle du pharmacien prend toute son importance.

Une enquête a été menée dans plusieurs officines pour connaître le type de patient actuellement touché par la goutte et évaluer leurs connaissances sur les règles hygiéno-diététiques. Celle-ci nous a notamment montré que toutes les catégories socio-professionnelles sont touchées et qu'il existe plusieurs confusions par rapport à ces règles.

MOTS CLES : goutte, hyperuricémie, enquête à l'officine, règles hygiéno-diététiques

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme Leininger-Muller Brigitte Professeur des universités	INSERM U954, NGERE Nutrition, Génétique et exposition aux risques environnementaux	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème 6

Thèmes	1 – Sciences fondamentales 3 – Médicament 5 - Biologie	2 – Hygiène/Environnement 4 – Alimentation – Nutrition 6 – Pratique professionnelle
---------------	---	--

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 5 juin 2018

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par : Elsa MAQUIN

Sujet :

La goutte, une maladie en recrudescence : enquête à l'officine

Jury :

Président : Mme Brigitte LEININGER-MULLER, Professeur
Directeur : Mme Brigitte LEININGER-MULLER, Professeur
Juges : Mme Béatrice DEMORE, Maître de conférences
M. Stéphane GIBAUD, Maître de conférences
M. Dominique SCHNEEBERGER, Pharmacien

Vu,

Nancy, le 3.05.2018

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

Mme Brigitte LEININGER-MULLER

Vu et approuvé,

Nancy, le 4.05.2018

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 14 MAI 2018

Le Président de l'Université de Lorraine,

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 10267