

**UNIVERSITÉ MOHAMMED V-RABAT
FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT**

ANNEE : 2016

THÈSE N° : 53

**LA GOUTTE ET LE RÔLE DU PHARMACIEN
D'OFFICINE DANS SA PRISE EN CHARGE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le:.....2016

PAR

Mlle ASKALI Bochra

Née le 20 Mars 1990 à Nador

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : hyperuricémie, la goutte, rôle du pharmacien, colchicine, allopurinol.

MEMBRES DE JURY

Mr M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Mme S. TELLAL

Professeur de Biochimie

Mme M. NAZIH

Professeur d'Hématologie biologique

Mme S. EL HAMZAoui

Professeur de Microbiologie

Mr Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

PRÉSIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :a

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

| | |
|--------------------------|-----------------------------|
| Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| Pr. TAOBANE Hamid* | Chirurgie Thoracique |

Mai et Novembre 1982

| | |
|-------------------------|----------------------|
| Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
|-------------------------|----------------------|

Novembre 1983

| | |
|-------------------------------|--------------|
| Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI | Rhumatologie |
|-------------------------------|--------------|

Décembre 1984

| | |
|--------------------------|---|
| Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i> |
| Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| Pr. SETTAF Abdellatif | pathologie Chirurgicale |

Novembre et Décembre 1985

| | |
|---------------------------------------|-------------------------|
| Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| Pr. BENS Aid Younes | Pathologie Chirurgicale |
| Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –*Doyen de la FMPR*
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation –*Doyen de la*

FMPO

Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – *Dir. du Centre National PV*
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation

Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUDAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- *Directeur CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia

Urologie
Chirurgie Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie

Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - *Dir. HMIMV*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie

Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation **inspecteur SS**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale

Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *

Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-ptisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique

Urologie

Cardiologie

Gastro-Entérologie

Biochimie-Chimie

Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik

Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid

Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale

Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Noureddine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leïla
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation **directeur ERSSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale

Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*

Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie

Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam

Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-ptisiologie
Microbiologie

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation

Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mona*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie générale
Hématologie Biologique
Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSghIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologi
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie

Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHANIMI Zineb
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Pédiatrie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

**Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

| | |
|----------------------------------|--|
| Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| Pr. ALAMI OUHABI Naima | Biochimie – chimie |
| Pr. ALAOUI KATIM | Pharmacologie |
| Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie |
| Pr. ANSAR M'hammed | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| Pr. BOURJOUANE Mohamed | Microbiologie |
| Pr. BARKYOU Malika | Histologie-Embryologie |
| Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia | Biochimie – chimie |
| Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie |
| Pr. DRAOUI Mustapha | Chimie Analytique |
| Pr. EL GUESSABI Lahcen | Pharmacognosie |
| Pr. ETTAIB Abdelkader | Zootchnie |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbes | Pharmacologie |
| Pr. HAMZAOUI Laila | Biophysique |
| Pr. HMAMOUCHE Mohamed | Chimie Organique |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine | Biologie moléculaire |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Biologie |
| Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique |
| Pr. REDHA Ahlam | Chimie |
| Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |
| Pr. ZELLOU Amina | Chimie Organique |

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



Dédicaces



Je dédie cette thèse à...

A la mémoire de ma grand-mère Fadma

Puisse Dieu tout puissant vous accorder sa clémence, sa miséricorde
et vous accueillir dans son saint paradis....

A mes très chers parents

ASKALI MEHDI ; EL KHADARI MEGHNA

*J'ai toujours attendu avec une grande impatience ce jour ou de
manière solennelle et devant l'ensemble de mes maitres, condisciples et amis,
Je vous témoignerai toute la gratitude d'une fille qui s'est toujours vantée
de vous avoir comme père et mère.*

*Aucune dédicace n'est susceptible de vous exprimer la profondeur de mon amour,
de mon estime et l'infinie reconnaissance pour tous les sacrifices consentis
avec dévouements pour mon éducation et mes longues années d'études.
Vous avez guetté mes pas et vous m'avez couvré de tendresse, vos prières
et vos bénédictions m'ont été d'un grand secours
pour mener à bien mes études.*

*Je serai votre dévoué pour tout le restant de mon existence et
nulle déclaration ne m'allégerais de la lourde responsabilité
dont je me sens investie à votre égard.*

*Ce travail, et ce que je suis aujourd'hui sont le fruit de toutes les peines
et tous les sacrifices que vous n'avez cessé de déployer.*

*Qu'ALLAH le tout puissant, vous comble de santé,
de prospérité et vous accorde une longue vie afin que je puisse vous combler
à mon tour...*

A mes trois frères

Mohamed, Rachid, Abdorrahim

*Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de
tendresse envers vous.*

*En souvenir d'une enfance dont nous avons partagé les meilleurs et les plus
agréables moments.*

*Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, ce travail est un
témoignage de mon attachement et de mon amour.*

Puisse Dieu le tout puissant exhausser tous vos vœux.

À mes chères ami(es)
Samia, Ikhlass, Souad, Ibtisam, Hanan, Ahlam. Hamza,
Mamadou, Aziz, Hassan...

Merci pour votre amour, votre amitié, les bons moments qu'on a passé ensemble, de votre soutien et de votre serviabilité.

À tous mes collègues et confrères.
À tous ceux qui ont participé de loin ou de près à la réalisation
de ce travail.

Remerciements



*A notre Maître et Président de Jury,
Mimoun ZOUHDI Professeur de microbiologie à la
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat et Chef
de service de Microbiologie au CHU Ibn SINA de
Rabat.*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites
en acceptant la présidence de notre Jury de thèse.*

*Vous nous avez accueillis avec beaucoup de gentillesse et
d'égard. Votre compétence, vos qualités humaines et surtout
la clarté et la simplicité de votre enseignement ont suscité en
nous une profonde admiration.*

*Veillez accepter, cher maître, l'assurance de notre estime et
de notre profond respect.*

Merci !



*A notre Maître et Rapporteur de thèse
Mme Saida TELLAL, Professeur de Biochimie à la
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat,*

*Mes sincères remerciements viennent en premier lieu à vous
Mme. Saida TELLAL, vous qui m'avez permis de réaliser à bien
cette thèse. Vos conseils et votre gentillesse m'ont été
considérablement précieux.*

*Vous m'avez toujours réservé un bon accueil malgré vos
obligations professionnelles.*

*Je suis très heureux de pouvoir exprimer ma profonde gratitude
pour tous les efforts que vous avez déployés afin que ce travail
puisse aboutir.*

Merci !



*A notre Maître et Membre du jury,
Mme. Mona NAZIH Professeur d'Hématologie
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat,*

*Votre assistance parmi les membres du jury de thèse nous
honore beaucoup.*

*Votre sympathie et votre gentillesse nous encouragent et nous
incite d'avantage à vouloir puiser de votre savoir.*

*Permettez-nous chère professeur de vous exprimer nos
remerciements les plus sincères.*

Merci !



*A notre Maître et Membre du jury,
Mme. SAKINA EL HAMZAOU
Professeur de Microbiologie à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Rabat,*

*C'est pour nous un honneur et un grand privilège de vous
avoir dans notre jury de thèse.*

*Merci pour la simplicité que vous avez témoigné en
acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre
gratitude et de notre grande estime.*

Merci !



*A notre Maître et Membre du jury,
Mr Yassine SEKHSOUKH Professeur de microbiologie
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat,*

*Vous nous avez reçus avec beaucoup d'amabilité, nous
en avons été touchés. C'est pour nous un grand honneur
de vous avoir dans notre Jury pour juger notre travail.
Veuillez recevoir l'expression de ma reconnaissance et
de mon respect.*

Merci !



Liste des figures

- Figure 1 :** Acide urique (acide faible, non dissocié)
- Figure 2 :** Urate + H⁺ (forme anionique circulante, plus soluble)
- Figure 3 :** Formule et numérotation du noyau purique
- Figure 4 :** La désamination oxydative de l'Adénine en hypoxanthine
- Figure 5 :** La désamination de guanine en xanthine
- Figure 6 :** Précurseur de synthèse des bases puriques
- Figure 7 :** Structure d'un nucléotide
- Figure 8 :** Formation de 5-PRPP à partir de R5P
- Figure 9 :** L'introduction de l'atome N 9
- Figure 10 :** Schéma général de synthèse de l'IMP
- Figure 11 :** Synthèse de l'AMP
- Figure 12 :** Schéma de synthèse de GMP à partir de IMP
- Figure 13 :** Catabolisme des nucléotides purique et génération de l'acide urique
- Figure 14 :** Schéma de régulation de la purinosynthèse de novo
- Figure 15 :** Voies de récupération des purines
- Figure 16 :** mécanisme de l'activation de la caspase-1
- Figure 17 :** Représentation schématique de l'inflammation aigue goutteuse
- Figure 18 :** Représentation schématique des mécanismes d'autolimitation de l'inflammation
- Figure 19 :** Résolution de la crise de goutte.
- Figure 20:** Goutte aiguë du gros orteil, avec tuméfaction, rougeur et tendance à la desquamation de la peau, « brûlée » par l'intensité de l'inflammation

- Figure 21 :** Tophus au niveau de l'articulation interphalangienne distale
- Figure 22 :** Goutte tophacée chez un sujet porteur d'un psoriasis vulgaire étendu
- Figure 23 :** Tophus des doigts chez un patient transplanté cardiaque
- Figure 24 :** Accés goutteux pseudo phlegmoneux
- Figure 25:** Hygroma goutteux
- Figure 26 :** Amas de cristaux d'urate monosodique observés au microscope en lumière polarisée **(a)** et avec compensateur rouge de premier ordre **(b)**
- Figure 27:** Goutte chronique tophacée de l'interphalangienne proximale, avec les aspects érosifs typiques aux radiographies.
- Figure 28:** La structure de la colchicine
- Figure 29:** Rôle des deux principales protéines de métabolisme (CYP3A4) et de transport (P-gp) dans le sort de la colchicine au sein de l'organisme après son administration par voie orale
- Figure 30:** Schéma d'action des trois antagonistes de l'interleukine 1 (IL-1) pour le traitement de l'accès aigu goutteux
- Figure 31:** Mécanisme d'action de l'allopurinol
- Figure 32:** Arbre décisionnel relatif à la prise en charge de la goutte

Liste des abréviations

| | |
|--------------------------------------|---|
| AA | Acide acétylsalicylique |
| ACR | American College of Rheumatology |
| ACTH | Hormone adrénocorticotrope |
| AINS | Anti-inflammatoire non stéroïdien |
| AMM | Autorisation de mise sur le marché |
| AMP, ATP | Adénosine monophosphate ou acide adénylique, adénosine triphosphate |
| AMPc | Adénosine monophosphate cyclique |
| ANSM | Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé |
| ARNm | Acide ribonucléique messenger |
| ATU | Autorisation temporaire d'utilisation |
| DRESS | Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms |
| EULAR | European ligue against rheumatism |
| G6PD | Glucose-6-phosphate déshydrogénase |
| GMP, GTP | Guanosine monophosphate ou acide guanylique, guanosine triphosphate |
| GMPc | Guanosine monophosphate cyclique |
| HGPRT | Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transférase |
| IL-1-β, IL-8 | Interleukine 1- β , Interleukine 8 |
| IMP | Inosine monophosphate ou acide inosinique |
| MTP | Métatarsophalangienne |
| NF-κB | Nuclear factor-kappa B |
| P-gp | Glycoprotéine P |
| PNN | Polynucléaire neutrophile |
| PRPP | Phosphoribosyl- α -D-1-pyrophosphate |
| TNF-α | Tumor necrosis factor alpha |
| UDPGT | UDP glucuronosyltransférase |
| UMS | Urate monosodique |
| XMP | Xanthosine monophosphate ou acide xanthinique |

TABLES DES MATIERES

| | |
|--|-----------|
| INTRODUCTION | 1 |
| PREMIERE PARTIE : LA GOUTTE..... | 3 |
| I.DEFINITION | 4 |
| II.HISTORIQUE | 4 |
| III.EPIDEMIOLOGIE DE LA GOUTTE..... | 4 |
| 1. Prévalence de la goutte | 6 |
| 2. Facteurs potentiellement associés à une augmentation du risque de goutte | 7 |
| 2.1. L'hyperuricémie :..... | 7 |
| 2.2. Âge et sexe | 7 |
| 2.3. L'alimentation :..... | 8 |
| 2.4. Masse corporelle, syndrome métabolique, et la goutte..... | 8 |
| 2.5. Facteurs génétiques | 10 |
| 2.6. Alcool..... | 12 |
| 2.7. Médicaments | 12 |
| 2.7.1. Les médicaments cardiovasculaires | 13 |
| a. Les diurétiques | 13 |
| b. Les bêtabloquants | 14 |
| c. Les salicylés..... | 14 |
| 2.7.2. La ciclosporine | 14 |
| 2.7.3. Antibiotiques antituberculeux | 15 |
| a. Le pyrazinamide | 15 |
| b. Ethambutol | 15 |
| 2.7.4. Ritonavir | 15 |
| 2.7.5. Autres médicaments | 16 |
| IV.DE L'HYPERURICEMIE A LA GOUTTE | 16 |

| | |
|--|----|
| b. Activité accrue en PRPP synthétase..... | 42 |
| 5.1.1.1.2. Hyperuricémie liée à un trouble du métabolisme Glucidique | 43 |
| a. Le déficit en glucose-6-phosphatase (glycogénose hépatique de type1) | 43 |
| b. Le déficit en fructose-1 phosphate aldolase (intolérance héréditaire au fructose)..... | 44 |
| 5.1.1.2. hyperuricémie idiopathique | 45 |
| 5.1.2. Les hyperuricémies secondaires | 45 |
| 5.1.2.1. Hyperuricémie secondaire par excès d'apport Alimentaire | 45 |
| 5.1.2.2. Hyperuricémie par augmentation du turnover des acides nucléiques | 46 |
| 5.2. Hyperuricémie par défaut d'élimination rénale | 47 |
| 5.2.1. Primitives | 47 |
| 5.2.2. Secondaires | 47 |
| 5.2.2.1. Les affections rénales | 48 |
| 5.2.2.2. Endocrinopathies | 51 |
| 5.2.2.3. Hyperuricémie iatrogène | 51 |
| 5.3. Cas particulier : l'hyperuricémie durant la grossesse | 51 |
| 6. La physiopathologie de la goutte | 51 |
| 6.1. Les notions de bases dans l'inflammation goutteuse | 51 |
| 6.1.1. L'IL-1 β et sa plateforme de maturation : l'inflammasome .. | 52 |
| 6.1.1.1. L'IL-1 β | 52 |
| 6.1.1.2. Caspase-1 | 53 |
| 6.1.1.3. Inflammasome, plateforme d'activation de la caspase-1 | 53 |
| 6.2. Mécanismes de l'inflammation aiguë | 54 |
| 6.2.1. Déclenchement de l'accès aigu | 55 |

| | |
|--|----|
| 6.2.1.1. Phagocytose | 56 |
| 6.2.1.2. Interaction directe entre cellules et cristaux nus, non recouverts de protéines. | 57 |
| 6.2.1.3. Interaction des cristaux d'UMS revêtus de protéines..... | 58 |
| 6.2.2. Inflammasome et immunité innée | 59 |
| 6.2.3. Amplification de la réaction inflammatoire | 59 |
| 6.2.4. Résolution spontanée de l'inflammation aiguë | 60 |
| 6.3. Inflammation inter-critique et chronique | 62 |
| 6.4. Inflammation chronique et activation Chondrocytaire | 63 |
| 7. les manifestations cliniques de la goutte | 63 |
| 7.1. Hyperuricémie asymptomatique | 64 |
| 7.2. Goutte aiguë | 64 |
| 7.3. facteurs déclenchants | 64 |
| 7.2.2. La présentation clinique..... | 64 |
| 7.2.2.1. phase du prodrome | 64 |
| 7.2.2.2. caractéristiques d'un accès goutteux typique..... | 64 |
| 7.3. la phase intercritiques..... | 67 |
| 7.4. La phase chronique | 68 |
| 7.5. Goutte des transplantés | 71 |
| 7.6. Crise de gouttes atypiques..... | 73 |
| 8. Diagnostic de la goutte..... | 75 |
| 8.1. Classifications des diagnostics cliniques de la goutte..... | 75 |
| 8.2. Diagnostic de la goutte aiguë | 80 |
| 8.2.1. Les signes biologiques | 80 |
| 8.2.2. Radiologie | 82 |
| 8.2.3. L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) | 82 |
| 8.2.4. L'échographie | 82 |
| 8.2.5. Diagnostic différentiel | 83 |

| | |
|---|----|
| 8.3 Diagnostic de la goutte chronique | 83 |
| 8.3.1. Signes biologiques | 83 |
| 8.3.2. IRM..... | 84 |
| 8.3.3. Radiologie..... | 84 |
| 9. les complications de la goutte | 85 |
| La deuxième partie: Traitement de la goutte et conseils du pharmacien | |
| d'officine dans sa prise en charge | 86 |
| I-TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DE LA GOUTTE : | 87 |
| 1. traitement médicamenteux des crises aiguës | 87 |
| 1.1. Colchicine | 88 |
| 1.1.1. Structure | 88 |
| 1.1.2. Mécanisme d'action : | 88 |
| 1.1.3. Indications : | 89 |
| 1.1.4. Spécialités pharmaceutiques | 89 |
| 1.1.5. Pharmacocinétique : | 90 |
| 1.1.6. Modalités de prescription | 92 |
| 1.1.7. Contre indication | 93 |
| 1.1.8. Effets indésirables graves dose-dépendants | 93 |
| 1.1.9 les signes d'un surdosage à la colchicine | 94 |
| 1.1.10. Interactions avec la colchicine | 96 |
| 1.1.11. Précautions d'emploi | 96 |
| 1.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens..... | 96 |
| 1.2.1. Mécanisme d'action | 97 |
| 1.2.2. Pharmacocinétique | 98 |
| 1.2.3. Indications | 98 |
| 1.2.4. Posologie | 98 |
| 1.2.5. Effets indésirables | 99 |
| 1.2.6. Contre indications | 99 |

| | |
|--|------------|
| 1.2.7. Interactions médicamenteuses | 99 |
| 1.3. Traitement local : ponction évacuatrice et infiltration | |
| Cortisonique | 101 |
| 1.4. Corticothérapie systémique | 101 |
| 1.5. Associations thérapeutiques : | 102 |
| 1.6. L'inefficacité du traitement..... | 102 |
| 1.7. Les nouveaux traitements de l'accès goutteux : | 102 |
| 1.7.1. Les inhibiteurs de l'IL-1 β | 102 |
| 1.7.2 L'ACTH | 105 |
| 2. traitements de l'hyperuricémie au long cours..... | 107 |
| 2.1. L'hyperuricémie asymptomatique | 107 |
| 2.2. Traitement de la goutte chronique | 107 |
| 2.2.1. Les inhibiteurs de synthèse d'acide urique | 108 |
| 2.2.1.1 Allopurinol Zyloric ® | 108 |
| 2.1.2. Le fébuxostat | 111 |
| 2.2. Traitements uricosuriques | 114 |
| 2.2.1. Le Probenécide | 114 |
| 2.2.2. Benzbromarone..... | 116 |
| 2.2.3 Un nouvel uricosurique : le RDEA594 | 116 |
| 2.2.3. Autres agents uricosurique | 117 |
| 2.3. Les uricases | 117 |
| 2.4. Prévention des accès aigus | 118 |
| II-TRAITEMENT NON MEDICAMENTEUX DE LA GOUTTE | 120 |
| 1. Immobilisation articulaire..... | 120 |
| 2. Régime alimentaire | 121 |
| III. ROLE DU PHARMACIEN A TRAVERS SES CONSEILS A L'OFFICINE.. | 122 |
| 1. L'éducation du patient goutteux | 122 |
| 2. Rappeler les règles hygiéno-diététiques essentielles | 124 |

| | |
|---|------------|
| 2.1. Le régime hypo-uricémiant | 124 |
| 2.1.1 Augmenter l'élimination urinaire de l'acide urique | 124 |
| 2.1.2. Enrailler la chronicité des crises par une alimentation adaptée | 125 |
| 2.2. L'activité physique | 127 |
| 3. Traiter les anomalies métaboliques associées..... | 127 |
| En cas de surcharge pondérale | 127 |
| 3.2. La dyslipidémie | 128 |
| 3.3. L'hypertension artérielle | 128 |
| 4. Les thérapeutiques adjuvantes | 128 |
| 4.1. Phytothérapie..... | 129 |
| 4.2. Homéothérapie | 130 |
| 4.3. Aromathérapie..... | 130 |
| 4.4. Oligothérapie et vitaminothérapie..... | 130 |
| 4.5. Orthopédie..... | 130 |
| 5. les conseils propres à la crise de goutte | 131 |
| 5.1. Conseils généraux | 131 |
| 5.2. Conseils en vue du bon usage du médicament..... | 131 |
| 6. Conseils propres à la goutte chronique | 132 |
| 6.1. Conseils généraux | 132 |
| 6.2. Conseils en vue du bon usage du médicament..... | 133 |
| CONCLUSION | 135 |

INTRODUCTION

La goutte est l'une des maladies métaboliques les plus anciennes décrites. Elle a été de tout temps associée à une alimentation trop riche et à un excès de consommation d'alcool. C'est un sujet plus vaste que la simple crise de la podagre. Il s'agit d'une pathologie articulaire inflammatoire induite par les dépôts de cristaux d'urate mono sodique dans les articulations et les tissus environnants, et elle est fortement associée à l'hyperuricémie chronique.

Elle ne s'agit pas d'une maladie ancienne et démodée. Sa prévalence est de 1 % et sa fréquence est en constante augmentation que ce soit dans les pays occidentaux ou dans des pays où elle était autrefois absente. Elle fait l'objet de nombreux travaux qui permettent de mieux comprendre sa physiopathologie qui ne se résume pas à la goutte métabolique (excès de synthèse de l'acide) et la goutte rénale (insuffisance de son élimination).

La goutte n'est pas une maladie bénigne, elle peut évoluer en absence de traitement convenable vers une arthropathie sévère invalidante avec des complications rénales évolutives.

L'affection est beaucoup plus fréquente chez l'homme que chez la femme et débute le plus souvent à l'âge moyen. La goutte n'est pas toujours une maladie causée par des excès en particulier alimentaires, il y a d'autres facteurs qui influencent la survenue de cette affection dont les facteurs génétiques qui ne sont pas rares.

Malgré que la goutte soit considérée comme la seule maladie curable en rhumatologie, l'observance du traitement par les patients atteints de goutte reste faible d'où l'échec de traitement.

Pour améliorer l'observance de ces patients, le rôle du pharmacien demeure très important et primordial dans la prise en charge optimale du patient goutteux notamment à travers l'éducation de ce dernier et le suivi des conseils.

Notre travail sera scindé en deux parties :

Partie I: la présentation de la goutte

Partie II: le traitement et le conseil du pharmacien d'officine.

PREMIERE PARTIE :

LA GOUTTE

I. DEFINITION

La goutte est une maladie métabolique qui résulte d'une augmentation de la concentration d'acide urique dans le sang (hyperuricémie) au delà de laquelle il y a un risque significatif de crise de goutte. Cette hyperuricémie est définie comme une uricémie $> 420 \mu\text{mol/l}$ (70 mg/l) chez l'homme, et $> 360 \mu\text{mol/l}$ (60 mg/l) chez la femme.

Quand une sursaturation en urates est atteinte, des cristaux d'urate monosodique (UMS) se forment dans l'articulation. Chez certains individus, ces cristaux provoquent une réponse inflammatoire douloureuse autolimitée, caractéristique de la crise de goutte aiguë [1,2].

II. HISTORIQUE

La goutte, appelée autrefois **< podagre >** par les médecins grecs (ποδάγρα : poûs = pied et agra = chasse, prise, capture), qui signifie « pris par le pied », en raison des ressemblances à ce qui pouvait arriver aux pattes des animaux quand ils étaient pris dans un piège [87], était déjà connue depuis la haute antiquité Egyptienne 2640 avant notre ère.

Le Papyrus d'Ebers daté de 1500 ans avant notre ère, mentionne l'utilisation de crocus pour la traiter.

Hippocrate, au Ve siècle avant notre ère, en fait une description assez précise, et rattache la maladie qui « *empêche de marcher* » à l'oisiveté et l'intempérance. Et il a fait quelques aphorismes tels que la rareté de la prédisposition à la goutte chez l'enfant et la femme non ménopausée, sa fréquence chez l'homme, et sa relation avec une alimentation riche en excès.

À Rome, la goutte frappe nombre de patriciens et préoccupe les médecins gréco-romains. Galien, pour qui la goutte était une simple fluxion « sans acrimonie », décrit parfaitement les tophi, qu'il associe à la débauche et aux libations excessives, tout en soulignant l'existence d'un trait héréditaire qui en favorise la survenue.

Au Moyen-Âge, la confusion est souvent faite entre goutte et rhumatismes. Randolphe de Bocking (1197-1258), fut le premier à utiliser l'appellation de « **goutte** » pour désigner la podagre et, probablement, d'autres formes de rhumatismes. En fait, la distinction entre la goutte et les rhumatismes ne sera faite formellement que plusieurs siècles plus tard par

Guillaume de Baillou (1538-1616). Selon la croyance médiévale, c'était l'excès de l'une des quatre humeurs (sang, pituite, bile jaune et noire) « qui tombait en goutte sur les jointures ».

Jean Fernel (1497- 1556), médecin d'Henri II, considérait, en toute fidélité à Hippocrate et à Galien, que l'infiltration des articulations procédait d'une chute des humeurs à partir du cerveau. Le cerveau agirait comme une ventouse qui attire les humeurs vers le haut avant de les abandonner vers le bas, chargées de « flegme dur et froid ». La « liqueur » enserrée dans l'étau du crâne, s'infiltrerait dans les jointures pour les « entraver et les irriter ». Cette conception de la chute des humeurs sous forme de gouttes est confirmée par Nicolas Abraham de la Framboiseraie (1560-1636), médecin d'Henri IV, qui voit dans la douleur goutteuse une distillation perturbée dégoulinant du chef jusqu'aux articulations des extrémités. Cette conception physiopathologique donna durablement son nom à la maladie.

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

C'est à Antoni van Leeuwenhoek (1632- 1723) et à son microscope que revint le mérite de décrire la présence de cristaux dans les tophi. Louis Jacques Thénard, célèbre chimiste français, attribua au chimiste suédois Carl-Wilhelm Scheele (1742-1786) la découverte de l'acide urique à partir de calculs urinaires provenant d'un goutteux, et le nomma successivement acide bézoardique et lithique. Par la suite, le chimiste anglais William Hyde Wollaston démontra la présence d'acide urique dans les tophi.

Il fallut attendre 50 ans pour qu'Alfred Baring Garrod (1819-1907) mette au point un dosage biologique de l'acide urique, et montre qu'il est augmenté dans le sang et l'urine des goutteux. Il affirma, dès lors, que la goutte était la conséquence et non la cause d'un excès d'acide urique. La démonstration expérimentale fut apportée par Freudweiler, qui parvint à provoquer une crise de goutte en injectant des microcristaux d'urate dans une articulation, tandis que His induisait la formation des tophi par des injections sous-cutanées d'urates. La description de la formule de l'acide urique par Hermann Fischer (1852-1919), acheva l'histoire chimique de la goutte. Il resta alors à confirmer son origine héréditaire, affirmée dès le IIe siècle par Aretarus de Cappadoce, et confirmée par William Cullen, au XVIIIe siècle.

Cette quête ne trouvera son épilogue qu'en 1967, lorsque J.-E. Seegmiller et son équipe identifient le premier déficit enzymatique du métabolisme des purines [27].

III. EPIDEMIOLOGIE DE LA GOUTTE

1. Prévalence de la goutte

Le profil épidémiologique de la goutte a été établi en occident par des études hospitalières et des enquêtes de populations. Les estimations de la prévalence de la goutte sont de l'ordre de 1 à 1,5 %, ce qui en fait la plus fréquente des arthrites inflammatoires.

Aux Etats- Unis, la National Health Interview Survey donne des renseignements sur la prévalence de la goutte estimée sur la seule déclaration des sujets interrogés. La prévalence de la goutte dans la population générale, mesurée au fil des ans par cette même méthode, est passée de 4,8 ‰ en 1969 à 9,4 ‰ en 1996 pour l'ensemble de la population [23]. Récemment, l'analyse de la NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) a évalué la prévalence de la goutte aux Etats-Unis dans la population âgée de 20 ans et plus à 3,9 % en 2007-2008, alors qu'elle était estimée, dans cette même base de données, à 2,7 % dans l'enquête menée de 1988 à 1994, ce qui suggère que la prévalence de la maladie continue d'augmenter aux Etats-Unis [86].

L'affection est beaucoup plus fréquente chez l'homme que chez la femme et débute le plus souvent à l'âge moyen. Contrairement à ce que l'on pourrait croire, c'est une affection assez fréquente (0,66 % de la population globale), avec des fréquences particulièrement élevées dans certaines populations [3,6].

En Angleterre, entre 1970 et 1990, la prévalence de la goutte a été passée de 0.3% à 1% de l'ensemble de la population.

Depuis 2000 à 2005, 1.4% de la population d'Angleterre a été estimé d'avoir la goutte.

Cette augmentation de la prévalence de la goutte a aussi concerné la Nouvelle-Zélande, et en particulier les Maori, la Chine et la Taiwan [4].

D'après ces études, la prévalence était, dans toutes les tranches d'âge, plus élevée chez l'homme que chez la femme, même si cette prédominance masculine s'atténuait avec l'âge[5].

Le vieillissement des populations, l'augmentation de l'utilisation des diurétiques et surtout les changements alimentaires et l'épidémie d'obésité semblent les principaux facteurs expliquant cette augmentation [84].

2. Facteurs potentiellement associés à une augmentation du risque de goutte

Dans la plupart des cas, la goutte est primitive. Son apparition peut être influencée par divers facteurs environnementaux. Une recherche américaine a d'ailleurs montré que l'hyperuricémie serait déterminée génétiquement alors que l'apparition de la goutte serait plutôt liée à des facteurs environnementaux. [17,24].

2.1. L'hyperuricémie :

L'hyperuricémie est habituellement définie comme une uricémie supérieure à 70 mg/l (420 micromol/l) [22].

Le risque de goutte augmente avec le degré et la durée de l'hyperuricémie et la fréquence des crises augmente de façon exponentielle pour des uricémies supérieures à 420 $\mu\text{mol/l}$. Ainsi, dans une étude prospective de 15 ans et portant sur 2000 hommes, l'incidence annuelle de la goutte passe de 0,01 % pour une uricémie inférieure à 420 $\mu\text{mol/l}$, à 0,09 % pour une uricémie de 420 à 480 $\mu\text{mol/l}$ et à 4,9 % lorsque l'uricémie dépasse 540 $\mu\text{mol/l}$ [20]. Cependant, il faut rappeler que 10 % seulement des sujets hyperuricémiques développeront la goutte suggérant ainsi d'autres facteurs, encore inconnus, dans la survenue de cette maladie [20,16].

L'hyperuricémie à son tour est favorisée par d'autres facteurs tels que la prise de médicaments comme les diurétiques et l'insuffisance rénale, c'est pour ça qu'elle est fréquemment associée aux autres désordres métaboliques [19].

2.2. Âge et sexe

L'augmentation de la prévalence de la goutte avec l'âge et la prédominance masculine sont classiques et confirmées par toutes les études [20]. La fréquence de la goutte augmente de façon linéaire avec l'âge, ce qui s'explique sans doute par la lenteur de la formation des dépôts cristallins pathogènes d'urate mono-sodique [84].

La maladie est rare avant 45 ans, notamment chez la femme. Les gouttes féminines débutent souvent après la ménopause car les estrogènes protègent la femme par leur effet uricosurique. Le rôle protecteur des estrogènes a été bien démontré chez la femme, l'étude la plus récente ayant montré une incidence de 0,6/1000 chez les femmes de moins de 45 ans, et de 2,5/1000 chez les femmes de plus de 75 ans, et l'étude Framingham a montré, l'élévation de l'uricémie chez la femme après la ménopause [26]. En revanche, chez les goutteux de plus de 60 ans, 30 à 50 % sont des femmes. La goutte touche ainsi plus tardivement la femme que l'homme [12,21,80].

2.3. L'alimentation :

L'alimentation joue un rôle incontestable dans la survenue de la maladie goutteuse. Une étude épidémiologique effectuée aux Etats-Unis a montré qu'une alimentation riche en purines animales (viandes, fruits de mer, poissons) était associée à une concentration sanguine élevée en acide urique. Cependant, une alimentation à base de végétaux riches en purines (petits pois, lentilles, épinards, haricots verts ou choux-fleurs) n'était pas associée à une augmentation du risque de goutte [12]. La consommation de produits laitiers semblait au contraire protéger de la goutte du fait de la capacité de la caséine et de la lactalbumine à augmenter l'excrétion urinaire d'acide urique [21,25].

Plus récemment, il a été montré que la consommation de plus de deux sodas classiques ou édulcorés au fructose, ou de jus de fruits riches en fructose, augmentait le risque de goutte, et que la consommation de café et l'apport de vitamine C diminuait ce risque [26].

2.4. Masse corporelle, syndrome métabolique, et la goutte

• Le syndrome métabolique et l'hyperuricémie

L'hyperuricémie et la goutte sont aussi fortement associées au syndrome métabolique qui, par définition, correspond à la présence simultanée de trois facteurs parmi cinq, toutes les combinaisons étant possibles, ces facteurs sont :

- L'obésité,
- L'hypertension artérielle,
- L'intolérance au glucose ou le diabète,

- La dyslipémie avec hypertriglycéridémie
- Diminution du HDL cholestérol [28].

L'association augmente avec l'uricémie et l'âge. Elle est encore plus forte chez la femme. La relation entre le syndrome métabolique et la goutte est supposée médiée par l'hyperuricémie [2]. Les concentrations sériques d'acide uriques ont corrélées au degré d'adiposité abdominale et aux mesures d'insulinorésistance en effet, l'insuline inhibe l'excrétion rénal et tubulaire d'acide urique d'où une augmentation de la réabsorption tubulaire d'urate. De plus, les fortes consommations de fructose sont source d'hyperuricémie et d'obésité, donc on peut conclure que la goutte et le syndrome métabolique ont des facteurs diététiques communs. Mais une étude prospective de 2 cohortes a montré que l'hyperuricémie précède l'apparition du syndrome métabolique et le modèle animal de rats dont le régime alimentaire est enrichi en fructose suggère que le traitement de l'hyperuricémie pourrait prévenir l'apparition du syndrome métabolique. L'association entre goutte et dyslipémie est bien établie et intéresse surtout l'hypertriglycéridémie présente chez 50 à 75 % des goutteux [44,84].

• L'obésité :

L'obésité est une maladie chronique responsable d'une surmorbidity et d'une surmortalité, et favorise la survenue de nombreuses maladies : soit du fait d'un excès de masse grasse, soit en raison d'un état inflammatoire chronique [10].

On connaît bien les liens entre alimentation et goutte. L'ingestion d'alcools forts, de bière avec ou sans alcool, de sodas riches en fructose augmente parfois de façon importante l'uricémie. De même, les aliments riches en purines animales, mais pas végétales, sont hyperuricémiants. D'où l'association de l'obésité à la goutte.

Le risque de goutte augmente avec le poids corporel et le rapport tour de hanche sur tour de poitrine, ceci s'expliquerait par le fait que l'obésité est associée à un hyperinsulinisme. Or, l'insuline augmente la réabsorption tubulaire d'urates.

L'augmentation de la fréquence de l'obésité que l'on note dans diverses parties du monde est probablement l'une des principales explications de l'augmentation de la prévalence de l'hyperuricémie et de la goutte. Des mesures diététiques basées sur la correction de

l'hyperinsulinisme et sur la perte de poids peuvent ainsi diminuer l'uricémie et le risque de goutte. En effet, une perte de poids de plus de 10 kg diminue l'uricémie d'environ 35 μ M. En revanche il faut conseiller une perte de poids progressive, car l'amaigrissement rapide peut générer une cétose et majorer les chiffres d'uricémie [11].

2.5. Facteurs génétiques

Ces dernières années ont vu des avancées considérables dans la compréhension des bases génétiques de l'hyperuricémie et de la goutte, nous disposons aujourd'hui des informations suffisantes sur des gènes identifiés comme importants dans la survenue de l'hyperuricémie.

Dans une étude récente sur jumeaux masculins Américains, les auteurs n'ont pas retrouvé de différence dans la prévalence de goutte entre les jumeaux monozygotes et dizygotes. Cependant, les jumeaux monozygotes étaient deux fois plus concordants en termes de survenue d'hyperuricémie que les dizygotes (53 % vs 24 %). Ces résultats ont amené les auteurs de l'étude à conclure que l'hyperuricémie était déterminée génétiquement alors que le développement de goutte était lié à des facteurs environnementaux.

La plupart des gènes identifiés sont impliqués soit dans l'excrétion soit dans la réabsorption de l'urate dans le tubule rénal [24].

- **SLC2A9**

L'association la plus forte a été retrouvée avec le SLC2A9, transporteur d'urates qui a été précédemment incriminé dans le transport du glucose, avec son nom alternatif GLUT 9. Les études génétiques et fonctionnelles ont montré que ce gène jouait un rôle important dans le transport d'urates au niveau rénal et hépatique [24].

Des études ont rapporté une association entre le gène SLC2A9 et l'uricémie. En effet les variations génétiques de SLC2A9 expliquent jusqu'à 5 % des variations des concentrations sériques plasmatiques de l'acide urique.

Les variants fonctionnels de SLC2A9 n'ont pas été identifiés, mais sont susceptibles d'influencer les niveaux d'expression relative de deux isoformes SLC2A9 qui diffèrent par la longueur de leur domaine cytoplasmique. La forme longue est exprimée sur la membrane

basolatérale des cellules épithéliales des tubules rénaux collecteurs, alors que la forme courte est exprimée au niveau de la membrane apicale [2].

- **ABCG2**

L'existence d'un polymorphisme nucléotidique non synonyme (rs2231142 ; Q141K) est la forme expliquant l'association d'ABCG2 avec la goutte. L'allèle 141K confère un risque similaire de goutte à SLC2A9, en doublant approximativement le risque dans la population Caucasienne. Le variant code pour une protéine ABCG2 avec 53% d'activité de transport d'urates en moins, conduisant à une réduction de l'excrétion rénale.

ABCG2 est également connue comme une protéine de résistance au cancer du sein.

SLC2A9 et ABCG2 ont tous deux été associés à la goutte dans les populations polynésiennes [2].

- **URAT1, NPT1 et autres candidats dans la population caucasienne**

Une méta-analyse incluant un total de 28141 caucasiens a révélé sept autres gènes associés de façon significative, avec le contrôle génétique de l'uricémie; les transporteurs rénaux d'urates (SLC22A12/URAT1, SLC22A11/OAT4, SLC17A1/NPT1); un transporteur de l'acide monocarboxylique (SLC16A9/MCT9) qui peut être un transporteur rénal Na-dépendant qui influence le taux d'urates sériques, PDZK1 qui code pour une protéine appelée « domaine PDZ 1 » connue pour interagir avec OAT4, URAT1 et NPT1; le locus LRRC16A ; et le gène codant pour la glucokinase, protéine régulatrice (GCKR).

Une étude de suivi basée sur une large cohorte a montré une association répliquée de PDZK1, GCKR, SLC16A9 et OAT4 avec les concentrations sériques d'acide urique. URAT1 et NPT1 ont tous deux été génétiquement impliqués dans la goutte [2].

Ces constatations suggèrent qu'il existe plusieurs niveaux sur lesquels les gènes peuvent agir, certains agissent au niveau du transport et de l'excrétion rénale d'urates, d'autres interviennent probablement dans la fonction métabolique, incluant le métabolisme glucidique et lipidique.

La plupart de ces études ont été réalisées sur des populations dont la sélection n'avait pas comme objectif d'étudier la goutte ou l'hyperuricémie, et de ce fait la caractérisation phénotypique était très basique. Des études futures devraient voir le jour en se basant sur un

meilleur choix phénotypique des patients et pourront certainement fournir de nouvelles informations sur les gènes [24].

2.6. Alcool

L'ingestion d'alcools forts, de bière avec ou sans alcool, de sodas riches en fructose augmente parfois de façon importante l'uricémie. En effet les bières sont riches en purines, y compris les bières sans alcool qui contiennent de la guanosine [20].

Cependant, le niveau de risque varie en fonction des différents alcools, il est nul avec le vin et il est d'autant plus élevé avec la bière riche en guanosine et avec les alcools forts.

Pratiquement toutes les études ont montré que la consommation d'alcool augmentait la prévalence et l'incidence de la goutte. Par exemple, dans la cohorte de Framingham, l'incidence de la goutte était 3 fois plus élevée chez la femme et 2 fois plus élevée chez l'homme pour une consommation d'alcool pur supérieure à 207 ml par semaine. Le risque relatif de goutte chez l'homme, dans l'étude du suivi des professionnels de santé américains, passait de 1,32 pour une consommation d'alcool de 10 à 15 g/j, à 2,53 pour une consommation supérieure à 50 g/j, particulièrement pour la bière (355 ml/j) et les alcools forts (44 ml/j) ; il n'y avait pas d'augmentation du risque avec le vin (118 ml) [22].

2.7. Médicaments

Plusieurs médicaments sont régulièrement incriminés dans la goutte médicamenteuse, au premier rang desquels figurent les diurétiques et la ciclosporine. D'autres sont plus volontiers responsables d'hyperuricémie comme l'acide acétylsalicylique (AA). D'autres encore ont un rôle plus anecdotique. La liste de ces médicaments est résumée dans le Tableau I [7].

Tableau I : Médicaments responsables d'hyperuricémie et de goutte [7].

| Nom du médicament | L'hyperuricémie | La goutte |
|--------------------------|------------------------|------------------|
| Diurétiques | + | + |
| B-bloquants | + | - |
| Acide acétylsalicylique | + | - |
| Ciclosporine | + | + |
| Tacrolimus | + | + |
| Pyrazinamide | + | Rare |
| Ethambutol | + | Rare |
| Ritonavir | + | + |

2.7.1. Les médicaments cardiovasculaires

a. Les diurétiques

Ils figurent en tête des médicaments inducteurs de goutte. Selon les études l'incidence chez les patients atteints d'hyperuricémie traités par les diurétiques est évaluée de 1 à 5%.

Les diurétiques sont des médicaments indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle, l'œdème, le glaucome, et le diabète insipide néphrogénique [7,12,18].

Ils agissent au niveau des reins en diminuant la réabsorption du sodium ce qui provoque comme conséquence une augmentation de la natriurèse et du volume de la diurèse, d'où une diminution de la surcharge sodique de l'organisme et de la volémie [7,8,12].

Il faut noter que d'autres facteurs comme l'hypertension, une cardiopathie ou une insuffisance rénale sous-jacente sont souvent associés à la prescription du diurétique et eux-mêmes facteurs d'hyperuricémie.

Tous les diurétiques excepté la spironolactone peuvent être responsables d'une hyperuricémie. L'augmentation de l'uricémie induite par un diurétique peut être notée quelques jours après l'initiation du traitement, voire dans les 24 premières heures si la dose est élevée (par exemple 80 mg de furosémide).

Les sujets âgés sont les plus exposés. Ils reçoivent souvent des diurétiques pour l'insuffisance cardiaque ou l'hypertension artérielle, voire pour glaucome. La fonction rénale, souvent perturbée à cet âge, est un facteur de risque supplémentaire d'hyperuricémie.

Pendant les administrations prolongées, la variation de l'uricémie liée au diurétique est inchangée. L'élévation de l'uricémie débute pour de faibles doses, et augmente proportionnellement à la dose.

Les diurétiques représentent la première cause de goutte féminine, chez l'homme la cause la plus fréquente des hyperuricémies secondaires [7,12,13].

b. Les bêtabloquants

Les β -bloquants (propranolol, aténolol, métoprolol, timolol et alprénolol) augmentent l'uricémie quand ils sont utilisés comme agents antihypertenseurs. Cette action semble indépendante de la sélectivité du récepteur, de l'activité intrinsèque sympathomimétique ou de l'action stabilisatrice de membrane. L'effet est moindre que celui des diurétiques. Le mécanisme d'action est inconnu.

c. Les salicylés

A faibles doses, de l'ordre de 60 à 300 mg par jour, l'acide acétylsalicylique réduit l'excrétion de l'acide urique. Mais contrairement à des doses quotidiennes de 1000 mg ou plus, l'aspirine augmente l'excrétion rénale de l'acide urique en diminuant la réabsorption dans le tubule proximal, augmente l'uraturie et diminue l'uricémie [7,12].

2.7.2. La ciclosporine

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

La ciclosporine A est un agent immunosuppresseur qui induit une hyperuricémie dans 50 % des cas, cette dernière est liée à une réduction de la clairance des urates suite à une réduction de la filtration, de la sécrétion et de la réabsorption de l'acide urique.

La fréquence de l'hyperuricémie est de 45 à 84 % chez les patients transplantés rénaux, tandis qu'elle est de 75 à 100 % chez les transplantés cardiaques traités par la ciclosporine. L'hyperuricémie est corrélée à la fonction rénale et à la prise concomitante des diurétiques

par le patient, elle est moins fréquente chez les transplantés hépatiques, et non signalée après la greffe de moelle.

La goutte s'observe chez 3,5 à 28% des transplantés rénaux et chez 10 à 25% des transplantés cardiaques traités par la ciclosporine. Il faut noter que le tacrolimus peut favoriser l'hyperuricémie et la goutte, alors que les immunosuppresseurs plus récents comme le mycophénolate mofétil, le sirolimus n'ont pas d'effet sur l'uricémie.

La goutte des transplantés est régulièrement atteinte chez la femme contrairement à la goutte idiopathique. Il s'agit d'une goutte de survenue précoce, 17 mois en moyenne après la transplantation, pouvant même apparaître quelques mois après celle-ci. Elle est souvent sévère, devenant rapidement polyarticulaire et tophacée [7,9,13].

2.7.3. Antibiotiques antituberculeux

a. Le pyrazinamide

C'est le plus puissant agent hyperuricémiant, il est responsable d'une élévation rapide, constante, et réversible de l'uricémie. Cette hyperuricémie est réversible en 24 à 48 heures. Mais la survenue d'une goutte est rare avec ce médicament en raison de la limitation de la durée de prescription [7,9,13].

b. Ethambutol

Il est parfois responsable d'une hyperuricémie précoce, une à 12 semaines après le début du traitement par une action rénale. Cette action est moins puissante et moins constante que celle du pyrazinamide [13].

2.7.4. Ritonavir

L'hyperuricémie est une complication de la prise de didanosine (analogue nucléosidique) et le ritonavir (inhibiteur de protéase). Des cas de goutte ont été rapportés avec le ritonavir, mais ces patients avaient par ailleurs d'autres facteurs de risque [7,13].

2.7.5. Autres médicaments

D'autres médicaments n'ont été incriminés que sporadiquement dans l'induction d'une hyperuricémie suivie d'une goutte. C'est le cas de l'oméprazole et d'anti-H2, de la péfloxacin, et d'acide hyaluronique. Ce dernier entraînerait une crise de goutte localement après injection qui serait surtout due à la mobilisation de microcristaux lors de l'injection plus qu'au produit lui-même.

Les rétinoïdes, les fibrates, les vitamines B, pourraient provoquer des crises microcristallines chez certains goutteux.

Les cytolytiques utilisés dans le traitement des affections malignes, provoquent des hyperuricémies brutales et très importantes, par lyse cellulaire. Dans ce cadre l'hyperuricémie, doit être prévenue systématiquement, surtout en raison du risque rénal. Le traitement fait souvent appel aux perfusions d'urate-oxydase [9,13].

IV. DE L'HYPERURICEMIE A LA GOUTTE

L'hyperuricémie est un élément prédictif clé du développement de la goutte. Un taux d'urates élevé au-dessus des concentrations de sursaturation (68mg/L à pH et température physiologiques) conduit à la formation de cristaux d'urate monosodique (UMS), dans les articulations et les tissus sous-cutanés, avec le développement des crises très douloureuses d'arthrite goutteuse.

La cause biochimique de la goutte est un excès d'acide urique. Chez la plupart des mammifères, l'acide urique est dégradée par l'uricase en allantoin, hautement soluble et rapidement excrétée dans l'urine. Au cours du Miocène, deux mutations parallèles sont apparues chez les premiers hominidés et ont fait perdre le gène de l'uricase, avec pour conséquence une augmentation des concentrations sériques d'urates. Les mutations parallèles suggèrent que l'inactivation du gène de l'uricase était sélectivement avantageuse pour les premiers hominidés, probablement en raison d'un ou de plusieurs des facteurs suivants:

- Activité anti-oxydante de l'acide urique compensant la carence en vitamine C,
- Capacité de l'acide urique à maintenir la pression sanguine en delà des conditions d'une diète sodée,
- L'effet adjuvant de l'acide urique.

L'arthrite goutteuse primaire se caractérise par des épisodes récurrents d'attaques inflammatoires aiguës autolimitées de monoarthrite. Par la suite, la goutte progresse avec des attaques plus fréquentes qui impliquent plusieurs articulations. Chez quelques patients, une arthropathie tophacée chronique peut se développer avec une destruction articulaire progressive et une invalidité [2].

Mais, avant de s'approfondir dans la compréhension de l'hyperuricémie et la goutte, il est bien évident de faire un rappel général d'une molécule qui présente une base essentielle à la compréhension de la genèse de la pathologie goutteuse et de ses traitements pharmacologiques. Il s'agit bien de l'acide urique, une molécule physiologique pouvant être pathologique.

1. Rappel physiologique de l'acide urique

1.1. Structure de l'acide urique

L'acide urique ou 2-6-8 trihydroxypurine est formé d'un noyau pyrimidique et d'un noyau imidazole.

Selon les conditions du milieu, l'acide urique peut être sous deux formes: la forme moléculaire (figure 1) ou la forme ionisée plus communément appelée urate (figure 2).

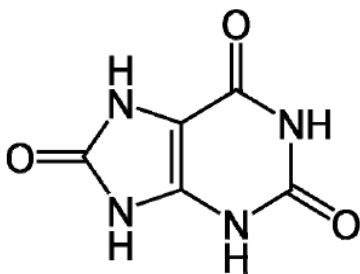


Figure 1 : Acide urique (acide faible, non dissocié) [30].

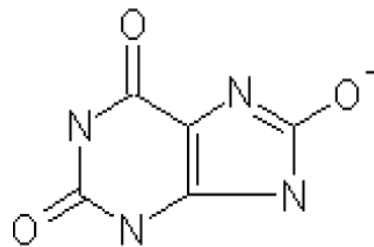


Figure 2 : Urate + H⁺ (forme anionique circulante, plus soluble) [30].

1.2 Propriétés chimiques

L'acide urique est un composé chimique de formule brute C₅H₄N₄O₃ et dont la masse molaire est de 168,1103 ± 0,006 g/mol.

C'est un acide faible de pKa 5,75. Selon le pH du milieu dans lequel se trouve l'acide urique, l'équilibre sera déplacé vers la formation de la forme moléculaire qui est l'acide urique (17 fois moins soluble que l'anion urate) pour un $\text{pH} < \text{pKa}$ ou vers la forme ionisée (l'urate) pour un $\text{pH} > \text{pKa}$ et qui se présente de façon prépondérante (98%) au pH physiologique [9,30].

1.3 Pool miscible de l'acide urique

On appelle pool miscible de l'acide urique la quantité de l'acide urique échangeable dans l'organisme. Chez le sujet normal, le pool miscible de l'acide urique varie de 600 à 1600 mg dont 20% du pool est retrouvé dans le plasma et environ 65 % se renouvellent quotidiennement. Ainsi, près de 650 mg d'acide urique s'échangent chaque jour [20].

Chez le sujet sain, l'entrée d'acide urique dans le pool se fait pour plus de deux tiers de manière endogène via la purinosynthèse de novo et le catabolisme des acides nucléiques cellulaires, et pour moins d'un tiers de manière exogène via le catabolisme des acides nucléiques alimentaires. Quant à l'élimination de l'acide urique, elle s'effectue pour deux tiers par voie rénale et pour un tiers par voie digestive, soit par les selles, soit par uricolyse grâce aux bactéries intestinales.

Chez le sujet goutteux, les dépôts d'urate de sodium participent en partie aux échanges ce qui majore le pool miscible pouvant atteindre jusqu'à 30 g, plus particulièrement dans les cas de gouttes chroniques avancées de type tophacée.

2. Métabolisme de l'acide urique.

L'acide urique est le produit final de la dégradation des bases puriques. Les purines proviennent :

- De la purino-synthèse de novo
- Du catabolisme des acides nucléiques intrinsèques et extrinsèques (apportées par l'alimentation) [29].

2.1. Rappels relatifs aux purines

Chez l'Homme, la biosynthèse des purines est destinée à produire les nucléotides qui sont les substrats des polymérase d'acides nucléiques ou les coenzymes transporteurs d'énergie.

Les purines sont des molécules hétérocycliques azotées caractérisées par un cycle purique (figure 3). Ils sont indispensables à l'organisme, au même titre que les pyrimidines qui ne seront pas abordées dans ce travail [31].

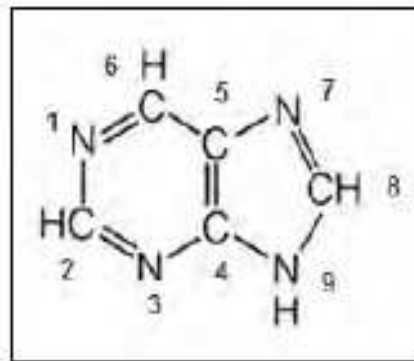


Figure 3: formule et numérotation du noyau purique [31].

Les purines sont des constituants cellulaires indispensables puisqu'elles participent à l'entretien de processus physiologiques en fournissant de l'énergie (hydrolyse d'ATP et de GTP), aux réactions de phosphorylation et aux réactions enzymatiques (coenzymes). De plus, elles peuvent avoir un rôle de messenger intracellulaire (AMPc, GMPc). Enfin, certaines d'entre elles, l'adénine et la guanine, sont nécessaires à la constitution des acides nucléiques: l'acide ribonucléique (ARN) et l'acide désoxyribonucléique (ADN), ces derniers sont des polymères de nucléotides. L'Homme est capable de synthétiser les nucléotides indispensables au métabolisme cellulaire « de novo ». Il est donc indépendant des apports alimentaires en purines. Aussi, les nucléoprotéines provenant de l'alimentation sont dégradées au cours de la digestion ce qui provoque la libération de bases puriques qui, pour la plupart, ne seront pas intégrées dans de nouveaux acides nucléiques mais directement transformées en acide urique [35,31].

Les bases puriques sont représentés par :

- ✓ L'adénine ou 6-aminopurique. Elle peut être désaminée par l'action de l'acide nitreux ou par hydrolyse, en hypoxanthine (figure 4) [35]

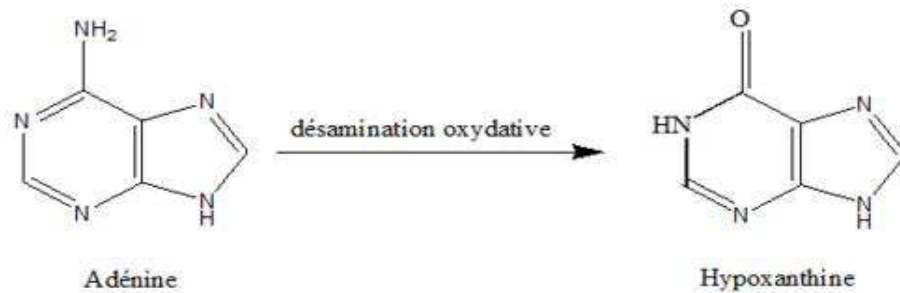


Figure 4: la désamination oxydative de l'Adénine en Hypoxanthine [35].

- ✓ La guanine est la 2-amino-6-hydroxyurine (figure 5). Elle peut être désaminée, par l'action de l'eau en xanthine [35].

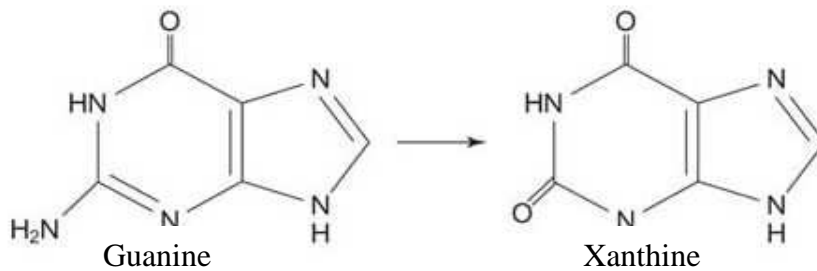


Figure 5 : la désamination de guanine en xanthine [35].

2.2. Métabolismes des purines

Ensembles de voies métaboliques synthétisant les purines à partir du ribose-5-phosphate pour la synthèse des nucléotides puriques et dégradant ces nucléotides pour l'élimination de l'azote sous forme d'acide urique [32].

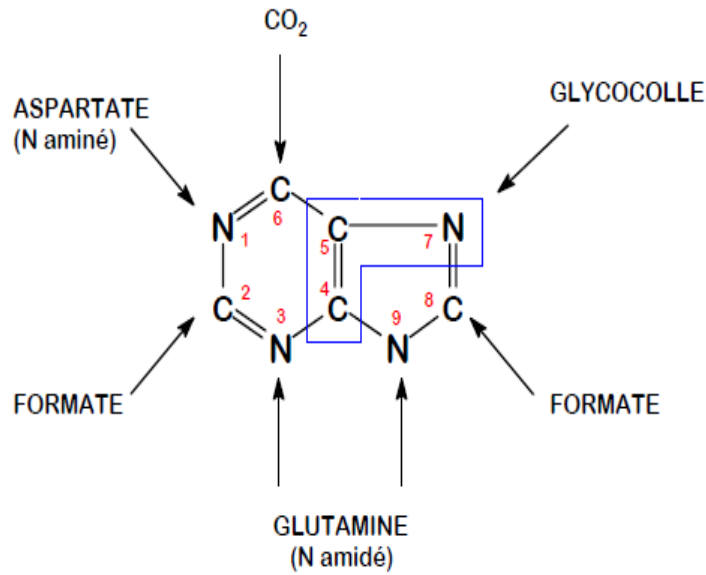


Figure 6 : précurseur de synthèse des bases puriques [31]

2.2.1 Purinosynthèse de novo [40]

La synthèse des bases puriques s'effectue principalement dans le cytoplasme des cellules hépatiques. Elle se fait à partir des composés non puriniques (figure 6). Le premier acide nucléotidique formé est l'acide inosinique (IMP) d'où proviennent les autres nucléotides puriniques: acide adénylique, acide xanthylrique et acide guanylique.

La synthèse du noyau purique est très complexe : elle fait intervenir de nombreux intermédiaires métaboliques et notamment des acides aminés présents en abondance dans l'organisme. Le N1 provient du groupement amine d'un aspartate, le C2 et le C8 sont issus d'un formiate transféré via un tétrahydrofolate, le C4, le C5 et le N7 proviennent d'une glycine et le C6 d'un CO2 respiratoire. Enfin le N3 et le N9 sont formés à partir du groupement amide d'une glutamine.

La base purique est reliée à un ribose en 1'. Ce ribose est relié à un phosphate en 5'. Le tout forme un nucléotide (figure 7) [33].

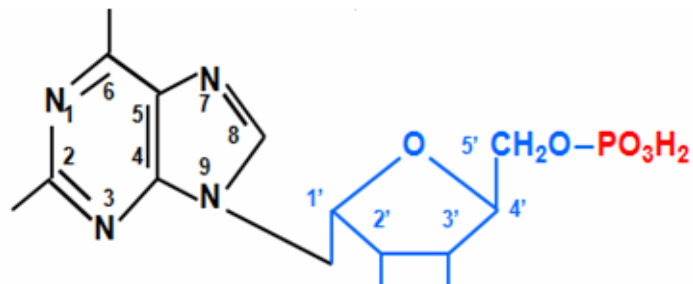


Figure 7 : structure d'un nucléotide

2.2.1.1. Biosynthèse de l'IMP

A partir du ribose-5-phosphate (R5P), onze étapes se succèdent afin de synthétiser l'IMP.

Réaction 1 : Formation du 5-phosphoribosyl- α -D-1-pyrophosphate (PRPP) [32,33,40].

L' α -D-ribose-5-phosphate (**R5P**) issu de la voie des pentoses phosphate est transformé en 5-phosphoribosyl- α -D-1-pyrophosphate (**PRPP**) grâce à la phosphoribosyl-pyrophosphate synthétase (PRPP synthétase ou ribose-phosphate pyrophosphokinase) en présence d'ATP

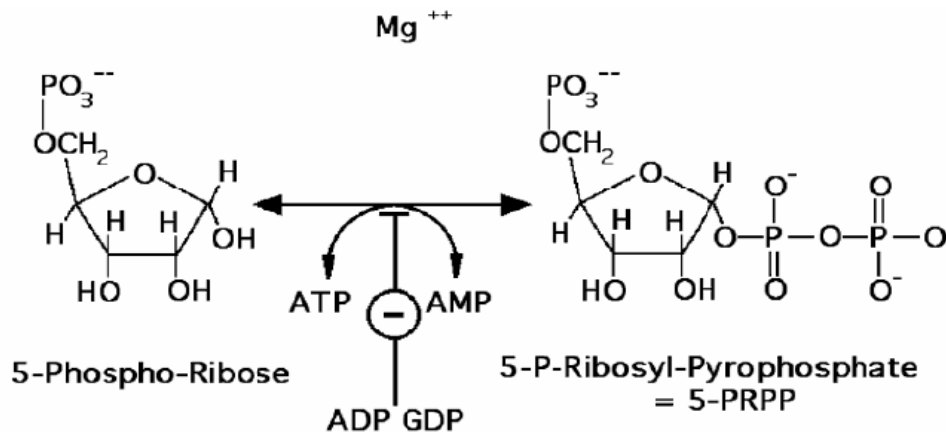


Figure 8 : formation de 5-PRPP à partir de R5P [32]

(coenzyme donneur de pyrophosphate et donneur d'énergie) et de Mg^{2+} . Cette première réaction, via l'introduction d'un groupement pyrophosphate, permet l'activation du C1 du R5P pour la réaction suivante (figure 8)

Le produit de cette réaction (5-PRPP) est un intermédiaire métabolique non spécifique. Il s'agit d'une molécule carrefour, car elle est utilisée comme substrat de nombreuses enzymes pour la synthèse des nucléotides telles que:

- l'adénine phosphoribosyl transférase ;
- l'hypoxanthine-Guanine phosphoribosyl transférase (= HGPRTase) ;
- l'orotate phosphoribosyl transférase (complexe U) ;
- la 5-PRPP amidotransférase.

La ribose-5-phosphate pyrophosphokinase est inhibée par les nucléotides puriques : ADP et GDP.

Réaction 2 : Introduction de l'atome N9

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

La glutamine phosphoribosyl-pyrophosphate amidotransférase est soumise à une rétro inhibition par le GMP, le GDP, le GTP ainsi que par l'AMP, l'ADP et l'ATP.

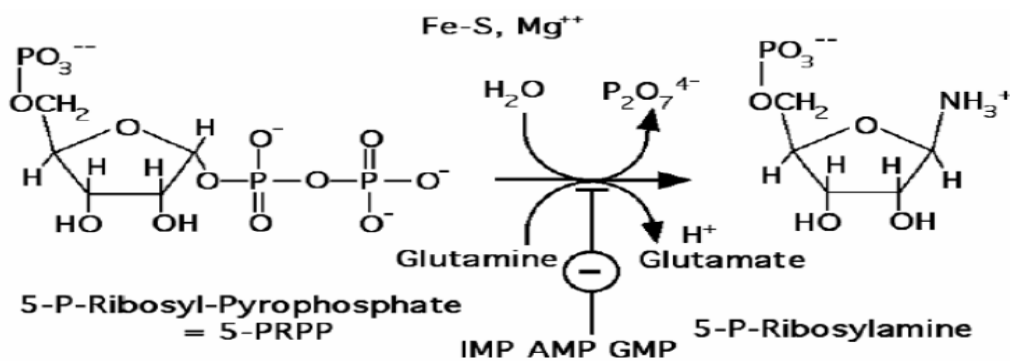


Figure 9 : L'introduction de l'atome N9

Réaction 3 : Introduction des atomes C4, C5 et N7

La synthèse du glycinamide ribonucléotide (GAR) à partir du glycolle, de l'ATP et 5-phospho-β-D-ribosylamine, est catalysée par la glycinamide ribonucléotide synthétase. Cette réaction se déroule en deux temps. Dans un premier temps, le carboxyle du glycolle est activé par phosphorylation. Dans un second temps, la liaison amide se forme à partir du groupe carboxylé activé et de l'amine du 5-phospho-β-D-ribosylamine. L'énergie nécessaire provient de l'hydrolyse de l'ATP.

Réaction 4 : Introduction de l'atome C8

La synthèse du formylglycinamide ribonucléotide (FGAR) à partir du N-10-formyltétrahydrofolate (N10-formyl-THF) et de glycinamide ribonucléotide (GAR), catalysée par la GAR transformylase. La GAR transformylase transfère le groupement N10-formyl sur la fonction amine libre de GAR, ce qui introduit le C-8 du noyau purique.

Réaction 5 : Introduction de l'atome N3

Le groupement aminé de l'amide d'une deuxième glutamine est transféré sur le C4 du noyau purique ce qui mène à la formation du formylglycinamide ribosyl-5-phosphate (FGAM). Cette réaction est catalysée par la formylglycinamide-ribotide amidotransférase (l'énergie est fournie via l'hydrolyse d'un ATP). Les produits de la réaction sont l'ADP, le Pi et le glutamate.

Réaction 6 : Cyclisation du noyau imidazole

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

Réaction 7 : Introduction de l'atome C6

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

Réaction 8 : Introduction de l'atome N1

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

Réaction 9 : Elimination du fumarate

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

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

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

Réaction 11 : Fermeture du cycle

La dernière réaction consiste en la fermeture du cycle pyrimidine par déshydratation interne et donc en la formation du noyau purique. L'acide inosinique (IMP), premier nucléotide purique, est alors synthétisé. Ce dernier, caractérisé par un groupement cétone en C6, est le précurseur des trois autres nucléotides puriques, d'une part, l'acide xanthynique (XMP) et, d'autre part, l'acide adénylique (AMP) et l'acide guanylique (GMP) entrant en jeu dans la synthèse de l'ARN et de l'ADN (figure 10).

Au total, six molécules d'ATP auront été nécessaires pour synthétiser l'IMP à partir du ribose-5-phosphate.

le foie représente le principal lieu de synthèse des bases puriques, le cytoplasme des hépatocytes dans la plupart des cas, contient les enzymes intervenant dans les diverses réactions de la voie métabolique de l'IMP afin qu'ils puissent produire leurs propres nucléotides.

Les autres tissus ne peuvent pas synthétiser les purines de novo. Le cerveau humain par exemple, est pauvre en PRPP-amidotransférase et dépend donc de l'apport en purines par le sang pour synthétiser ses nucléotides puriques.

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

2.2.1.2. Synthèse de l'AMP et du GMP

L'IMP est un précurseur commun dans la synthèse de l'AMP et GMP [32].

- de l'IMP à l'AMP par amination en C6

La première réaction intervenant dans la synthèse de l'AMP nécessite de l'énergie apportée par l'hydrolyse d'un GTP. Cette réaction est catalysée par l'adénylosuccinate synthétase : le groupement aminé d'un aspartate se fixe sur le C6 de l'IMP. Lors de la deuxième réaction, l'adénylosuccinase permet l'élimination d'un fumarate à partir de l'adénylosuccinate formé précédemment laissant alors une fonction amine sur le C6 du noyau purique. L'AMP est ainsi formé (figure 11) [34].

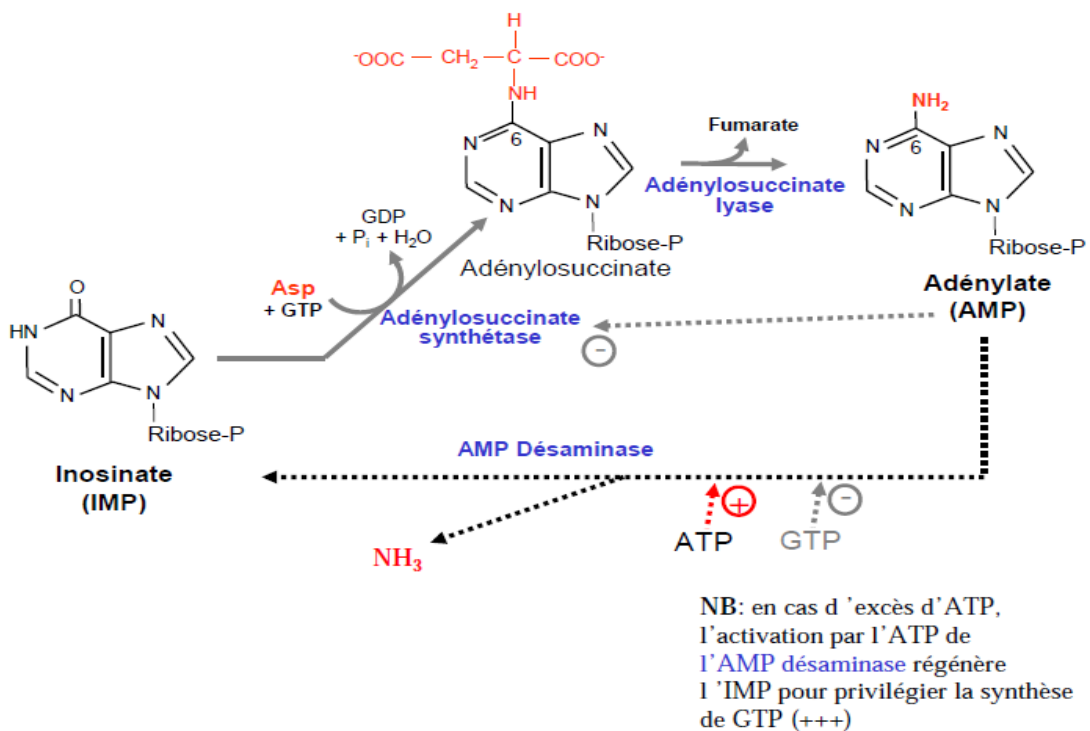


Figure 11 : synthèse de l'AMP [34].

- de l'IMP à l'acide guanylique (GMP) par amination en 2.

L'IMP est d'abord hydroxylé en C2 puis déshydrogéné grâce à une IMP déshydrogénase menant à la xanthosine monophosphate (XMP). La deuxième réaction intervenant dans la synthèse du GMP nécessite de l'énergie apportée par l'hydrolyse d'un

ATP : la fonction amine de l'amide d'une glutamine se fixe en C2. Le GMP est ainsi formé (figure 12).

Une partie de l'AMP et le GMP produits peuvent ensuite être engagés dans la synthèse d'ADP et de GDP, puis être réduits en désoxyribonucléotides diphosphates (dADP et dGDP) ou phosphorylés en ATP et en GTP, produits nécessaires à la synthèse de l'ADN et de l'ARN. La partie restante intégrera la voie d'épargne ou bien sera dégradée en acide urique.

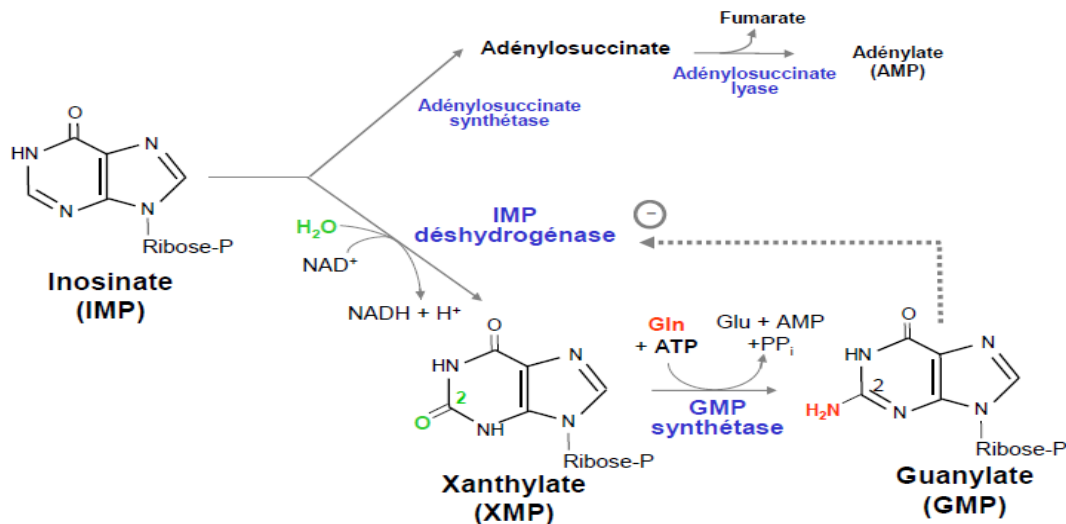


Figure 12 : schéma de la synthèse de GMP à partir de IMP [34]

2.2.1.3 génération de l'acide urique [36]

L'adénosine monophosphate (AMP) est le carrefour métabolique où commence la voie de catabolisme des nucléotides adényliques en direction de l'acide urique. L'AMP est hydrolysé en adénosine par une phosphatase : la 5'nucléotidase, puis en adénine par une adénosine pyrophosphorylase (figure 13).

L'adénine peut provenir de la dégradation de l'AMP dans les cellules où le rapport ATP/ADP est très abaissé, ou de la digestion des acides nucléiques alimentaires. Elle est le substrat de l'adénine désaminase pour poursuivre la voie vers l'acide urique.

L'inosine monophosphate (IMP) et la guanine monophosphate sont des carrefours métaboliques où commencent les voies de catabolisme des autres nucléotides puriques en direction de l'acide urique. L'IMP est hydrolysé en inosine par une phosphatase : la 5'-nucléotidase, puis en hypoxanthine par une inosine pyrophosphorylase.

Le GMP est hydrolysé en guanosine par une phosphatase : la 5'-nucléotidase, puis en guanine par une guanine pyrophosphorylase.

La guanine peut provenir de la dégradation du GMP ou de la digestion des acides nucléiques alimentaires. Elle est le substrat de la guanine désaminase pour poursuivre la voie vers l'acide urique.

La xanthine oxydase est la principale enzyme de la dégradation des bases puriques. Elle catalyse successivement l'oxydation des Carbones 2 et 8 du noyau purine, transformant l'hypoxanthine en xanthine et la xanthine en urate.

Chez l'Homme et les anthropoïdes, la voie métabolique ne se poursuit pas au delà de l'acide urique et ce produit est éliminé dans les urines sous forme d'urate. L'acide urique est moins soluble que ses sels dans les urines ; lorsque le pH des urines est bas cet acide peut précipiter dans l'appareil urinaire sous forme de cristaux, ce sont les calculs rénaux.

L'acide urique produit est un puissant antioxydant extracellulaire, mais les peroxydes produits par la xanthine oxydase sont des facteurs majeurs du stress oxydatif.

L'allopurinol (médicament de la goutte) est un analogue structural de l'hypoxanthine qui exerce une inhibition compétitive très forte sur la xanthine oxydase.

Le catabolisme des nucléotides puriques conduit d'abord aux nucléosides monophosphates :

AMP et GMP. A ce stade la dégradation des nucléotides est engagée.

- Une phosphatase (5'-nucléotidase) hydrolyse la liaison ester liant le phosphate au nucléoside.

Le nucléoside est ensuite décomposé par une phosphorylase qui libère la base purique et le ribose 5-phosphate.

- A ce stade la base purique n'est pas encore engagée définitivement vers l'élimination, car des enzymes peuvent en présence de 5-phosphoribosyl pyrophosphate (5-PRPP) reconstituer l'AMP (Adénine phosphoribosyl transférase ou APRTase) ou le GMP (Hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase ou HGPRTase). L'adénine perd encore sa fonction amine pour donner l'hypoxanthine, qui peut encore reconstituer l'IMP grâce à l'HGPRTase.

- Les nucléosides eux-mêmes peuvent être désaminés :

- adénosine désaminase → inosine
- guanosine désaminase → xanthosine

- L'hypoxanthine est le substrat qui s'engage définitivement vers l'élimination car elle est le premier substrat de la xanthine oxydase, qui l'oxyde successivement en xanthine et en acide urique.

- Chez l'homme l'acide urique est éliminé par les reins dans l'urine.

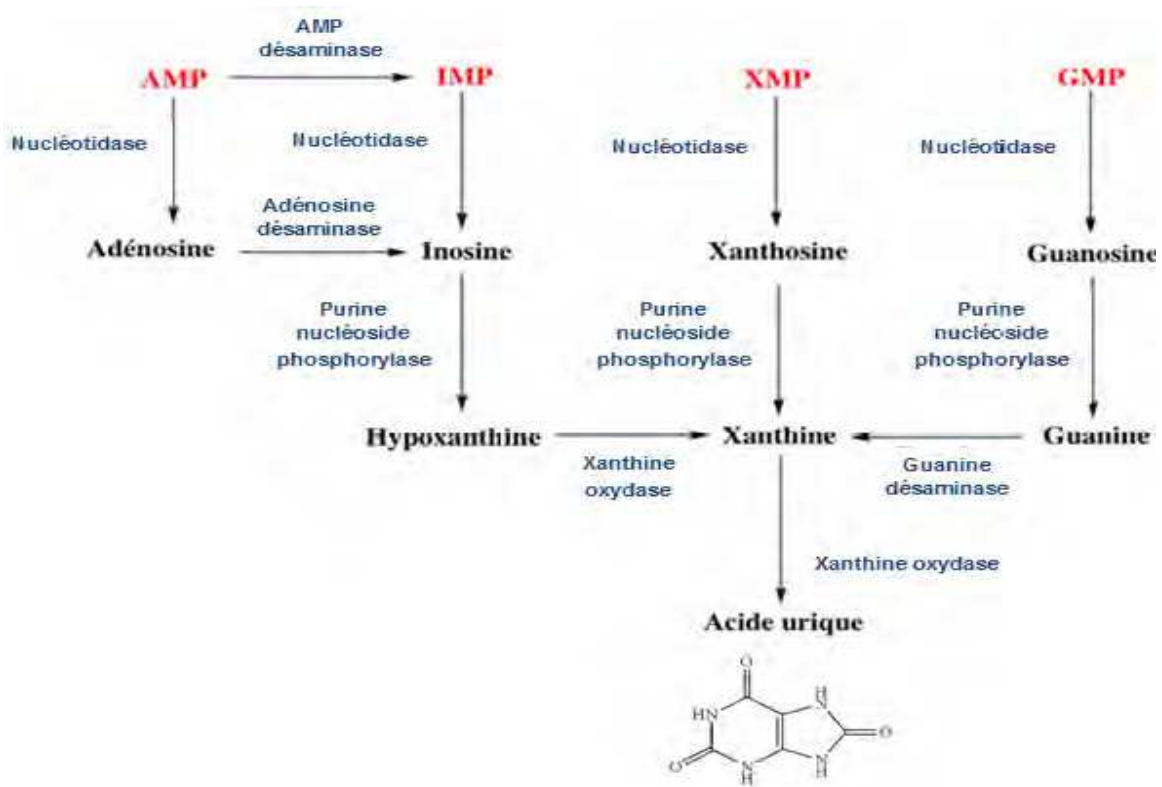


Figure 13 : Catabolisme des nucléotides puriques et génération de l'acide urique [31].

2.2.1.4. Voies de régulation de la purinosynthèse de novo

Il existe une régulation complexe moléculaire de la production de nucléotides puriques et de l'abondance relative des nucléotides puriques (figure 14) [26]. En effet, la biosynthèse des nucléotides est régulée par rétro-inhibition ou inhibition par rétro-contrôle ("feedback inhibition").

Cette inhibition régule la vitesse de biosynthèse des purines et l'équilibre entre la formation d'AMP et de GMP. Or ces deux métabolites (et d'autres nucléotides) sont des rétro-inhibiteurs.

Les deux premières réactions de la voie de biosynthèse des purines sont les étapes dont les vitesses sont limitantes.

- La synthèse du 5- PRPP par la phosphoribosyl pyrophosphate synthétase est rétro-inhibée par les nucléotides de purine (surtout par l'AMP et le GMP). Les effets de ces 2 nucléotides sont synergiques : l'inhibition est maximale quand la concentration optimale d'AMP et de GMP sont atteintes.
- La vitesse de catalyse de la glutamine phosphoribosylpyrophosphate amidotransférase, enzyme qui catalyse la formation de la phosphoribosyl-amine (5-PRA) à partir du 5-PRPP, est finement régulée par de nombreux ribonucléotides de purine :
 - rétro-inhibition par l'ATP, l'ADP et l'AMP sur un site de fixation d'inhibiteurs
 - rétro-inhibition par le GTP, le GDP et le GMP sur un autre site de fixation d'inhibiteurs
 - rétro-inhibition par l'IMP, le produit final de cette voie
 - activation par le 5-PRPP
- Le GTP est un substrat de la synthèse de l'AMP, et l'ATP est un substrat de la synthèse du GMP : cette réciprocity de substrat tend à équilibrer la synthèse des ribonucléotides d'adénine et de guanine.
- La synthèse d'AMP et de GMP est contrôlée par rétro-inhibition :
 - l'AMP rétro-inhibe la conversion de l'IMP en adénylosuccinate - précurseur de l'AMP
 - le GMP rétro-inhibe la conversion de l'IMP en xanthosine monophosphate (ou xanthylate) précurseur du GMP [31 ; 37 ; 38].

Schéma de la régulation

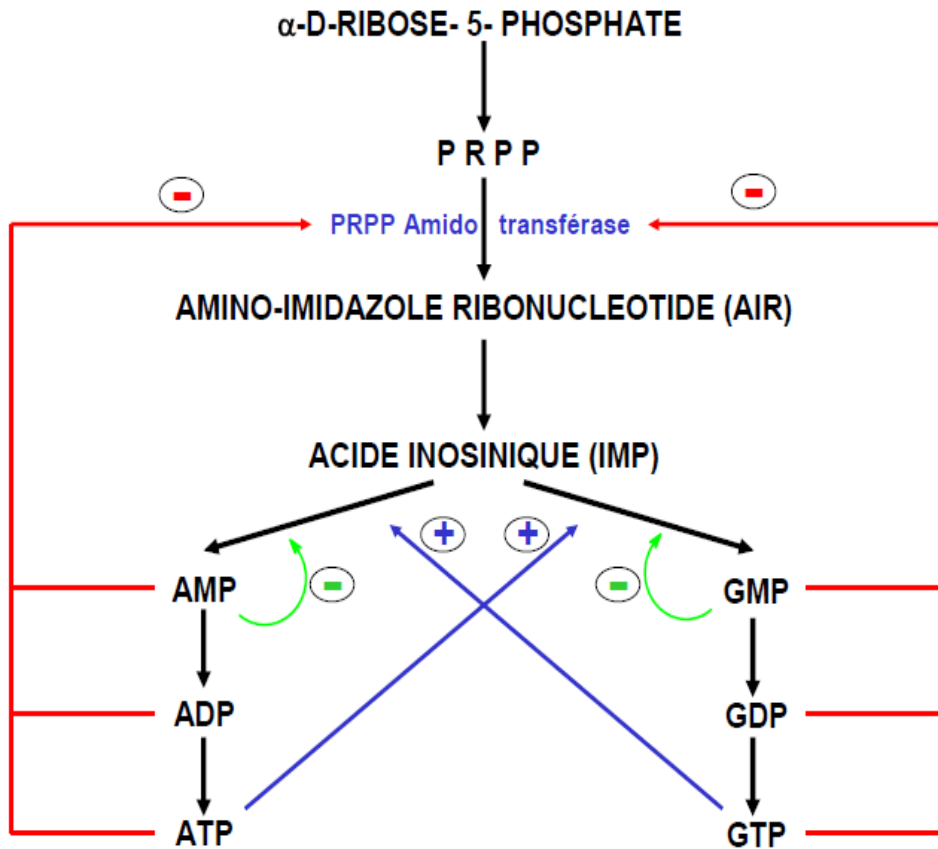


Figure 14 : schéma de la régulation de la purinosynthèse de novo [31].

2.2.1.5. Voies de récupération des purines

La plupart des cellules ont une vitesse de renouvellement importante pour beaucoup de leurs acides nucléiques (en particulier certains types d'ARN) qui, en vertu des processus de dégradation, conduisent à la formation d'adénine, guanine et d'hypoxanthine. Seulement une minorité des bases puriques libres est dégradée en acide urique. En effet, 90% sont recyclées afin d'éviter la perte de noyaux puriques, ces derniers demandant beaucoup d'énergie et de temps aux cellules qui les synthétisent.

Contrairement à la voie de synthèse de novo des nucléotides puriques, qui est pratiquement la même dans toutes les cellules, les voies de récupération sont différentes dans leur caractère et leur distribution [40].

Ce recyclage se fait via les voies de récupération (figure 15) qui permettent la réutilisation d'intermédiaires de dégradation (nucléosides ou bases) afin de synthétiser de nouveaux nucléotides. Ces derniers sont alors synthétisés selon la voie d'épargne à l'inverse de ceux synthétisés selon la voie de synthèse de novo.

On distingue deux mécanismes de récupération :

- La phosphoribosylation d'une base purique

La phosphoribosylation d'une purine libre se fait à partir du PRPP (forme activée) selon la réaction générale :



Elle fait intervenir principalement deux enzymes :

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



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



- La phosphorylation directe d'un nucléoside purique

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

Les nucléotides formés seront ainsi réutilisés et interviendront dans la régulation de la purinosynthèse de novo [31,38].

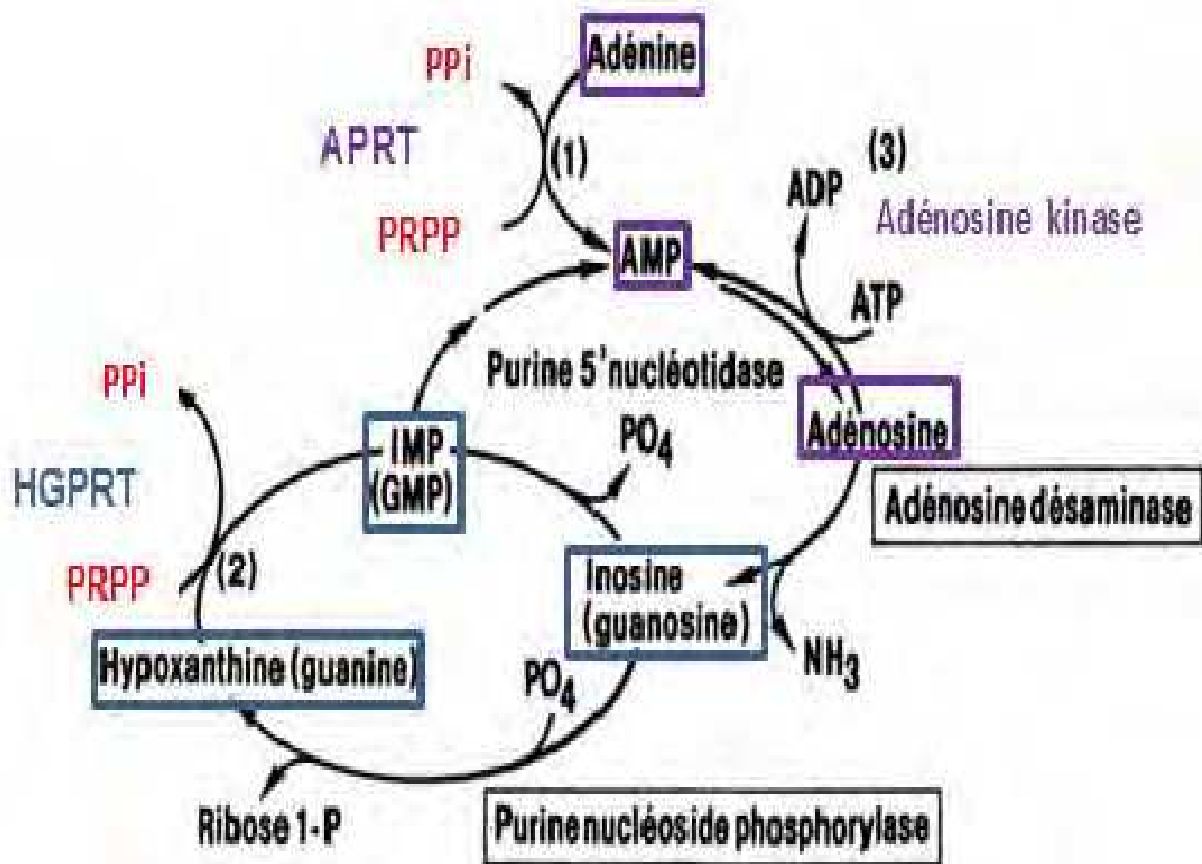


Figure 15: voies de récupération des purines [46].

2.2.2. Les bases puriques d'origine exogène

L'alimentation peut constituer un apport journalier en purines non négligeable selon le régime alimentaire de chaque individu. C'est pour ça que la goutte a été associée à l'alimentation depuis l'antiquité. Parmi les aliments très riches en purines on retrouve notamment les aliments carnés, les abats, les poissons, les volailles, les tomates et les boissons alcoolisées avec notamment la bière qui contient de grande quantité de guanosine.

Cette source exogène est à l'origine d'environ un tiers du pool d'acide urique circulant [40,22,20].

2.2.2.1. Le métabolisme des bases puriques d'origine exogène [31].

La plus grande partie des bases puriques exogènes est ingérée sous forme de nucléoprotéines, c'est-à-dire d'acide nucléique (ADN ou ARN) lié à une protéine. Les acides nucléiques sont libérés dans le tractus intestinal par l'action d'enzymes protéolytiques avant d'être dégradés en nucléotides sous l'action de nucléases contenues dans le suc pancréatique. Les nucléotides sont ensuite dégradés en mono-nucléotides sous l'action de phosphodiesterases, ces produits sont soit réabsorbés et incorporés dans les acides nucléiques, soit dans leur grande majorité, hydrolysés par des nucléotidases et phosphatases intestinales, formant alors des bases puriques (et pyrimidiques) libres. Les bases puriques obtenues sont ensuite dégradées en acide urique dans la lumière intestinale, la muqueuse gastro-intestinale comprenant les enzymes nécessaires à cette dégradation dont la xanthine oxydase.

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

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

L'acide urique synthétisé peut alors :

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

3. Elimination de l'acide urique

À l'inverse des mammifères qui sont pourvus d'uricase hépatique, enzyme capable de dégrader l'acide urique en allantoïne, l'être humain déficient en cette enzyme, ne peut pas métaboliser les urates, qui sont ainsi éliminés pour environ 70% par voie rénale et pour 30% par voie digestive via l'uricolyse intestinale réalisée par les bactéries intestinales [43].

3.1 Elimination rénale

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

de l'acide urique = 5.75). Plus l'acidité urinaire augmente, plus la proportion d'acide urique non ionisé augmente ce qui représente un facteur de risque de lithiase urique. L'acide urique est néanmoins deux à trois fois plus soluble dans l'urine que dans l'eau grâce à la présence de certains composants tels que l'urée et des mucoprotéines urinaires [45]. L'uraturie normale avoisine 400 mg/24h [1].

L'élimination urinaire de l'acide urique est un processus complexe qui fait intervenir :

- La filtra glomérulaire.
- La réabsorption de la quasi-totalité de l'acide urique filtré par le tube glomérulaire
- La sécrétion par des segments plus distaux du tube proximal
- La réabsorption d'une partie de l'acide urique ainsi sécrété par la partie terminale du tube proximal et par le tube distal.

La réabsorption des urates est assurée au niveau des membranes apicale et basale des cellules du tube proximal par : des transporteurs anioniques de la famille des OAT (organic anion transporters) ; le transporteur du glucose GLUT 9, transporteur URAT1 au niveau apical. Ces transporteurs sont codés par des gènes de la famille des SLC (solute locus carrier) dont le polymorphisme d'expression est sans doute responsable d'un grand nombre de cas d'hyperuricémie.

Quant à la sécrétion de l'urate, elle est due à l'action conjuguée des transporteurs OAT, sur la membrane basale, ABCG2 (ATP binding cassette sub family G2) et NPT 1 et 4 (co-transporteurs sodium/phosphate) sur la membrane apicale. Ici aussi un polymorphisme d'expression de leurs gènes peut entraîner hyperuricémie et goutte [2,3,20,41].

L'excrétion nette d'acide urique représente environ 10% de la quantité filtrée, et elle atteint 12 à 20 ml/mn [41,42].

La clairance rénale de l'acide urique chez les sujets normaux varie de 6 à 9 mL/min, soit dix fois moins que la clairance de l'insuline ou de la créatine.

La diminution de la clairance de l'acide urique est la cause de l'hyperuricémie chez plus de 75% des patients souffrant de goutte. Dans le reste de la population atteinte de goutte, l'hyperuricémie semble surtout le tribut d'une production exagérée primaire de bases puriques [46].

3.2 Uricolyse intestinale

L'élimination intestinale est accessoire et se fait après contacte avec les sécrétions digestives : salivaire, biliaire, pancréatique et intestinale. Cette élimination est appelée l'uricolysse. Elle fait intervenir les bactéries du tube digestif qui disposent de l'uricase ou urate-oxydase et sont donc capables de transformer l'acide urique en allantoiné. Elle est cependant très peu étudiée.

L'uricolysse peut aussi se faire dans les leucocytes qui possèdent une peroxydase capable de dégrader l'acide urique [20,25].

4. définition de l'hyperuricémie

D'une façon générale L'hyperuricémie se définit par un taux d'acide urique plasmatique:

- supérieur à 360 micromoles par litre (60 mg/L) chez la femme ;
- supérieur à 420 micromoles par litre (70 mg/L) chez l'homme. [49].

Au delà de telles valeurs, le patient présente un risque significatif de voir survenir des manifestations pathologiques.

Mais l'analyse de la littérature montre de grandes divergences dans cette définition ainsi la valeur à partir de laquelle l'uricémie doit être considérée comme anormale reste discutée. En France, la concentration de 70mg (420 micromoles)/L est habituellement retenue comme limite supérieure de la normale. Dans certains articles, la limite supérieure de l'uricémie normale est considérée comme plus élevée chez l'homme que chez la femme. D'autres auteurs ont utilisé une définition de l'hyperuricémie qui ne différait pas selon le sexe, mais là encore sans consensus sur la valeur seuil, ainsi que le montrent, par exemple, deux études épidémiologiques aux Etats-Unis. L'analyse de la National Health and Nutrition Examination Survey prit comme valeur seuil 420 micromoles (70mg)/L [47], alors qu'une étude épidémiologique italienne retient 360 micromoles (60mg)/L [48]. Ces divergences sont en partie explicables par les facteurs pris en compte dans l'établissement des valeurs seuils. Celles-ci ne seront en effet pas les mêmes selon que l'on considère une définition statistique de la normale, ou que l'on cherche à approcher le diagnostic ou la prévention de la goutte ou encore le risque cardiovasculaire associé à l'hyperuricémie. En outre, l'uricémie varie selon

les jours chez un même sujet, ce qui ne facilite pas la définition des valeurs normales, et pourrait aussi varier au cours du nyctémère [14].

4.1. Définition statique de l'hyperuricémie

Dans la population générale, l'uricémie est généralement plus élevée chez l'homme que chez la femme, mais dans les deux sexes, la distribution en est grossièrement gaussienne, ce qui permet une définition statistique de l'uricémie normale, comprise entre la moyenne \pm deux écarts types. Cette définition subit des variations importantes en fonction des populations, de l'âge et du temps. En Nouvelle Zélande, l'uricémie moyenne est plus élevée chez les Maoris que dans la population d'origine Européenne. Chez la femme l'uricémie augmente après la ménopause. Aux États-Unis, l'uricémie varie aussi selon l'ethnicité [14].

4.2. Définition physicochimique de l'hyperuricémie

La goutte étant due à la cristallisation de l'urate de sodium dans les articulations et les tissus environnants, une définition prenant en compte le point de saturation de l'urate de sodium paraît logique. Le problème reste de déterminer ce point de saturation.

A **37°C**, dans une solution aqueuse, pour une concentration de sodium égale à celle du liquide interstitiel, la limite de solubilité de l'urate de sodium est atteinte lorsque l'uricémie est d'environ 384 micromoles (64mg)/L.

Les auteurs définissent généralement l'hyperuricémie comme une valeur dépassant 408 micromoles (68mg) ou 420 micromol (70 mg)/L, en fonction de leur estimation de la liaison de l'urate aux protéines, du fait que c'est généralement le taux sérique et non plasmatique d'acide urique qui est mesuré. Mais la solubilité de l'urate de sodium diminue en fonction de la température, ce qui pourrait expliquer que la goutte touche surtout des articulations distales et froides.

A **35°C**, qui représente la température estimée du gros orteil, la limite de solubilité de l'urate de sodium est atteinte à 360 micromol (60mg)/L. Mais surtout, dans l'organisme, les cristaux ne se forment pas en solution pure. Certains constituants du liquide synovial des

patients goutteux pourraient favoriser la formation des cristaux et donc abaisser le point de saturation. Les cristaux se forment en pathologie essentiellement dans les tissus, en particulier à la surface du cartilage, dont les composants semblent moduler le processus de cristallisation [14].

5. Les étiologies de l'hyperuricémie.

L'hyperuricémie peut résulter soit d'une production exagérée d'urate, soit d'une excrétion rénale insuffisante, soit de la combinaison des deux mécanismes. Un déficit d'élimination intestinale de l'acide urique ne s'est pas révélé jusqu'ici pouvoir être une cause d'hyperuricémie [46]. Celle-ci est d'origine primaire (atteintes primaires du métabolisme des purines ou de l'élimination urinaire de l'acide urique) ou d'origine secondaire (suite à l'alimentation, à l'administration de xénobiotiques ou suite à des pathologies ayant des conséquences sur le métabolisme de l'acide urique).

La détermination de l'uraturie permet de différencier un excès de production d'un défaut d'élimination [49].

5.1. hyperuricémie par excès de production

5.1.1. Hyperuricémie primaire

5.1.1.1. Anomalies enzymatiques

Les hyperuricémies par excès de production représentent 25 % des hyperuricémies. Ils sont liées à diverses anomalies enzymatiques: un déficit en hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl- transférase (HGPRT), en glucose-6-phosphatase (glycogénose hépatique de type 1) ou en fructose-1 phosphate aldolase (intolérance héréditaire au fructose) (Tableau II).

Tableau II: Principales anomalies du métabolisme des purines provoquant une hyperuricémie [69].

| Défaut enzymatique | Maladie |
|--|---|
| Déficit partiel en HGPRT | Goutte |
| Déficit complet en HGPRT | Syndrome de Lesch-nyhan |
| Augmentation de l'activité enzymatique de la PRRP synthétase | Goutte |
| Déficit en myo-adénylate désaminase | SCID (syndrome d'immunodéficience combinée) |
| Déficit en adénosine phosphoribosyltransférase (APRT) | Lithiase rénale |
| Déficit en glucose 6 phosphatase | Glycogénose de type 1 |

5.1.1.1.1. Hyperuricémie primaire liée à un trouble du métabolisme de l'acide urique.

a. Le déficit en HGPRT

Le déficit en HGPRT est une maladie récessive liée au chromosome X, qui peut être partiel (syndrome de Kelley- Seegmiller) ou total (maladie de Lesch-Nyhan).

L'hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT) est une enzyme qui catalyse la synthèse de l'inosine monophosphate (IMP) et du guanosine monophosphate (GMP) provenant de l'hypoxanthine et de la guanine, en utilisant comme cofacteur le 5 - phosphoribosyl-1-pyrophosphate (PRPP). Le déficit en HGPRT entraîne l'accumulation de ses substrats qui se transforment en acide urique par l'action de la xanthine oxydase. De l'autre côté, la disponibilité augmentée de PRPP active l'amidotransférase, ce qui augmente fortement la synthèse de novo des nucléotides puriques et par contre-coup, celle de leur produit de dégradation, l'acide urique [40,49,60].

Le déficit en HGPRT est une erreur innée du métabolisme des purines, liée au chromosome X. Il affecte environ une naissance vivante sur 380000 au Canada et une naissance sur 235000 en Espagne. Seuls les sujets de sexe masculin sont atteints. Cliniquement, cette affection est caractérisée par une hyperuricémie avec hyperuricosurie, une arthrite goutteuse, une lithiase rénale et par une variété d'atteintes neurologiques qui dépendent de la sévérité du désordre enzymatique, ce qui permet de poser le diagnostic [60].

➤ Le déficit total en HGPRT (maladie de Lesch-Nyhan)

L'HGPRT est codé par un gène situé sur le bras long du chromosome X, Xq26, qui consiste en neuf exons. Les mutations dues à un déficit en HGPRT sont très hétérogènes selon leur type et leur localisation à l'intérieur du gène : délétions, insertions, duplications et mutations ponctuelles. Actuellement, plus de 300 mutations ont été individualisées. Le syndrome de Lesch- Nyhan est caractérisé par des mutations qui modifient la taille protéique contrairement au déficit partiel en HGPRT et ses variants [59].

Cette anomalie enzymatique, à transmission dominante liée à l'X, ne s'exprime que chez les garçons [51]. Il associe une symptomatologie neurologique, avec retard des acquisitions psychomotrices, mouvements anormaux, puis apparition de compulsions auto-agressives qui vont jusqu'à la mutilation. Ultérieurement apparaissent des lithiases d'acide urique qui peuvent conduire à l'insuffisance rénale chronique [50-52,59].

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

Chez les patients avec un déficit partiel en HGPRT, les symptômes neurologiques sont absents et quand ils sont présents, ils sont légers ou modérés, comportant à des degrés divers une spasticité et un retard mental.

La surproduction des purines est d'une intensité identique quel que soit le type de déficit en HGPRT. Il donne une goutte sévère, tophacée, de déclaration précoce (20 ans). Les symptômes révélateurs de syndrome de Kelley- Seegmiller sont souvent les calculs rénaux, la néphropathie de l'acide urique et l'obstruction rénale [50,53,59].

b. Activité accrue en PRPP synthétase

Des mutations au niveau du gène de la phosphoribosyl pyrophosphate synthétase sur le chromosome X peuvent conduire à une hyperactivité. Cette hyperactivité va augmenter la purinosynthèse de novo donnant une goutte précoce avec lithiases uriques et une détérioration neurodéveloppementale dans certains cas [2,58].

5.1.1.1.2. Hyperuricémie liée à un trouble du métabolisme glucidique

a. Le déficit en glucose-6-phosphatase (glycogénose hépatique de type1)

Les glycogénoses représentent un groupe de maladies héréditaires du métabolisme caractérisées par l'accumulation intracellulaire de glycogène de structure normale ou anormale, en raison du déficit d'une enzyme ou d'un transporteur impliqué dans son métabolisme.

La glycogénose de type I (ou maladie de von Gierke) est due à un dysfonctionnement du système de la glucose 6-phosphatase, localisé dans les microsomes, qui permet l'hydrolyse du G6P en phosphate et glucose, et donc joue un rôle clé dans la régulation de la glycémie puisqu'elle contrôle l'étape ultime de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse. Le déficit aboutit à une accumulation de glycogène dans le foie, le tube digestif et les reins [57].

Deux sous-types de glycogénose de type I peuvent être distingués :

- la glycogénose de type Ia due au déficit en activité glucose- 6-phosphatase (G6Pase), qui représente environ 80 % des cas de glycogénose de type I ;

- la glycogénose de type Ib due au défaut du transporteur, la glucose-6-phosphate-translocase (G6PT).

La G6Pase et le G6PT (transporteur bidirectionnel) sont deux protéines très hydrophobes localisées dans la membrane du réticulum endoplasmique et qui sont co-dépendantes, l'activité G6Pase étant indispensable au transport du G6P par la G6PT. Le G6P doit entrer via le transporteur à l'intérieur du réticulum afin que la G6Pase (dont le site actif est localisé sur la face luminale du réticulum) exerce son action, puis le glucose libéré est transporté hors du réticulum par le même transporteur.

La G6Pase est codée par le gène G6PC et est exprimée principalement dans le foie et le rein et à un moindre degré dans l'intestin et le pancréas. La G6PT est une protéine codée par le gène SLC37A4 et dont l'expression est ubiquitaire.

L'existence d'autres transporteurs (phosphate ou glucose) n'a jamais été confirmée.

Les glycogénoses de type I (Ia et Ib) ont une incidence estimée à environ 1 cas sur 100 000 naissances. Elles représentent environ 25 % de toutes les glycogénoses et constituent la forme la plus sévère des glycogénoses hépatiques. Elles sont transmises sur le mode

autosomique récessif. La glycogénose de type Ia est particulièrement fréquente dans la population juive ashkénaze (environ 1 cas sur 20 000 naissances).

Les anomalies métaboliques observées sont le reflet de l'impossibilité du G6P d'être transformé en glucose. Il est donc utilisé dans d'autres voies métaboliques. La glycolyse est augmentée avec production accrue de lactate et formation d'acétyl-CoA en excès, ce qui stimule la lipogenèse de novo et la synthèse de cholestérol. Via la production de malonyl-CoA, la bêta-oxydation des acides gras est inhibée, ce qui explique l'absence de cétose. L'hyperuricémie résulte d'une augmentation de la production d'acide urique, car la baisse de concentration hépatique en phosphates et la déplétion en ATP stimulent la voie de dégradation des purines. De plus, la clairance rénale de l'acide urique est diminuée du fait de la compétition avec l'acide lactique.

Classiquement, les enfants atteints de glycogénose de type I présentent un faciès poupin, un abdomen protubérant et des membres graciles. Les reins sont gros et symétriques. Un retard de croissance, une ostéopénie et un retard pubertaire sont fréquents en l'absence de traitement, mais peuvent être améliorés avec un bon contrôle métabolique [54, 61].

b. Le déficit en fructose-1 phosphate aldolase (intolérance héréditaire au fructose)

Maladie récessive autosomique due à une Mutation du gène FDP1 ou FDP2 du chromosome 9, elle est la conséquence de l'absence congénitale en fructose-1-phosphate aldolase entraînant un trouble sévère de la néoglucogenèse à l'origine d'accès hypoglycémiques avec acidose lactique après un jeûne plus ou moins prolongé, dont l'évolution peut être mortelle.

Le déficit en aldolase entraîne une accumulation lysosomiale dans les hépatocytes de fructose-1-phosphate, responsable d'une stéatose et d'une nécrose hépatocytaire [62].

Le dysfonctionnement du métabolisme intermédiaire se traduit par une hyperlactacidémie et lactaturie, une hyperuricémie et uraturie.

L'effet hyperuricémiant résulte de la dégradation des nucléotides à adénosine [56].

5.1.1.2. hyperuricémie idiopathique

Les hyperuricémies idiopathiques représentent 95 à 98 % des cas. Il semblerait toutefois qu'un terrain génétique familial puisse favoriser la survenue de crises de goutte. Le mécanisme de l'hyperuricémie idiopathique n'est pas connu : augmentation de la purinosynthèse (déficit enzymatique a minima) ou diminution de l'excrétion rénale.

Elles apparaissent chez des sujets pléthoriques et suralimentés (alimentation riche en viandes rouges, abats, crustacés, alcool) vers l'âge de 50-60 ans. Elles sont le plus souvent associées à une obésité abdominale androïde et/ou un diabète de type 2 [49,62].

5.1.2. Les hyperuricémies secondaires

Elles sont responsables de 2 à 5 % des gouttes. Les deux causes les plus fréquentes sont l'insuffisance rénale chronique et les diurétiques. Les autres causes son beaucoup plus rares [50,58].

5.1.2.1. Hyperuricémie secondaire par excès d'apport alimentaire

Il est connu depuis longtemps que la consommation de certain aliment en excès peut entraîner une augmentation de l'uricémie (tableau III).

Tableau III : La teneur en acide urique de certains aliments [64].

| Aliments | Teneur en mg pour 100 g |
|------------------------|--------------------------------|
| Ris de veau | 990 |
| Anchois | 465 |
| Sardine | 360 |
| Foie et rognon de veau | 280 |
| Hareng | 200 |
| Cervelle | 195 |
| Truite et crape | 165 |
| Saumon | 130 |
| Porc | 125 |
| Veau | 115 |
| Bœuf | 110 |
| Poulet | 100 |
| Mouton | 80 |
| Jambon | 75 |
| Epinards | 70 |
| Légumineuses | 50 |
| Chou-fleur | 50 |
| Asperges | 50 |

5.1.2.2. Hyperuricémie par augmentation du turnover des acides nucléiques

Cette hyperuricémie est rencontrée dans les affections où il existe un renouvellement et une lyse cellulaire importants. La synthèse et la dégradation excessive des acides nucléiques qui en résultent peuvent conduire à des taux d'acide urique dépassant les capacités d'élimination rénale. Cela s'observe principalement au cours :

- ✓ Maladies myéloprolifératives (polycythémie vraie, leucémies myéloïdes) ;
- ✓ Malades de paget,

- ✓ Maladies lymphoprolifératives (lymphomes, myélome, leucémie lymphocytaire, macroglobulinémie de Waldenström, monocléose infectieuse) ;
- ✓ carcinomatose ;
- ✓ Anémie hémolytique chronique ;
- ✓ polycythémie secondaire ; maladie de Gaucher ;
- ✓ Psoriasis exfoliant grave [46]

5.2. Hyperuricémie par défaut d'élimination rénale

Les hyperuricémies liées à un défaut d'élimination rénale (75 % des hyperuricémies) peuvent être expliquées par trois mécanismes :

- Une baisse de la filtration glomérulaire
- Une baisse de la sécrétion tubulaire
- Une augmentation de la réabsorption tubulaire.

5.2.1. Primitives

Elle est d'origine idiopathique, Seule la clairance de l'acide urique est concernée, la fonction rénale est intacte. Cette hyperuricémie semble être due à un défaut spécifique de la sécrétion tubulaire. Bien souvent, dans l'hyperuricémie primitive, les deux mécanismes suivant : excès de synthèse et défaut d'élimination de l'acide urique, sont liés et il est impossible de connaître la part respective de chacun d'entre eux.

5.2.2. Secondaires

L'insuffisance rénale chronique (IRC) induit ce type d'hyper uricémie.

D'autres facteurs d'hyperuricémie existent : les hémopathies et les chimiothérapies des hémopathies (excès de production par lyse cellulaire), le psoriasis étendu, l'obésité, la sarcoïdose, l'alcoolisme aigu et la prise de certains médicaments (tableau IV) [49].

Tableau IV : Causes des Hyperuricémies secondaires dues à la baisse du débit de filtration glomérulaire [63].

| Contexte clinique | Hyperuricémies iatrogènes ou induites par l'alimentation |
|---|--|
| Toute forme d'insuffisance rénale chronique Néphropathie au plomb (goutte saturnique) Hypovolemie efficace (pertes liquidiennes, insuffisance cardiaque) Acidocétose diabétique Acidose lactique Pre-éclampsie Obésité Hyperparathyroïdie Hypothyroïdie Sarcoïdose Intoxication chronique au béryllium Néphropathie hyperuricémique juvénile familiale (FJHN) Maladie kystique de la médullaire rénale (MCKD) Glomerulosclerose kystique | Diurétiques (thiazidiques et de l'anse) Cyclosporine et tacrolimus Faible dose de salicylates Ethambutol Pyrazinamide Ethanol Levodopa Methoxyflurane Abus de laxatifs (alcalose) Restriction sodique |

5.2.2.1. Les Affections rénales

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

Un certain nombre de néphropathies, notamment héréditaires, d'évolution lente et à prédominance tubulaire, peuvent être cause d'hyperuricémie et de goutte, notamment la rare néphropathie hyperuricémique juvénile familiale, la maladie kystique de la médullaire rénale, la néphropathie saturnine, la polykystose rénale et la maladie de Cacci et Ricchi. D'un autre côté l'insuffisance rénale est une des causes d'hyperuricémie secondaire [63].

❖ **L'insuffisance rénale chronique (IRC)**

L'insuffisance rénale chronique se traduit par une baisse de l'excrétion de l'acide urique et une hyperuricémie. La goutte en fait est une complication rare de l'IRC. Elle se produit surtout au cours d'IRC de longue durée comme la polykystose rénale et l'IR du saturisme. Cependant, chez un patient goutteux avec IR, il est toujours difficile de savoir s'il s'agit d'une goutte secondaire à l'insuffisance rénale ou du mécanisme inverse [50].

❖ **La néphropathie hyperuricémique familiale juvénile**

La néphropathie hyperuricémique familiale juvénile est une pathologie héréditaire rare se transmettant sur le mode autosomique dominant. Elle se caractérise par un défaut d'excrétion des urates responsable d'une hyperuricémie souvent compliquée de goutte précoce et par une néphropathie tubulo-interstitielle chronique évoluant progressivement vers l'insuffisance rénale terminale.

Le groupe des néphropathies tubulo-interstitielles héréditaires comporte également la néphronophthie, ainsi que la maladie kystique de la médullaire.

La néphronophthie, transmise sur le mode autosomique récessif, se manifeste essentiellement pendant l'enfance par un syndrome polyuropolydipsique et une insuffisance rénale terminale survenant en moyenne à l'âge de 12 à 13 ans dans la forme la plus fréquente. Plus de dix gènes codant pour des protéines localisées dans le cil primaire de la cellule tubulaire rénale ont été impliqués dans cette pathologie.

La protéine de Tamm-Horsfall est la seule protéine impliquée dans la genèse de la néphropathie hyperuricémique familiale juvénile.

Le défaut d'excrétion des urates est une des premières anomalies mises en évidence et est, pour certains, un bon moyen de dépistage chez les apparentés d'un patient chez qui le diagnostic a été posé. Mac Bride et al. ont étudié 34 enfants apparemment en bonne santé, mais membres d'une famille atteinte de néphropathie hyperuricémique familiale juvénile. Ils ont mis en évidence que 17 patients asymptomatiques étaient hyperuricémiques et que parmi eux, 42 % n'avaient pas encore d'insuffisance rénale. La survenue d'une crise de goutte, à fortiori chez un homme jeune ou chez une femme, est souvent révélatrice de la maladie. L'âge de la première crise de goutte est variable, mais survient souvent entre dix et 30 ans.

L'hyperuricémie peut toutefois rester asymptomatique jusqu'au stade d'insuffisance rénale terminale [65].

❖ **La maladie kystique de la médullaire**

La maladie kystique de la médullaire se caractérise également par une atteinte tubulo-interstitielle peu spécifique, évoluant vers l'insuffisance rénale terminale à l'âge adulte. La présence de kystes prédominants à la jonction corticomédullaire, bien que classique, est loin d'être constante. Elle s'accompagne parfois d'hyperuricémie.

La néphropathie hyperuricémique familiale juvénile et la maladie kystique de la médullaire ont longtemps été considérées comme deux entités distinctes. Les progrès réalisés au cours des dernières années et notamment la découverte de mutations du gène de l'uromoduline, codant pour la protéine de Tamm-Horsfall, dans des familles atteintes des deux maladies ont remis en cause cette distinction [65].

❖ **la néphropathie saturnine**

L'utilisation accrue du plomb lors de la révolution industrielle a répandu une maladie professionnelle parmi les travailleurs : le saturnisme. L'intoxication par le plomb peut se compliquer tardivement d'une goutte saturnine. Celle-ci est consécutive à une néphropathie avec hyperuricémie secondaire. C'est une complication classique du saturnisme que les mesures d'hygiène industrielle ont rendu exceptionnelle de nos jours [67].

❖ **la polykystose rénale**

La polykystose rénale est une maladie génétique de transmission autosomique dominante. Elle est caractérisée par le développement progressif de kystes liquidiens intrarénaux, entraînant la survenue de l'insuffisance rénale terminale [68].

❖ **La néphropathie amyloïde**

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

5.2.2.2. Endocrinopathies

- Diabète insipide néphrogénique : il est caractérisé par l'altération du pouvoir de concentration de l'urine dans le tubule rénal due à une résistance à l'action de l'hormone antidiurétique (vasopressine) [49,75].

5.2.2.3. Hyperuricémie iatrogène

Plusieurs médicaments sont à l'origine d'une hyperuricémie (tableau 5). Certains sont régulièrement incriminés dans la goutte médicamenteuse, cela a été déjà bien développé dans le paragraphe (2.7. Médicaments)

5.3. Cas particulier : l'hyperuricémie durant la grossesse

L'hyperuricémie durant la grossesse constitue un cas particulier. Physiologiquement, le taux d'acide urique baisse de 30 % en début de grossesse, en raison d'une hémodilution et d'une augmentation de la clairance rénale. Il remonte à partir du troisième trimestre, consécutivement à l'augmentation de la réabsorption tubulaire maternelle et à la production foetale.

La surveillance de l'uricémie chez la femme enceinte hypertendue est un impératif car elle témoigne de la souffrance foetale ($\geq 300-360 \mu\text{mol/L}$). En effet, au cours de la grossesse, l'hypertension artérielle gravidique (ou toxémie gravidique) s'accompagne d'une hyperuricémie. Son dosage permet d'évaluer le risque maternel et foetal. L'accouchement peut être provoqué dès la maturation pulmonaire (avant 34 semaines d'aménorrhée). Une uricémie supérieure à $600 \mu\text{mol/L}$ signe la mort in utero du fœtus [49].

6. La physiopathologie de la goutte

6.1. Les notions de bases dans l'inflammation goutteuse

Notre système immunitaire nous protège des infections et autres agressions, par sa capacité à distinguer le « soi » (tolérance de ce que lui est propre) du « non-soi » (rejet de ce qui lui est étranger). Il est constitué de deux systèmes différents et complémentaires : l'immunité innée et l'immunité adaptative. L'immunité innée est la branche la plus ancienne du système immunitaire. Elle est la première à détecter l'infection ou le danger et reconnaît un

profil de molécules commun chez les pathogènes. Son activation induit la libération de signaux d'alerte qui peuvent aboutir à une inflammation et à l'activation de l'immunité adaptative. La réponse immunitaire adaptative est une réponse immunitaire très spécifique apparue récemment au cours de l'évolution chez les vertébrés. Elle est particulièrement efficace de par sa capacité, au cours de la vie de l'organisme, à affiner et à adapter son répertoire de récepteurs en fonction des pathogènes rencontrés. Le système immunitaire est hautement régulé, cependant, dans certains cas, son homéostasie peut être perturbée et aboutir à l'apparition de pathologies comme les maladies auto-immunes ou les maladies auto-inflammatoires.

6.1.1. L'IL-1 β et sa plateforme de maturation : l'inflammasome

6.1.1.1. L'IL-1 β

L'IL-1 β appartient à une famille de cytokines comprenant plusieurs membres distincts dont l'IL-1 α , l'IL-18, l'IL-33 et l'IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra). L'IL-1 β est une cytokine pro-inflammatoire jouant un rôle majeur dans la réponse immunitaire innée, la défense contre les pathogènes et l'inflammation. Son champ d'action est proche de celui du TNF- α , une autre cytokine pro-inflammatoire bien caractérisée.

L'IL-1 β est impliquée dans de nombreux processus biologiques tels que l'activation et la prolifération des lymphocytes, ou encore l'activation des cellules endothéliales en induisant, par exemple, l'expression de molécules d'adhésion. Dans ses rôles de médiateur immunitaire et inflammatoire, l'IL-1 β induit l'expression de la cyclo-oxygénase-2, des protéines de phase aiguë comme la protéine C réactive, la protéine sérum amyloïde A, le fibrinogène ainsi que de nombreux inhibiteurs de protéases. Enfin, l'IL-1 β est capable d'induire la production de collagénase par les synoviocytes et de métalloprotéinases par les chondrocytes et, de ce fait, joue un rôle dans les affections détruisant le tissu osseux et cartilagineux.

L'IL-1 β est synthétisée sous forme de précurseur inactif, la pro-IL-1 β , par les cellules du système immunitaire comme les macrophages, les monocytes et les cellules dendritiques, mais aussi par d'autres types cellulaires comme les kératinocytes.

Cette cytokine doit être protéolysée pour être active puis sécrétée. L'enzyme responsable du clivage de la pro-IL-1 β inactive en IL-1 β active, s'appelle la **caspase-1** ou interleukin-1 converting enzyme. L'activité biologique de l'IL-1 β est donc directement liée à celle de la caspase-1. Elle est aussi capable d'induire la production de cytokines pro-inflammatoires et d'activer les cellules NK (Natural Killer = tueuses naturelles) [72].

6.1.1.2. Caspase-1

Les caspases sont des protéases à cystéine jouant un rôle crucial dans la régulation de l'apoptose et l'activation des cytokines. La caspase-1 clive la pro-IL-1 β en libérant la forme active de la cytokine: l'IL-1 β mature.

La caspase-5 semble être aussi capable de cliver l'IL-1 β au sein du complexe appelé inflammasome. [72].

6.1.1.3. Inflammasome, plateforme d'activation de la caspase-1

En 2002, il a été montré que l'activation de la caspase-1 dépend de son recrutement et de sa dimérisation au sein d'une plateforme moléculaire appelée l'inflammasome.

De manière schématique, l'inflammasome correspond à l'assemblage d'un récepteur intracellulaire appelé **NALP** avec son adaptateur **ASC** (Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD) permettant ainsi le recrutement et l'activation de la caspase-1 (figure16).

Les NALP appartiennent à la famille des récepteurs intracellulaires aux pathogènes appelés les nod-like receptors (NLRs) [72].

Les NLRs sont des □ récepteurs□ intracellulaires qui détectent les microbes et appartiennent au système immunitaire inné.

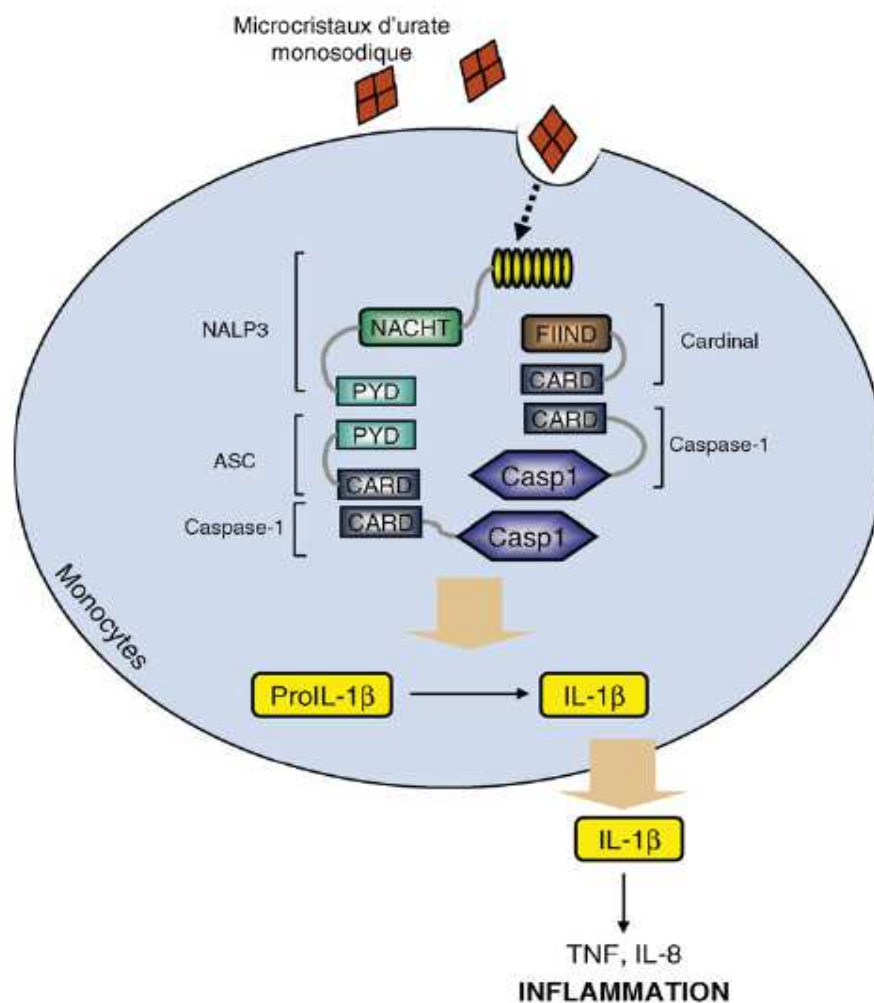


Figure 16 : mécanisme de l'activation de la caspase-1 [72].

Les microcristaux d'urate monosodique sont phagocytés par les monocytes–macrophages, puis détectés dans le cytoplasme par l'inflammasome NALP3. Cette détection induit l'activation de la caspase-1 et donc la production d'IL-1 β mature. L'IL-1 β sécrétée par les monocytes engendre alors une cascade inflammatoire au sein du tissu articulaire dans lequel les microcristaux d'urate monosodique se sont déposés [72].

6.2. Mécanismes de l'inflammation aiguë

Toute réaction inflammatoire microcristalline, en particulier la crise de goutte, se caractérise par ;

- un accès articulaire à début brutal avec une acmé en moins de 24 h,
- une fièvre parfois élevée et éventuellement avec des frissons,
- biologiquement, une augmentation sérique des protéines de l'inflammation et une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (PNN),

Elle est spontanément résolutive en 7 à 15 jours. Elle résulte d'une interaction entre les cristaux et les cellules de l'articulation (synoviocytes, macrophages, et leucocytes infiltrants).

Des données récentes permettent de mieux comprendre l'initiation et la résolution des crises de goutte. Elles mettent en avant l'immunité innée et le complexe inflammasome, en particulier le rôle prépondérant de l'IL-1 β , dans le déclenchement de la réaction, et le rôle "switch" monocyte-macrophage et de l'apoptose dans la résolution de la crise.

L'implication des récepteurs Toll ou Toll-like receptors (TLR), qui sont essentiels dans l'immunité innée antimicrobienne, dans la réponse aux cristaux d'UMS, et le rôle unique même de l'inflammasome NALP3-caspase-1 sont actuellement controversés [73].

6.2.1. Déclenchement de l'accès aigu

Cette réaction inflammatoire peut se décomposer en plusieurs phases :

- Irruption intra-articulaire des cristaux depuis les dépôts cartilagineux ou synoviaux;
- Activation des cellules de la membrane synoviale qui produisent des cytokines pro-inflammatoires et des chemokines (IL-8) ;
- Stimulation des cellules endothéliales capillaires et de mastocytes ;
- Recrutement synovial et articulaire, respectivement de monocytes sanguins et des PNN
- Amplification de la réaction (Figure 17);
- Enfin résolution spontanée avec, habituellement, une restitution ad integrum (Figure 18).

Les microcristaux, libérés dans l'articulation à la faveur d'une diminution de l'uricémie, d'une variation de la température et/ou du pH, d'un traumatisme local, d'une déshydratation peuvent activer les cellules selon deux mécanismes différents : interaction directe cristal-membrane cellulaire et phagocytose.

6.2.1.1. Phagocytose

La phagocytose des cristaux d'UMS par les macrophages résidents puis les PNN peut être favorisée par l'opsonisation des cristaux d'UMS par des immunoglobulines G (IgG), des protéines matricielles (fibronectine) et/ou des fractions du complément ; elle induit une libération d'enzymes lysosomiales et une activation des cytokines pro-inflammatoires.

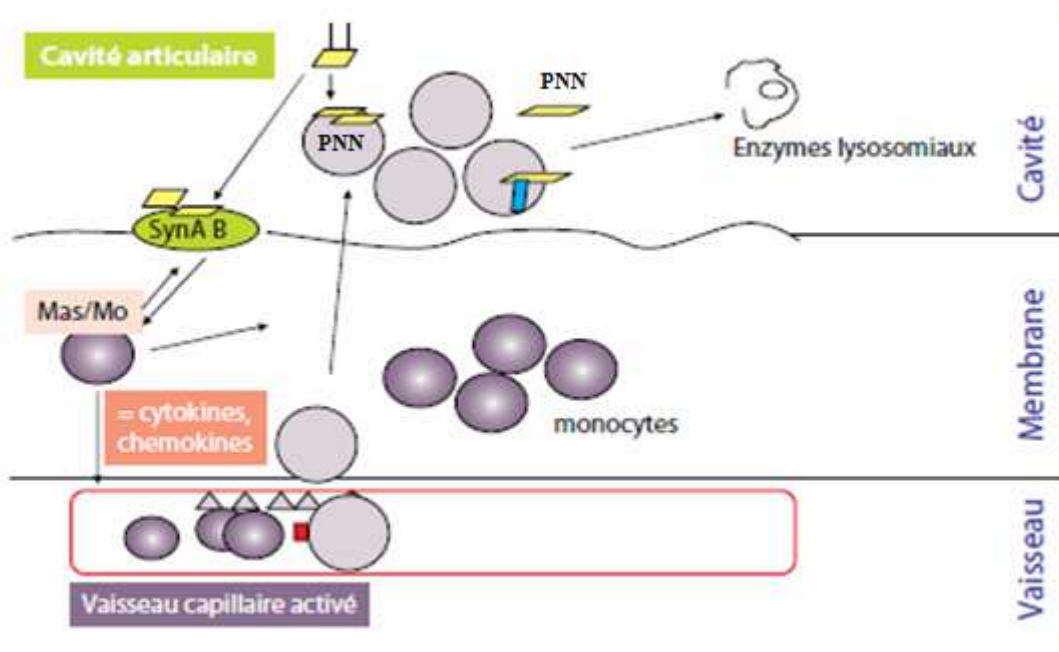


Figure 17. Représentation schématique de l'inflammation aiguë goutteuse [73].

Etapes d'initiation et d'amplification. Syn : synoviocytes ; Mono : monocytes ; mas : mastocytes ; PNN : polynucléaires neutrophiles [73].

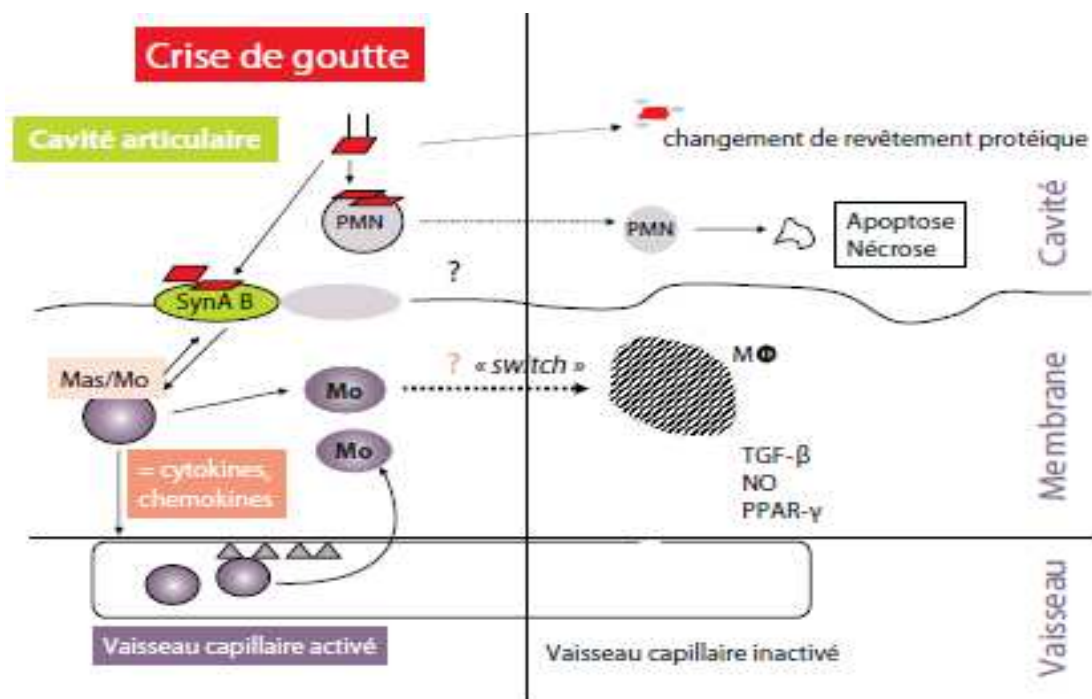


Figure 18. Représentation schématique des mécanismes d'autolimitation de l'inflammation [73].

Partie gauche : état de crise ; partie droite : résolution de la crise. Effet des modifications des revêtements en protéines ou lipoprotéines opsonisées ; transformation du monocyte (mono) pro-inflammatoire en un macrophage (Mφ) de phénotype anti-inflammatoire ; sécrétion de cytokines anti-inflammatoires (TGF-β : transforming growth factor β), de monoxyde d'azote (NO) et de PPAR-γ. Le TGF-β vient inactiver l'endothélium et limite le recrutement des PNN [73].

6.2.1.2. Interaction directe entre cellules et cristaux nus, non recouverts de protéines.

Elle fait évoquer deux modes d'interaction : des liaisons électrostatiques et une interaction via des récepteurs membranaires.

- Une liaison électrostatique due aux charges négatives des cristaux leur permet de se lier aux composants de la membrane cytoplasmique (lipides, protéines et glycoprotéines). Cette interaction directe provoque un influx calcique précoce selon un mécanisme encore inconnu. Elle entraîne aussi une modification de la perméabilité

membranaire. Elle peut créer un stress mécanique de cisaillement et stimuler un mécanorécepteur comme les intégrines.

- L'alternative est une liaison directe avec un récepteur membranaire. Les cristaux nus d'UMS sont ainsi capables d'activer en quelques minutes la phosphorylation des protéines Pyk-2 et FAK qui sont situées juste en aval des intégrines, d'induire l'expression d'une molécule membranaire exprimée par les cellules myéloïdes (Triggering receptors expressed on myeloid cells, 1-TREM-1), de stimuler les molécules situées en aval des récepteurs TLR-2 et 4, ou encore du récepteur de l'IL-1 β .

6.2.1.3. Interaction des cristaux d'UMS revêtus de protéines

Elle peut se faire par l'intermédiaire d'une protéine adsorbée à la surface des cristaux (opsonisation). En effet, plusieurs auteurs ont mis en évidence la présence de protéines adsorbées sur les surfaces des cristaux. La réponse des PNN stimulés par des cristaux d'UMS est inhibée en présence d'un anticorps anti- CD11a. Le fragment FcR3- γ (IgG) peut être adsorbé sur ces cristaux. De même, l'adsorption de CD14, protéine de liaison entre le LPS (Le lipopolysaccharide) et son récepteur, le TLR-4, semble nécessaire à la liaison des cristaux d'UMS aux récepteurs TLR-2 et TLR-4. Cette protéine CD14 peut se lier aux cristaux d'UMS. Ces interactions cristaux– cellules activent de nombreuses voies de signalisation comme les protéines G, les tyrosines kinases Src, les MAPK (Mitogen-associated protein kinases) Erk1/2, p38 et JNK, plusieurs phospholipases C, D et A2.

Récemment, plusieurs équipes ont impliqué le système immunitaire inné et l'inflammasome dans la réponse aux cristaux d'UMS. L'activation de l'inflammasome stimule la voie de

NF- κ B et d'AP-1, facteurs de transcription qui sont à l'origine de la production de médiateurs inflammatoires et de chimiokines comme la cyclooxygénase 2 (COX2), le TNF- α , l'IL-1 β , l'IL-6 et l'IL-8 [73].

6.2.2. Inflammasome et immunité innée

L'immunité innée est la première ligne de défense antimicrobienne. C'est une immunité naturelle dépendante, en grande partie, des cellules phagocytaires telles que les monocytes, macrophages et PNN. Ces cellules utilisent des systèmes de reconnaissance primitive non spécifique qui leur permettent de s'attacher à des produits microbiens divers, de les internaliser puis de les détruire. Des travaux anciens avaient montré que les cristaux d'UMS activaient *in vitro* les voies classiques et alternes du complément et induisaient la production de la fraction C5a.

Le rôle de l'immunité innée dans la réponse aux cristaux d'UMS a été conforté par plusieurs travaux. Ainsi, Shi et al. ont montré que l'acide urique libéré par les cellules lésées précipitait sous forme de cristaux d'UMS. Ces cristaux représentaient alors un signal de danger capable de stimuler la maturation des cellules dendritiques, ce qui augmentait leur fonction de présentation d'antigène et la réponse lymphocytaire T. Le rôle prépondérant de l'IL-1 β et de l'inflammasome dans des modèles d'inflammation péritonéale induite par les cristaux d'UMS a pu être montré. La production et l'activation de l'IL-1 β se font en trois étapes :

- production d'un précurseur ou pro-IL-1 β , via Nf-kB ;
- maturation du précurseur
- sécrétion.

Ainsi, les cristaux d'UMS induisent la production d'IL-1 β via l'activation de la caspase 1 par NALP3. L'IL-1 β induite se lierait ensuite à ces récepteurs pour stimuler en retour la production d'autres cytokines inflammatoires et de chemokines. D'autres protéases sont capables de cliver la pro-IL-1 β en IL-1 β mature, comme l'elastase ou la protéinase 3 des PNN, la chymase des mastocytes, etc... et l'inflammasome NALP-3 n'a sans doute pas un rôle exclusif dans cette activation.

6.2.3. Amplification de la réaction inflammatoire

Bien que les PNN occupent une place centrale dans la réaction inflammatoire déclenchée par les cristaux d'UMS, des études *in vivo* ont montré que les monocytes sanguins et les mastocytes résidents étaient les premières cellules activées. Les mastocytes

appartiennent aussi au système immunitaire naturel. Ils peuvent sécréter leurs granules préformés qui contiennent de l'histamine, des cytokines inflammatoires telles que l'IL-1 β et le TNF- α , et entraîner ainsi une activation des cellules endothéliales et favoriser le recrutement des

PNN. Les PNN intra articulaires sont attirés par un gradient chemotactique (C5a et IL-8). L'interaction PNN- cristaux et la phagocytose de ces derniers sont à l'origine de l'amplification du phénomène inflammatoire. [73]

6.2.4. Résolution spontanée de l'inflammation aiguë

Malgré l'intensité et la brutalité de l'accès, le clinicien est toujours surpris d'observer une autolimitation de la crise aiguë goutteuse et un retour ad integrum de l'articulation touchée (figure 19), au moins les premières années. Les mécanismes d'arrêt de l'accès microcristallin sont mieux connus (Figure 18).

Des modifications acquises des cristaux représentent une première explication :

Réduction de taille et de charge électrique de surface, Modification de leur revêtement protéique, rendant les cristaux incapables de déclencher une réponse inflammatoire.

Les macrophages et les monocytes, représentent la cellule régulatrice. Le phagocyte mononucléé joue un tel rôle dans le compartiment synovial, faisant pencher la balance d'un état asymptomatique à une inflammation aiguë et vice-versa, selon l'état de différenciation du monocyte vers le macrophage. Ce changement d'état ou \square switch \square monocyte- macrophage s'accompagne d'une perte de capacité à produire des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF- α) et, à l'inverse, à gagner celle de sécréter des cytokines anti-inflammatoires (IL-10, TGF- β) après avoir phagocyté des cristaux d'UMS.

Les macrophages stimulés produisent le TGF- β , qui est le cytokine clé dans ce processus anti-inflammatoire. Le TGF- β 1 peut ainsi réduire l'activation endothéliale, limitant le recrutement de polynucléaires et de monocytes dans le tissu synovial, réduire aussi l'expression de cytokines comme l'IL-1 et son récepteur.

L'ingestion de cellules apoptotiques par les macrophages stimule la sécrétion de TGF- β 1. Le \square switch \square monocyte-macrophage et sa capacité à réduire l'inflammation est un mécanisme très général qui n'est pas limité aux cristaux d'urate. Parmi les mécanismes

intrinsèques associées à ce processus de maturation, il est établi que l'ingestion de cellules apoptotiques par les monocytes constitue le phénomène déclenchant. Le contact ou la phagocytose de cellules apoptotiques, mais pas de cellules nécrotiques ou lysées, induit les propriétés anti-inflammatoires des macrophages.

La résolution de l'inflammation est un mécanisme actif qui dépend non seulement de l'élimination de cellules apoptotiques mais aussi d'une suppression de la production de médiateurs de l'inflammation.

D'autres molécules inhibitrices peuvent être libérées après activation par les cristaux d'UMS. C'est le cas du monoxyde d'azote (NO), de PPAR- γ qui agit comme régulateur de la transcription de certains gènes, ou de l'IL-10, cytokine anti-inflammatoire produite par les macrophages.

Ainsi, plusieurs mécanismes inhibiteurs, principalement le TGF- β , viennent interrompre le cours de l'inflammation microcristalline, du fait d'une différenciation macrophagique qui procède de l'ingestion ou du contact avec les premiers polynucléaires entrés en apoptose. Le mécanisme reliant macrophage et PNN pourrait dépendre de l'expression de la transglutaminase de type 2 (Tg2), protéine multifonctionnelle qui contribue à la clairance des corps apoptotiques [73].

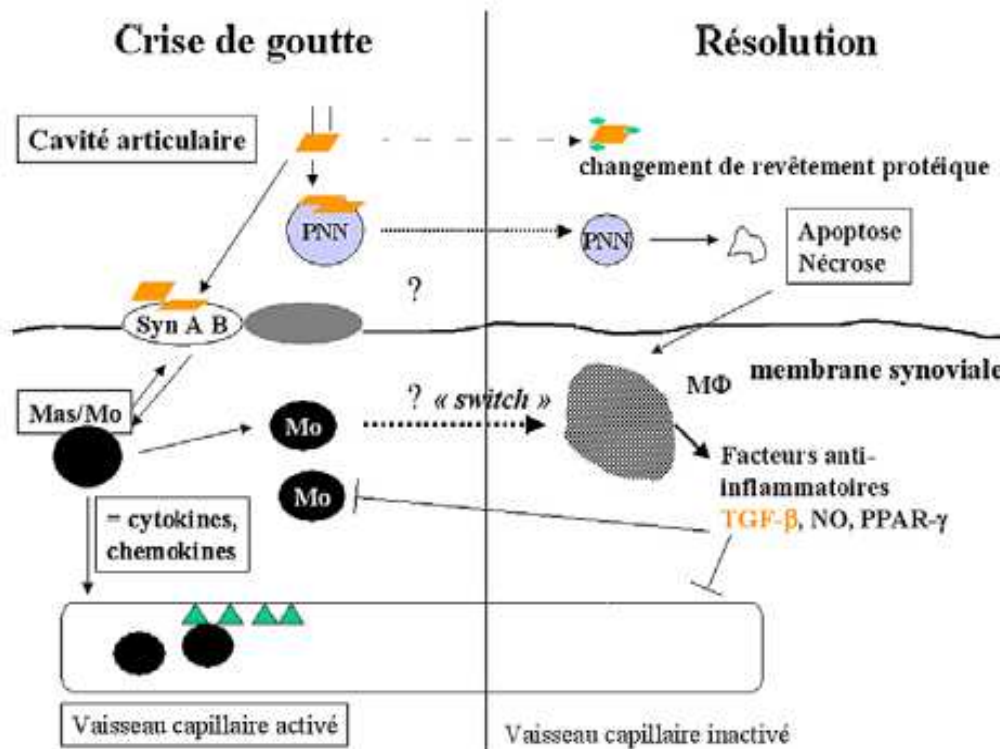


Figure 19 : Résolution de la crise de goutte.

La résolution spontanée de la réponse inflammatoire est une caractéristique de la crise de goutte. Plusieurs mécanismes participent à ce phénomène : modification des protéines adsorbées à la surface des cristaux ; différenciation des monocytes pro-inflammatoires en macrophages ($M\Phi$) sécrétant des molécules anti-inflammatoires telles que le $TGF-\beta$, le $PPAR\gamma$ et le monoxyde d'azote (NO) ; et enfin la mort des PNN soit par nécrose soit par apoptose. La détertion des corps apoptotiques par les cellules phagocytaires (PNN, monocytes et $M\Phi$) induirait aussi une production de cytokines anti-inflammatoires. Le $TGF-\beta$, en particulier, est activé et va inhiber les cellules endothéliales et les monocytes, bloquant le recrutement et l'activation-cellulaire et la cellule régulatrice. [73].

6.3. Inflammation inter-critique et chronique

Quoique les microcristaux d'UMS soient présents dans les liquides synoviaux au moment d'un accès aigu, ils peuvent être trouvés durant la phase de résolution et même au-delà. Ils ont alors perdu leur capacité à déclencher une réaction inflammatoire ou le tissu synovial a perdu localement et temporairement sa capacité de réponse.

6.4. Inflammation chronique et activation Chondrocytaire

Après des années d'hyperuricémie non traitée, peut se développer une arthropathie goutteuse avec des tophus intra- et péri-articulaires. Les tophus sont entourés d'une réaction granulomateuse de type réaction à corps étranger. Après sa formation initiale, le tophus va croître en parallèle à la dégradation du cartilage. Une fois développé dans la synoviale ou le cartilage, il est facile d'imaginer que le tophus puisse favoriser une synovite chronique, et détruire os et cartilage.

Les données expérimentales portant sur les tophi sont encore peu nombreuses. La présence de monocytes à diverses étapes de différenciation a été identifiée : monocytes récemment migrés autour des vaisseaux, macrophages résidents organisés en granulome. Ils expriment aussi le TNF- α et les metalloproteases (MMP) -2 et MMP-9. Ces macrophages sont, pour certains, en apoptose, suggérant que ce processus limite leur activité protéasique.

A côté du granulome associé aux tophus, un second mécanisme de dégradation articulaire fait intervenir l'interaction directe entre cristaux et cartilage. Les interactions cristaux– chondrocytes sont sous-tendues par leur capacité de phagocytose. Les chondrocytes stimulés par les cristaux d'UMS peuvent produire respectivement des MMP-1 activées, exprimer la NOS (L'oxyde nitrique synthase) inductible et produire du NO, médiateur de la dégradation cartilagineuse.

Cette activation protéasique peut favoriser la dégradation et la rupture du tophus de sa gangue protéique et cellulaire, favorisant un nouvel accès. Au surplus les cristaux d'UMS peuvent contribuer aux lésions osseuses en réduisant les capacités de réparation d'érosions osseuses car ils inhibent l'activité ostéoblastique. [73].

7. les manifestations cliniques de la goutte

Classiquement, les manifestations cliniques de la goutte sont classifiées en quatre phases : hyperuricémie asymptomatique; goutte aiguë ; phase intercritique ; goutte chronique ou tophacée [87].

7.1. Hyperuricémie asymptomatique

La goutte est une maladie provoquée par les cristaux d'UMS qui sont dus à une hyperuricémie, la condition fondamentale pour le développement de la maladie. Toutefois, comme une partie seulement des sujets avec hyperuricémie est atteinte par la goutte (environ 10 % des patients hyperuricémiques développeront une goutte clinique), il s'agit d'une phase théorique qui ne présente pas de manifestations cliniques rhumatologiques et ne justifie aucun traitement médicamenteux actuellement jusqu'à ce que nous disposions de facteurs prédictifs de goutte [66,87].

7.2. Goutte aiguë

7.2.1. facteurs déclenchants

Les crises de goutte surviennent généralement après un facteur déclenchant :

- ✓ Excès alimentaire (abats, gibier, viande en sauce)
- ✓ Excès alcoolique
- ✓ Traumatisme ou microtraumatismes répétés (chaussure trop serrée)
- ✓ Surmenage
- ✓ Infection ou épisode pathologique aigu
- ✓ Intervention chirurgicale iatrogène
- ✓ Transfusion sanguine.
- ✓ Prise médicamenteuse [6,66,87].

7.2.2. La présentation clinique

7.2.2.1. phase du prodrome

La crise goutteuse peut être précédée de prodromes constitués d'une sensation de malaise et d'irritabilité, et la survenue de paresthésies à type de picotements locaux.

7.2.2.2. caractéristiques d'un accès goutteux typique

La crise goutteuse se caractérise par :

- Une apparition souvent nocturne,
- Rapide (6-12 heures) de douleurs intenses,

- Violentes,
- Généralement mono articulaires (85 % des cas) [66].

Les patients décrivent fréquemment la podagre comme la pire douleur qu'ils aient jamais éprouvée. Ils disent ne pas pouvoir tolérer le contact de l'articulation concernée avec un mince drap de lit ou avec l'air froid [74].

➤ Les signes cliniques

L'articulation touchée présente un ensemble complet de stigmates inflammatoires avec une importante tuméfaction douloureuse intense (avec hyperesthésie algique), associée à une chaleur locale et un érythème marqué comparable à une cellulite, laissant parfois place à une desquamation (figure 20).

L'inflammation est tellement violente qu'elle est capable de « brûler » littéralement la peau de la zone atteinte qui, au bout d'un jour ou deux, se détache en peau d'oignon [87].

Des signes inflammatoires généraux peuvent être associés avec parfois une fièvre jusqu'à 39°. Les douleurs suivent un rythme circadien avec une nette recrudescence nocturne. A noter que ce mode d'apparition caractéristique a été rappelé dans le premier point des recommandations d'EULAR 2006 sur le diagnostic de la goutte : □ Dans les accès aigus, la survenue rapide d'une douleur intense, d'un gonflement et d'une sensibilité articulaire en moins de 6-12 heures, en particulier si ces signes s'accompagnent d'un érythème local, est hautement évocatrice d'atteinte inflammatoire microcristalline, sans pour autant être spécifique de la goutte □. La première poussée touche classiquement la première métatarsophalangienne [66].

➤ Localisation de la goutte aiguë

La goutte est une cause importante mais non exclusive d'arthrite de la première métatarsophalangienne (MTP-1). La goutte est un diagnostic correct dans seulement 77 % des cas d'arthrite de la MTP-1 vue en médecine générale, alors que les médecins généralistes supposent qu'il s'agit d'une goutte dans 98 % des cas [71].

De manière générale, la première crise affecte le membre inférieur (85 à 90 % des cas) incluant l'articulation medio tarsienne, tibiotarsienne et le genou.

➤ La goutte aiguë chez les patients âgés

La pathologie goutteuse du sujet âgé a quelques particularités. Les localisations diffèrent quelque peu avec notamment une atteinte préférentielle des articulations interphalangiennes distales des doigts déjà atteintes par l'arthrose. A noter également que chez les personnes âgées le début est plus souvent volontiers polyarticulaire (tableau V) [66].

Tableau V: Caractéristiques de la goutte chez les sujets âgés [87].

| Caractéristiques de la goutte chez les sujets âgés |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">○ Atteinte plus fréquente du sexe féminin○ Plus grande tendance à l'évolution chronique○ Localisations préférentielles différentes (articulation interphalangiennes distales)○ Début polyarticulaire plus fréquent○ Souvent associée à des comorbidités ou à l'emploi d'autres médicaments○ Souvent associée à l'arthrose○ Coexistence fréquente avec d'autres cristaux |

➤ La récidivité de la crise goutteuse

Les crises aiguës ont une tendance à récidiver, à une fréquence variable d'un individu à l'autre, allant de quelques semaines à quelques mois voire des années. 60 % des patients souffriront d'une nouvelle crise dans l'année suivant la première. Les récurrences de crises goutteuses peuvent devenir oligo voire polyarticulaires, avec une topographie s'étendant volontiers aux membres supérieurs, notamment les mains et poignets. Ces poussées peuvent également être extra articulaires et se présenter sous la forme de bursites olécraniennes ou pré-patellaires, de tendinites notamment achilléennes, ou encore de tenosynovites. Les accès goutteux ont tendance à devenir moins francs mais plus prolongés, avec des intervalles libres de plus en plus courts [66].

➤ **Restitution ad integrum**

L'évolution est spontanément favorable en 5 à 10 jours. L'articulation devient normale. La bonne réponse à un traitement par colchicine en 48 heures est un élément de diagnostic supplémentaire.



Figure 20: Goutte aiguë du gros orteil, avec tuméfaction, rougeur et tendance à la desquamation de la peau, « brûlée » par l'intensité de l'inflammation [87].

7.3. La phase intercritique

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

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

7.4. La phase chronique [6]

La phase chronique s'installe après une dizaine d'années d'évolution et se caractérise d'une part par une atteinte polyarticulaire chronique et d'autre part par l'apparition de tophus. En l'absence de traitement, la goutte tophacée s'installe dans les 5 ans après le début de la maladie chez 30 % des patients.

➤ L'atteinte polyarticulaire

L'atteinte polyarticulaire s'observe dans 45 % des cas après 10 ans d'évolution. Elle se manifeste par des synovites aiguës persistantes, symétriques ou non, épargnant classiquement hanches et épaules. C'est à cette phase de la maladie que se développe l'arthropathie goutteuse. L'ensemble des articulations, y compris axiales peu à peu être atteint.

➤ Le tophus

L'apparition de tophus est caractéristique de la goutte chronique. Il s'agit de dépôts organisés en nodules indolores, de couleur blanche ou chamois. Ils sont de taille variable, de quelques millimètres à plusieurs centimètres de diamètre (fig 21), et se localisent préférentiellement au pavillon de l'oreille, en peri-articulaire notamment aux mains (Figure 2) (articulations interphalangiennes), aux bourses séreuses rétro-olécrânienne ou prépatellaire, et à des structures tendineuses, en premier lieu le tendon d'Achille. Ils peuvent être isolés ou réunis, formant alors une masse irrégulière, bosselée. Ils sont de consistance initialement molle, puis se durcissent. En cas d'ulcération, ils laissent échapper un contenu crayeux blanchâtre.

Des tophus peuvent aussi être trouvés en sous-cutané dans d'autres localisations comme préférentiellement les jambes et les avant-bras, et dans une moindre mesure les fesses, cuisses et la paroi abdominale. Ces localisations à distance des articulations correspondent à des maladies évoluées [66].



Figure 22 : Goutte tophacée chez un sujet porteur d'un psoriasis vulgaire étendu [66].



Figure 21 : Tophus au niveau de l'articulation interphalangienne distale [87].

➤ Atteintes rénales [63].

Il y a trois types d'atteinte rénale induite par l'acide urique : la néphropathie uratique aiguë, la néphrolithiase urique et la néphropathie urique chronique.

--Néphropathie hyperuricémique aiguë

C'est une insuffisance rénale aiguë oligo-anurique ou anurique due à la précipitation tubulaire de cristaux d'acide urique libre dans les tubes collecteurs et la médullaire rénale. Elle est le plus souvent due à une hyperproduction et à une hyperexcrétion rénale de l'acide urique chez les patients avec lymphome, leucémie ou maladie lymphoproliférative après chimiothérapie ou irradiation responsables d'un syndrome de lyse tumorale.

La néphropathie hyperuricémique aiguë se manifeste typiquement par des douleurs lombaires, ou coliques néphrétiques.

--Lithiase urique

La lithiase urique peut précéder la goutte articulaire dans 40 % des gouttes primitives et survient la plupart du temps avant la quarantaine. L'initiation d'un traitement uricosurique peut précipiter la formation de calculs. Les lithiases uriques peuvent aussi être trouvées chez les patients avec hyperglycosurie et au cours des diarrhées chroniques car la perte de bicarbonates et la déshydratation, conduisent à des urines concentrées et acides. Le patient diabétique avec syndrome métabolique et le patient obèse représentent un autre groupe à risque accru de lithiases uriques possiblement en rapport avec un pH urinaire acide et une augmentation de l'excrétion de l'acide urique.

Le diagnostic de la néphrolithiase urique est usuellement suggéré devant des douleurs lombaires aiguës hématuriques, qui peuvent être suivies de l'émission spontanée et très évocatrice de calculs ou de sable de couleur orangée ou rougeâtre. La présence de cristaux d'acide urique dans un contexte d'hyperuricurie et de pH urinaire acide lors de l'examen microscopique des premières urines du matin permet d'orienter le diagnostic. La confirmation du diagnostic se fait par l'analyse chimique du calcul qu'il faut récupérer à son expulsion.

Les facteurs de risque lithogène reconnus sont l'hyperuricurie, l'hyperacidite urinaire, et la réduction de la diurèse, qui augmentent la concentration d'acide urique libre.

--Néphropathie uratique chronique

La néphropathie uratique chronique ou néphropathie goutteuse est classiquement une forme d'insuffisance rénale chronique caractérisée par le dépôt de cristaux d'urate de sodium dans la médullaire rénale. Il en résulte une réaction inflammatoire chronique secondaire, conduisant potentiellement à une fibrose interstitielle, se traduisant par une protéinurie avec ou sans hématurie, suivie d'insuffisance rénale avec souvent hypertension artérielle.

La spécificité des lésions du rein goutteux, en dehors des dépôts d'urate de sodium, reste incertaine. Ces dépôts siègent dans l'interstitium des pyramides. Ils sont constitués d'urate de sodium, et non d'acide urique et entourés d'histiocytes et de tissu fibreux.

7.5 .Goutte des transplantés

Une hyperuricémie survient fréquemment et précocement chez les transplantés cardiaques et rénaux traités par ciclosporine pour éviter le rejet de greffe. Des crises de gouttes surviennent huit fois plus souvent chez les transplantés que dans la population générale.

Ainsi, la goutte survient chez les 5 à 17 % des transplantés cardiaques (figure 23) et 7 à 28 % des transplantés rénaux. En revanche, les transplantés hépatiques ne sont pas concernés, ayant une hypo-uricémie du fait de l'insuffisance hépatique, et ne recevant pas de diurétiques après la transplantation.

L'origine de la goutte des transplantés est multifactorielle. Elle est induite conjointement par la ciclosporine, par l'utilisation fréquente de diurétiques (notamment pour traiter l'hypertension artérielle induite par la ciclosporine), par la présence d'une insuffisance rénale, et par la coprescription fréquente de salicylés à petites doses à visée anti-aggrégante. Enfin, les dysfonctionnements du greffon rénal contribuent à dégrader la fonction rénale et à majorer l'hyperuricémie.

La présentation clinique de la goutte des transplantés est assez particulière. Tout d'abord, elle survient volontiers de façon inopinée chez des patients souvent jeunes, indépendamment du sexe. La femme est régulièrement atteinte contrairement à la goutte idiopathique. Il s'agit d'une goutte de survenue précoce, 17 mois en moyenne après la transplantation, pouvant même apparaître quelques mois après celle-ci. Elle est souvent

sévère, devenant rapidement polyarticulaire et tophacée. Les crises sont typiques ou atténuées en raison de la coprescription de corticoïdes et de ciclosporine, qui atténuent le caractère inflammatoire des crises. Les signes cliniques peuvent être inhabituels, avec parfois des tuméfactions des tissus mous, des tophus des coussinets digitaux, et des tophus intraspinaux réalisant une goutte spinale tophacée. Sur ces terrains immunodéprimés et cortisonés, il a été décrit des surinfections et des ulcérations de tophus [13].



Figure 23 : Tophus des doigts chez un patient transplanté cardiaque [7].

7.6. Crise de gouttes atypiques

➤ Par leur intensité

La goutte pseudo phlegmoneuse (Figure 24) est une présentation suraiguë fébrile mimant l'abcès et conduisant volontiers à des erreurs de diagnostic.

A l'inverse, il existe des crises atténuées, de moindre intensité et durée avec des signes inflammatoires locaux discrets. La goutte peut aussi se présenter sous la forme d'une crise torpide, véritable goutte asthénique et traînante dans la durée.

➤ Par leur localisation

La figure 25 illustre la survenue d'une bursite ou hygroma goutteux. Les localisations atypiques sont multiples mais rares. Le premier exemple est celui du rachis, touchant en premier lieu le rachis lombaire puis cervical, et pouvant être à l'origine parfois d'un retentissement radiculaire voire médullaire par le biais d'une épидurite. La présentation clinique est celle d'une rachialgie fébrile et doit faire éliminer en premier lieu la spondylodiscite infectieuse. Certains cas de tassements cervicaux hauts secondaires à l'envahissement des tophus intra-osseux ont été décrits. La hanche est rarement touchée dans la goutte, avec une prévalence environ trois fois moindre que l'épaule. Cette localisation est d'évolution péjorative puisqu'à l'origine d'une destruction articulaire rapide.



Figure 24. Acces goutteux pseudo phlegmoneux [66].



Figure 25. Hygroma goutteux [66].

➤ Par leur chronologie

La survenue de tophus sous-cutanés précédant l'atteinte articulaire a été décrite et semble survenir plus fréquemment chez les femmes. A noter par ailleurs que les femmes ont une plus grande propension à débiter des gouttes d'emblée polyarticulaires [66].

8. Diagnostic de la goutte

Le diagnostic de la goutte repose sur un ensemble de critères cliniques, biologiques et radiologiques. En effet plusieurs classifications de critères cliniques ont été établies afin d'aider au diagnostic de la goutte.

8.1. Classifications des diagnostics cliniques de la goutte

Selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) de 1977, une association de 6 critères cliniques parmi les suivants pouvaient être suffisants au diagnostic de goutte (tableau VI) :

Tableau VI: Critères de New-York (1966) [88].

| Critères de l'American College of Rheumatology (ACR) de 1977 |
|--|
| Un sujet est classifié comme ayant la goutte si : A. des cristaux d'urate de sodium sont présents dans le liquide articulaire B. <u>ou</u> des cristaux d'urate de sodium sont présents dans un tophus C. <u>ou</u> au moins six des 11 critères restants <ol style="list-style-type: none">1. plus d'un accès d'arthrite aiguë2. développement maximal d'inflammation articulaire en 24 h3. accès de monoarthrite4. rougeur péri-articulaire5. douleur ou gonflement de la 1^{ère} articulation métatarsophalangienne6. accès inflammatoire unilatéral de la 1^{re} articulation métatarsophalangienne7. accès inflammatoire unilatéral du tarse8. hyperuricémie9. gonflement articulaire asymétrique d'une articulation sur une radiographie10. image kystique sous-corticale sans érosion sur une radiographie standard11. liquide articulaire stérile lors d'un accès |

Néanmoins, une critique récente de ces critères ne retrouve qu'une spécificité de 78 % et une sensibilité de 70 %, rendant cette classification de l'ACR 1977 insuffisante.

La classification de New York de 1966 (tableau VII) permet également un diagnostic fondé uniquement sur des arguments cliniques, avec nécessairement deux critères parmi les suivants:

Tableau VII: Critères de New-York (1966) [88].

| Classification de New York de 1966 |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">○ Au moins deux accès de monoarthrite d'un membre.○ Antécédent bien décrit en observation par un médecin : début brutal, douleur importante, rémission clinique complète en moins de deux semaines○ au moins deux accès de monoarthrite d'un membre intéressant le gros orteil (podagre).○ Sensibilité à la colchicine○ Tophus (cliniquement décelable)○ antécédent bien décrit ou observation par un médecin, définie par une réduction majeure des signes objectifs d'inflammation en moins de 48h |

De manière similaire aux critiques faites aux critères de L'ACR 1977, cette classification a montré ses limites au cours d'études récentes et dans la pratique quotidienne, d'autres propositions de classifications diagnostiques sur une base clinique ont été proposées, permettant d'identifier le diagnostic de goutte de manière plus sensible et spécifique.

La classification Chronic Gout Diagnosis (CGD) (tableau VIII) permet ainsi d'obtenir une sensibilité approchant 90 % pour le diagnostic de goutte pour un patient présentant au moins quatre des huit critères suivants :

Tableau VIII: La classification Chronic Gout Diagnosis [88].

| La classification Chronic Gout Diagnosis (CGD) |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">○ Un épisode d'arthrite aiguë○ Mono ou oligoarthrites○ Installation en moins de 24 heures○ Podagre○ Erythème○ Tarsite unilatérale○ Tophus○ Hyperuricémie |

L'identification des cristaux reste la méthode de référence pour le diagnostic de la goutte. Cependant, la ponction articulaire et l'identification des cristaux ne sont pas toujours pratiquées car parfois non faisable en pratique clinique courante. De ce fait, pendant des années, les critères de classification de la crise de goutte ont été utilisés par les cliniciens, mais leur faible spécificité a été critiquée. Jansen et al. aux Pays Bas avaient effectué une étude prospective des monoarthrites aiguës et avaient utilisé l'identification des cristaux comme gold standard. Plus de 300 patients avec suspicion de goutte étaient évalués, et un diagnostic basé sur l'identification des cristaux a été établi chez plus de 200 patients. En se basant sur l'analyse détaillée des symptômes cliniques, selon la présence ou l'absence de cristaux, ils ont proposé un modèle incorporant 7 caractéristiques qui permettent aux médecins de poser le diagnostic de goutte avec une meilleure fiabilité que les critères ACR, même en l'absence d'analyse du liquide articulaire (tableau IX).

Un score total < 4 permet d'écarter la goutte dans près de 100 % des cas. La goutte a été confirmée chez 80 % des patients avec un score > 8. Un score entre 4 et 8 laisse une incertitude concernant le diagnostic (goutte confirmée dans 30 % des cas) [24,66,77].

Tableau IX: modèle de diagnostic de la goutte selon Janssens en absence de ponction articulaire [77].

| <u>Critère clinique</u> | <u>Score clinique</u> |
|--|-----------------------|
| • Sexe masculin | 2 points |
| • Antécédent de crise de goutte | 2 points |
| • Survenue de la crise en moins de 24 h | 0,5 points |
| • atteinte de la première métatarsophalangienne | 2.5 points |
| • Rougeur associée | 1 points |
| • HTA ou autre maladie cardiovasculaire associée | 1,5 points |
| • Uricémie > 350 µmol/L | 3,5 points |
| Score total maximal | 13 |

| <u>Interprétation du résultat de score</u> | |
|--|-----------------------|
| ○ Goutte improbable | Si Score total ≤ 4 |
| ○ Goutte probable | Si score total ≥ 8 |
| ○ Goutte incertaine | Si Score entre 4 et 8 |

La présentation clinique typique de la goutte est quasi-pathognomonique mais, elle nécessite une confirmation biologique, comme le rappelle la deuxième recommandation EULAR 2006 (tableau X), qui mettent l'accent sur la valeur de la mise en évidence des cristaux pathogènes dans le liquide articulaire pour le diagnostic des cas difficiles. Plusieurs études ont montré que la ponction d'une articulation ayant été enflammée, pouvait être très utile pour le diagnostic de goutte même en période inter critique [21,66].

Tableau X: les recommandations EULAR 2006 pour le diagnostic de la goutte [87].

| Recommandations EULAR 2006 pour le diagnostic de la goutte |
|--|
| <p>1. Dans les accès aigus, la survenue rapide d'une douleur intense, d'un gonflement et d'une sensibilité articulaire en moins de 6–12 heures, en particulier si ces signes s'accompagnent d'un érythème local, est hautement évocatrice de l'inflammation microcristalline, sans pour autant être spécifique de la goutte.</p> |
| <p>2. Devant une présentation typique de la goutte (comme une podagre récidivante avec hyperuricémie), le diagnostic de goutte est cliniquement probable, sans en être certain, malgré l'absence de confirmation que serait la présence de microcristaux.</p> |
| <p>3. La mise en évidence de cristaux d'urate de sodium monosodique (UMS) dans un liquide synovial ou dans le produit de ponction d'un tophus permet d'avoir la certitude du diagnostic de goutte.</p> |
| <p>4. La recherche systématique de cristaux d'UMS est recommandée dans tout liquide synovial ponctionné d'une arthrite inclassée.</p> |
| <p>5. L'identification de cristaux d'UMS dans une articulation asymptomatique peut permettre un diagnostic de certitude de goutte lors d'une période intercritique.</p> |
| <p>6. Goutte et infection peuvent coexister ; aussi quand une arthrite septique est suspectée une coloration de Gram et une culture microbiologique du liquide synovial doivent-elles être réalisées même si des cristaux d'UMS ont été identifiés.</p> |
| <p>7. Bien qu'étant un important facteur de risque de goutte, le taux d'uricémie ne confirme ni n'exclut la goutte car de nombreuses personnes avec une hyperuricémie ne développeront jamais de goutte ; l'uricémie peut aussi être normale au cours d'un accès aigu goutteux.</p> |
| <p>8. L'évaluation de l'excrétion urinaire d'acide urique doit être effectuée chez des patients sélectionnés, en particulier avec une histoire familiale de goutte précoce, un âge de survenue inférieur à 25 ans, ou une lithiase rénale.</p> |
| <p>9. Bien que les radiographies standard puissent être utiles pour le diagnostic différentiel et qu'elles puissent montrer des images typiques d'arthropathie goutteuse, elles ne sont pas utiles pour confirmer le diagnostic de goutte récente ou aiguë.</p> |
| <p>10. Il faut rechercher les facteurs de risque et les comorbidités associées à la goutte, en particulier les éléments du syndrome métabolique (obésité, hyperglycémie, hyperlipémie, hypertension artérielle).</p> |

8.2. Diagnostic de la goutte aiguë

8.2.1. Les signes biologiques

➤ uricémie

Les signes biologiques peuvent être identifiés dans le sang, les urines et surtout le liquide synovial. La caractéristique principale est la présence de l'hyperuricémie qui est la condition préalable mais non suffisante au développement de la goutte. Le niveau d'uricémie considéré comme anormal est celui qui dépasse le seuil de solubilisation de l'UMS, soit 6 mg/dl (ou 360 $\mu\text{mol/l}$) chez les femmes ou 7 mg/dl (ou 420 $\mu\text{mol/l}$) chez l'homme. Pendant la crise aiguë, l'uricémie peut être (faussement) normale, probablement en raison de l'effet uricosurique de la réaction inflammatoire.

➤ Uricurie

Dans le but de la définition diagnostique, mais surtout pour le traitement, il peut être utile de déterminer le taux d'uricurie des 24 heures, qui doit être rapporté à la créatinine urinaire. Les sujets avec goutte peuvent avoir une hyperuricurie ($> 1000 \text{ mg/24 h}$ avec régime alimentaire normal), une hypouricurie (clairance de l'acide urique $< 6 \text{ ml/min}$) ou avoir une élimination normale.

➤ Signe biologique de l'inflammation

Étant donné la réaction inflammatoire locale et systémique déclenchée par les cristaux d'UMS, les signes biologiques de l'inflammation, en particulier la vitesse de sédimentation (VS), la protéine C réactive (CRP) et la leucocytose, sont en général augmentées, parfois très augmentées [83,87].

➤ Détection des cristaux d'UMS

D'un point de vue diagnostique, l'examen décisif est représenté par l'analyse du liquide synovial (LS). Seule la détection des cristaux d'UMS dans le LS nous permet de poser un diagnostic de certitude. Étant donné cette importance, il est hautement recommandé de ponctionner une articulation enflammée pour examiner le LS, quand on soupçonne une arthrite à microcristaux ou même en présence d'une arthrite aiguë de diagnostic incertain. Ces

gestes sont capitaux, puisqu'ils nous permettent d'assurer le diagnostic et de traiter rapidement et avec efficacité les malades.

Il est bon de savoir qu'il est encore possible de retrouver les cristaux dans une articulation asymptomatique c'est à dire quand la crise est déjà passée, spontanément ou grâce au traitement [87].

Dans la goutte aiguë, ces cristaux sont présents hors des cellules ou dans des leucocytes polynucléaires [74]. Pour détecter ces cristaux, il suffit de disposer d'une quantité très limitée de LS, même une seule goutte. Même en présence d'une faible quantité de LS, moins de 1 ml de LS, il peut être transmis sans aucun additif et envoyé le plus vite possible, 24 heures maximum, au laboratoire. Au-delà d'un tel délai prévisible, le LS peut être conservé au réfrigérateur à 4 °C pour 72 h ou même à -20 ou -80 °C pour une période plus longue. Toutefois, la première solution est préférable, puisqu'elle nous permet de dénombrer les cellules.

Pour la recherche des microcristaux dans le LS, il est nécessaire de disposer d'un microscope à lumière polarisée qui permet d'évaluer la biréfringence, et si le laboratoire dispose d'un microscope avec compensateur rouge de premier ordre, il est possible d'évaluer une autre propriété optique, l'élongation. Les cristaux d'UMS sont relativement faciles à détecter avec un peu d'expérience, puisqu'ils sont caractérisés par une forte et lumineuse biréfringence et, suivant l'axe du compensateur, ils apparaissent de couleur jaune quand ils sont placés parallèlement et de couleur bleue quand ils sont perpendiculaires à l'axe du compensateur (Figure 26) [87].

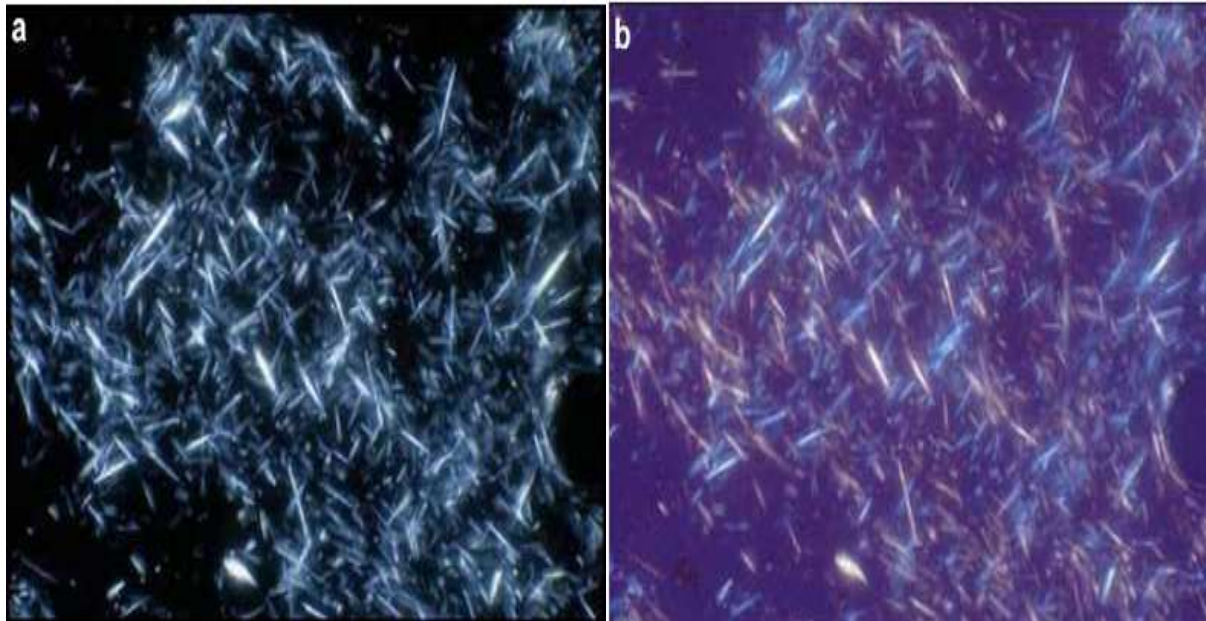


Figure 26 : Amas de cristaux d'urate monosodique observés au microscope en lumière polarisée (a) et avec compensateur rouge de premier ordre (b) [87].

8.2.2. Radiologie

En cas de crises aiguës, la radiologie n'est pratiquement d'aucune aide, puisqu'elle ne trouve au mieux qu'une sémiologie aspécifique d'épaississement des parties molles périarticulaires [66,87].

8.2.3. L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

L'IRM pratiquée au cours d'un accès aigu trouve essentiellement les signes aspécifiques d'épanchement et d'inflammation articulaire aiguë, mais sans avoir une spécificité utile au diagnostic [66,87].

8.2.4. L'échographie

Contrairement à la radiologie, l'échographie peut être particulièrement contributive dans le diagnostic de l'accès goutteux. Certains signes échographiques sont ainsi très spécifiques. Le premier signe est l'image en double contour caractérisée par un épais liseré hyperéchogène à la surface du cartilage. Ce signe, d'une faible sensibilité est pourtant d'une

très bonne spécificité. L'aspect échographique en □ tempête de neige □ correspond à un aspect hétérogène du liquide articulaire où flottent des agrégats hyperéchogènes de formes et tailles différentes.

Toutefois l'échographie, dont l'emploi s'étend de plus en plus dans les centres de rhumatologie, peut être utile pour guider une ponction dans des localisations difficiles [66,87].

8.2.5. Diagnostic différentiel

Devant une crise aiguë monoarticulaire du gros orteil, les diagnostics différentiels sont en général peu nombreux :

- une arthrite infectieuse aiguë,
- un rhumatisme psoriasique avec atteinte du gros orteil,
- une bursite aiguë sur hallux valgus.

Les choses se compliquent si la monoarthrite touche la cheville ou le genou. Dans ces cas-là, aux diagnostics précédents il faut ajouter l'arthrite réactionnelle, la sarcoïdose ou la pseudogoutte. Il faut toutefois observer que, puisque l'arthrite infectieuse peut se retrouver en association avec la goutte, la présence d'une cellularité excessive du LS (dépassant les 50 000 leucocytes/mm³) impose la culture du LS. Le diagnostic différentiel est plus large en cas d'atteinte polyarticulaire. Dans ce cas, le diagnostic le plus fréquemment posé est celui d'une polyarthrite rhumatoïde mais la goutte touche un peu moins d'articulations, et atteint rarement les épaules, et ne s'accompagne pas de facteur rhumatoïde. En cas de bursite, les caractéristiques aiguës font discuter une arthrite septique, à laquelle il faudra penser en l'absence de cristaux dans un LS très inflammatoire [87].

8.3 Diagnostic de la goutte chronique

8.3.1. Signes biologiques

Dans la forme chronique la présence de l'hyperuricémie est bien sûr le marqueur le plus important, étant donné la probabilité que cette anomalie sanguine soit présente depuis longtemps et à des niveaux plutôt très élevés. La créatinémie et sa clairance calculée doivent

être mesurées. L'augmentation de la VS et de la CRP peut manquer ou être seulement peu élevée.

Même dans la forme chronique, l'examen décisif est l'examen du LS ou celui du tophus. Celui-ci peut être aspiré avec une aiguille et il suffit d'avoir très peu de matériel, même une pointe d'aiguille, pour obtenir des informations décisives. A l'examen microscopique, les cristaux d'UMS sont nombreux, plutôt disposés en amas (Figure 26).

8.3.2. IRM

Le principal intérêt de L'IRM dans la goutte est de visualiser précocement des lésions cartilagineuses afin de prévoir l'importance de la destruction articulaire ultérieure [100].

8.3.3. Radiologie

Si dans la goutte aiguë la radiologie n'est d'aucune aide, dans la forme chronique, surtout tophacée, les aspects radiologiques sont tellement expressifs qu'ils font ou plutôt ont fait la joie des radiologues et des rhumatologues. Cela peut s'observer avec les tophus intraosseux qui sont responsables de géodes donnant aux épiphyses des os tubulaires des mains et des pieds un aspect troué, ou dentelé, ou encoché « en hallebarde » (Fig. 27). En l'absence de tophus, l'aspect des articulations atteintes est assez banal avec un pincement des interlignes articulaires, des ostéophytes marginaux, et parfois une certaine ostéoporose qui confère à ces atteintes un aspect d'arthrose ou d'arthrite inflammatoire ancienne. Toutefois, certains experts en échographie articulaire arrivent à détecter des dépôts d'UMS intra-articulaires qui sont de vrais minitophus.

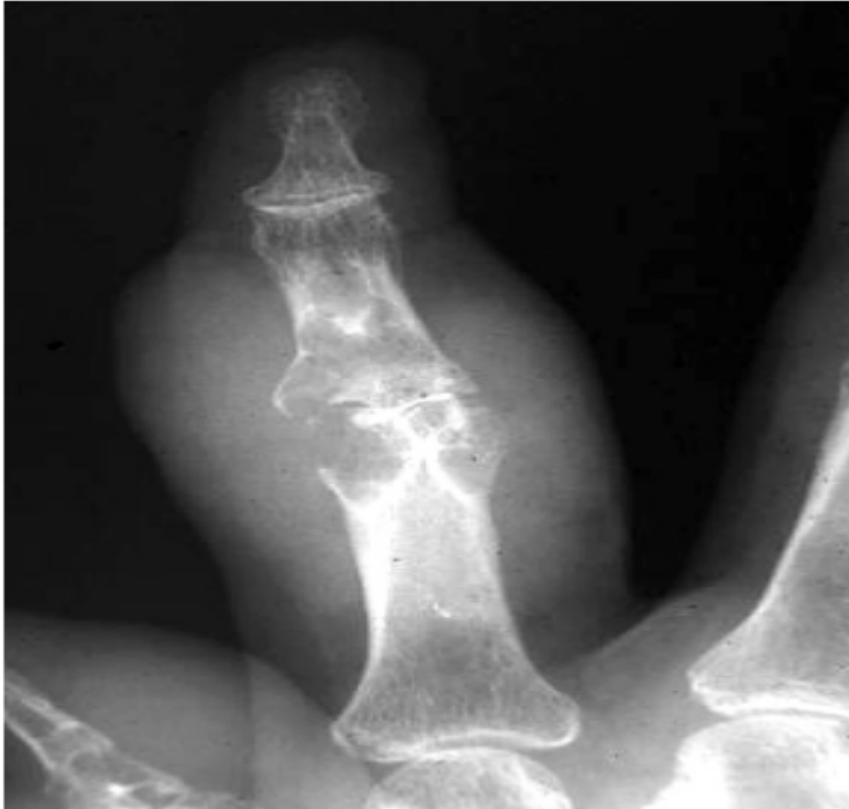


Figure 27 : Goutte chronique tophacée de l'interphalangienne proximale, avec les aspects érosifs typiques aux radiographies.

9. les complications de la goutte

En l'absence de traitement hypo-uricémiant, les arthropathies chroniques tophacées peuvent aboutir à une destruction articulaire, voire osseuse. Les tophi peuvent induire un handicap fonctionnel important.

L'atteinte rénale peut évoluer vers une insuffisance rénale chronique (15 à 20 % des goutteux).

L'hyperuricémie chronique et la goutte sont associées à une augmentation du risque cardiovasculaire (infarctus du myocarde, AVC...). Actuellement, l'hyperuricémie est considérée effectivement comme un marqueur de risque cardiovasculaire [102].

DEUXIÈME PARTIE:
TRAITEMENT DE LA GOUTTE ET CONSEILS DU
PHARMACIEN D'OFFICINE DANS SA PRISE EN
CHARGE

I. TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DE LA GOUTTE :

Le traitement de la goutte a bénéficié ces dernières années de plusieurs nouveautés avec la mise en place des recommandations du groupe de travail de l'EULAR.

La prise en charge thérapeutique de la goutte commence par l'évaluation des facteurs de risque et des comorbidités, le traitement de l'accès aigu qu'il s'agit du premier accès ou des récurrences, le traitement de la maladie métabolique, à savoir l'hyperuricémie, la prévention des accès sous traitement hypo-uricémiant et surtout, l'information et l'éducation du patient [79].

Le traitement est basé sur deux principales stratégies :

- Le contrôle de l'inflammation goutteuse afin de calmer la crise aiguë
- Le contrôle de l'hyperuricémie qui prédispose à la formation des cristaux [24].

1. traitement médicamenteux des crises aiguës

Le traitement de la crise de goutte peut être simple dans plusieurs cas, et très problématique dans d'autres cas. Les récentes recommandations de l'EULAR (tableau XIV) sur le traitement de la goutte insistent sur la place de la colchicine et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comme traitement de première intention. Ces agents représentent la base du traitement de la crise et ont été utilisés pendant des décennies avec une efficacité certaine. Cependant, les patients goutteux possèdent typiquement des comorbidités qui entravent souvent la prescription de ces traitements.

La prise en charge de la goutte peut même être plus difficile en milieu hospitalier. Les patients hospitalisés ont des comorbidités, sont souvent instables et reçoivent plusieurs traitements qui pourraient contre-indiquer les traitements habituels de la crise de goutte. En plus des contre-indications, les interactions médicamenteuses sont à prendre en considération. Les corticoïdes sont considérés comme une bonne alternative thérapeutique, particulièrement ceux qui sont « difficiles » à traiter, comme c'est le cas pour les patients hospitalisés. Mais, ils possèdent des effets immunosuppresseurs et métaboliques et donc leur emploi peut facilement poser problème [76].

1.1. Colchicine [89,90].

La colchicine est un alcaloïde extrait du colchique d'automne, le *Colchicum autumnale* qui est une plante assez courante dans le Nord, l'Ouest et le centre du Maroc. Elle fait partie des médicaments issus d'une tradition empirique parmi les plus anciennes, puisqu'elle était déjà prescrite par les médecins byzantins dans le traitement de la crise de goutte.

1.1.1. Structure

La colchicine (figure 28), alcaloïde est un alcaloïde à structure tricyclique composé d'un cycle benzène et de deux cycles à sept carbones dont un portant une fonction amide protégée par un groupement méthyl.

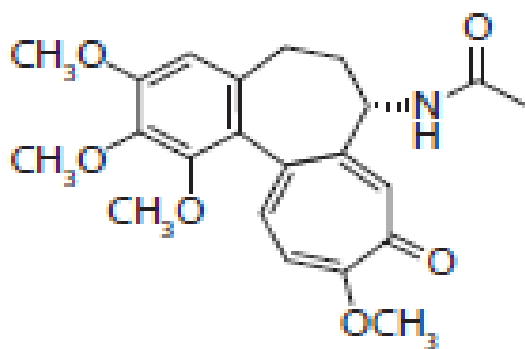


Figure 28 : La structure de la colchicine

1.1.2. Mécanisme d'action :

La colchicine appartient à la famille des poisons du fuseau. Elle se fixe à la tubuline et empêche sa polymérisation en microtubules, bloquant la division cellulaire en métaphase (activité anti cancéreuse).

La colchicine peut inhiber de nombreuses voies de signalisation dont les mouvements vésiculaires intracellulaires et la sécrétion de nombreux médiateurs endogènes comme certaines cytokines et chémokines. Ces effets sont particulièrement sensibles au niveau leucocytaire dont les propriétés d'adhésivité, de mobilité des cellules, de production de cytokines sont modulées par la colchicine. Son action anti-inflammatoire résulte essentiellement de ces mécanismes et constitue la principale raison de ses nombreuses

indications thérapeutiques. Ainsi la colchicine pourrait moduler l'activité des cyclo-oxygénases, COX-1 et COX-2 qui jouent un rôle majeur dans la production de prostaglandines. La colchicine est considérée depuis plus de deux siècles comme l'un des médicaments les plus efficaces contre l'inflammation articulaire déclenchée par les cristaux.

Elle est utilisée pour son action anti-inflammatoire dans la crise de goutte, mais n'a pas d'effet anti-inflammatoire dans d'autres affections.

Elle diminue l'afflux leucocytaire, inhibe la phagocytose des microcristaux d'urate et freine donc la production d'acide lactique en maintenant le pH local normal (l'acidité favorisant la précipitation des cristaux d'urate qui est le *primum movens* de la goutte).

1.1.3. Indications :

La colchicine présente plusieurs indications :

- Traitement curatif de la crise aiguë de goutte ;
- Traitement prophylactique au long cours ou en début de traitement par l'allopurinol.
- La colchicine s'avère efficace aussi dans d'autres maladies comme par exemple dans la prévention des crises fébriles récurrentes de la fièvre méditerranéenne familiale

(FMF) ou maladie périodique ; les maladies inflammatoires telles que la maladie de Behçet, diverses formes de vasculites et péricardites. Actuellement, la colchicine est aussi indiquée dans le traitement de la cirrhose notamment de la cirrhose biliaire primitive, du purpura

thrombopénique immunologique, et de nombreuses dermatoses riches en polynucléaires comme la pustulose palmoplantaire; la sclérodermie et le psoriasis... ces indications ne faisant pas l'objet de cette thèse.

1.1.4. Spécialités pharmaceutiques

Présentée sous forme de comprimé sécable de colchicine dosée à 1 mg commercialisée au Maroc sous le nom : Colchicind opocalcium®)

Dragées contenant 1 mg de colchicine en combinaison avec un ralentisseur du transit (Colchimax®).

1.1.5. Pharmacocinétique :

➤ Absorption :

L'absorption de la colchicine par le tractus gastro-intestinal au niveau du jéjunum et de l'iléon est rapide mais la fraction de la dose absorbée varie largement d'un patient à l'autre. Malgré le caractère lipophile de la colchicine, le passage de l'épithélium intestinal représente une première barrière comme le révèle la mesure de la biodisponibilité qui varie de 24 à 88 % (moyenne 45 %) Cette large variabilité interindividuelle de l'absorption est la première source pharmacocinétique pouvant moduler sa réponse thérapeutique.

Les principales origines de cette variabilité sont liées au métabolisme de la colchicine par les CYP3A4 entérocytaires (CYP3A4 fait partie de la superfamille d'enzymes du cytochrome P450) et à la présence de la P-gp sur le pôle luminal des entérocytes qui transporte la colchicine de l'entérocyte vers le tube digestif. Enfin, l'apparition de nausées, de vomissements et de diarrhées peut perturber l'absorption de la colchicine.

La voie intraveineuse a été proposée pour pallier ces troubles gastro-intestinaux, mais cette voie peut induire une sclérose veineuse, une nécrose et des risques de surdosage.

➤ Distribution

La colchicine est un substrat de la P-gp. Cette dernière joue un rôle dans la régulation de sa distribution tissulaire et de son élimination (figure 29). Le volume de distribution de la colchicine est très élevé contrairement à sa liaison à l'albumine. Elle peut se lier à la tubuline au sein de tous les tissus bien que son passage à travers la barrière hémato-encéphalique ou le placenta soit limité par la P-gp. Elle se fixe majoritairement au niveau de la muqueuse intestinale, du foie, des reins et de la rate. Il y a un risque d'accumulation tissulaire dès que la posologie journalière dépasse 1 mg pouvant mener à des effets toxiques.

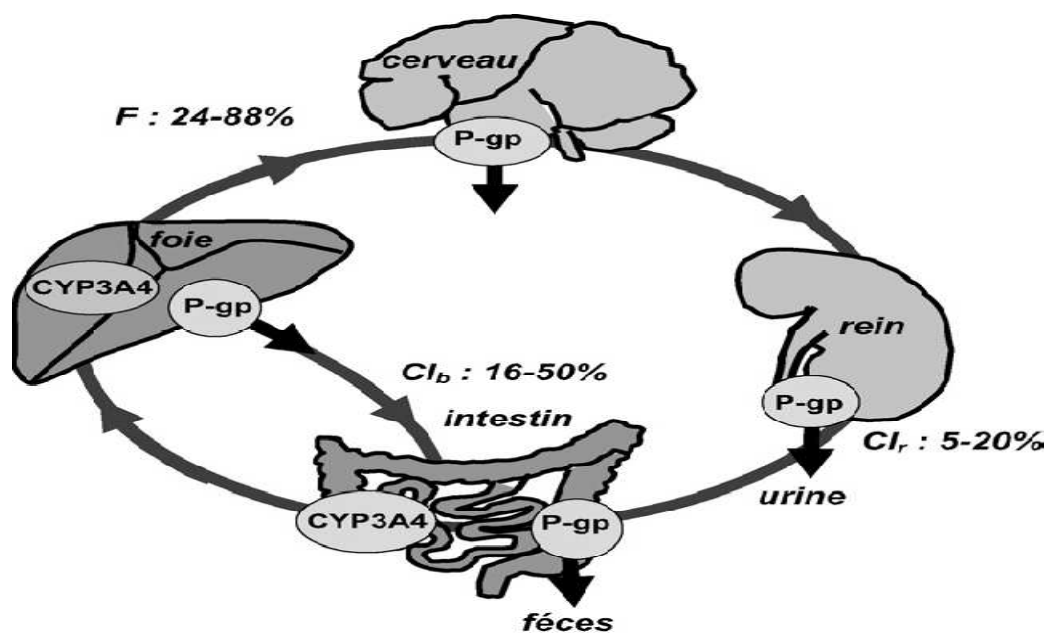


Figure 29: Rôle des deux principales protéines de métabolisme (CYP3A4) et de transport (P-gp) dans le sort de la colchicine au sein de l'organisme après son administration par voie orale [89].

Une fraction de la colchicine n'est pas absorbée au niveau intestinal en raison de son efflux par la P-gp exprimée sur la membrane luminale des entérocytes. La fraction absorbée peut être ensuite métabolisée par les CYP3A4 intestinaux et hépatiques. Le foie peut aussi excréter dans la bile 16 à 50 % de la fraction absorbée par l'effet de la P-gp exprimée sur les canalicules biliaires des hépatocytes. La distribution tissulaire de la fraction biodisponible (F: 24–88 %) peut être limitée par la présence de Pgp comme par exemple au niveau de la barrière hémato-encéphalique, qui limite aussi sa capture cérébrale. Enfin la P-gp exprimée au niveau des tubules proximaux du rein facilite son excrétion au niveau urinaire [89].

➤ Métabolisation

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

➤ **Elimination**

Après métabolisation, la colchicine est éliminée par voie rénale et surtout biliaire. Elle subit un cycle entéro-hépatique, ce qui explique en partie sa toxicité digestive [89].

1.1.6. Modalités de prescription

Pour le traitement de la crise aiguë de goutte, les recommandations de l'EULAR de la BSR, et celle de l'ACR 2011, sont à rappeler. « La colchicine orale et/ ou les AINS sont les médicaments de première intention dans la crise de goutte. En absence de contre-indication, un AINS est une option simple et bien tolérée. »

Il est recommandé d'utiliser la colchicine lors d'un premier accès comme test thérapeutique, l'accès goutteux étant particulièrement sensible à ce médicament. La colchicine permet de contrôler un bon nombre d'accès si elle est administrée dès le premier jour, à condition de la prescrire correctement. La colchicine est d'autant plus efficace lorsqu'elle est débutée en début de crise, d'où l'importance de l'éducation du patient qui doit avoir la boîte de colchicine « dans sa poche ».

Son administration doit être adaptée aux symptômes et au terrain (réduction chez le sujet âgé et l'insuffisant rénal)

La posologie de 3 mg/j ne doit jamais être dépassée : elle doit être réservée à la prise en charge tardive d'un accès aigu et uniquement au 1er jour de traitement (soit 1 mg 3 fois par jour).

La posologie maximale par unité de prise est de 1 mg.

Pour rappel, le schéma posologique de la prise en charge précoce des accès d'une crise aiguë de goutte (jusqu'à 36 heures) est le suivant :

- 1er jour : 1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour) ;
- 2ème jour : 1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour) ;
- 3ème jour : 1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour) ;
- 4ème jour et suivants : 1 mg. [9]

La durée du traitement s'étale en moyenne sur 15 jours. Puis à un hypouricémiant en début de traitement de fond afin d'éviter une récurrence d'accès aigu.

Contrairement aux faibles doses de colchicine, les fortes doses sont significativement associées à un plus grand nombre d'effets indésirables, alors que leur efficacité est comparable. Les troubles digestifs (diarrhées, nausées, vomissements) sont fréquents. C'est ainsi que L'ACR recommande l'utilisation de faibles doses de colchicine : dose de charge de 1 mg puis de 0,5 mg une heure plus tard, suivie 12 heures après d'un traitement continu (0,5 mg trois fois par jour) jusqu'à la résolution de la crise.

Le schéma « classique » avec traitement par colchicine à la dose de 3 mg le premier jour ne doit plus être utilisé.

Il faut insister sur l'importance d'instaurer le traitement par colchicine précocement, dès les premiers signes de la crise. Les insuffisances rénales ou hépatocellulaires sévères favorisent l'accumulation du médicament et constituent des contre-indications absolues. L'insuffisance rénale légère à modérée justifie une diminution de la posologie (ne pas dépasser 0,5 mg par jour. La diarrhée est le premier signe de toxicité sous colchicine et doit conduire à l'interruption immédiate du traitement [58,73,77,82].

1.1.7. Contre indication

Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

Insuffisance hépatique sévère [77].

1.1.8. Effets indésirables graves dose-dépendants

Les premiers signes d'intoxication sont des troubles digestifs, surtout diarrhée, nausées et vomissements. Ils constituent une alerte avant des troubles plus graves: des troubles hématologiques parfois mortels (agranulocytose, leucopénie, thrombopénie, anémie) et neuromyopathies réversibles à l'arrêt du traitement. Ces troubles sont favorisés par une insuffisance rénale, notamment chez les personnes âgées, ainsi que par l'association à certains médicaments [91].

les signes d'un surdosage à la colchicine

Latence : 1 à 8 heures, en moyenne 3 heures.

Troubles digestifs : douleurs abdominales diffuses, vomissements, diarrhées profuses, parfois sanglantes, déshydratation (acidose métabolique), hypotension.

Troubles hématologiques : hyperleucocytose, puis leucopénie et thrombopénie par atteinte médullaire, coagulopathie.

Polypnée : fréquente.

Alopécie : le 10^{ème} jour.

Toxicité rénale aiguë : avec oligurie et hématurie.

Évolution imprévisible : avec décès, en général, le 2^{ème} ou le 3^{ème} jour par déséquilibre hydroélectrolytique, choc septique ou arrêt respiratoire, ou encore collapsus cardiovasculaire [92].

1.1.10. Interactions avec la colchicine

Les interactions actuellement déconseillées portent sur les macrolides (sauf la spiramycine) et la pristinamycine, et des précautions d'emploi sont nécessaires avec les statines (risque de rhabdomyolyse), la ciclosporine et les anti-coagulants oraux.

La colchicine est un substrat de la P-glycoprotéine (une protéine de transport impliquée dans l'efflux cellulaire et l'élimination de certains médicaments) et son métabolisme hépatique dépend des cytochromes P450 3A4 (CYP3A4). Or les macrolides sont à la fois des inhibiteurs de la P-glycoprotéine et du CYP3A4 et peuvent, de ce fait, diminuer fortement l'élimination biliaire de la colchicine. Celle-ci doit être utilisée avec précaution chez les patients recevant des médicaments inhibiteurs de la P-glycoprotéine et plus particulièrement chez les personnes âgées et/ou ayant une fonction rénale altérée. La colchicine est également contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique [93].

Les principales interactions médicamenteuses de la colchicine sont résumées dans le tableau suivant (tableau XI) [91].

Tableau XI. Interactions médicamenteuses de la colchicine [92].

| Type d'interaction | Médicaments incriminés | Risques |
|---|--|--|
| Associations contre-indiquées | + macrolides (télithromycine, azithromycine, clarithromycine, dirithromycine, érythromycine, josamycine, roxithromycine) | Augmentation des effets indésirables de la colchicine, aux conséquences potentiellement fatales |
| Association contre-indiquée | +pristinamycine | Augmentation des effets indésirables de la colchicine, aux conséquences potentiellement fatales |
| Association déconseillée | + ciclosporine | Risque d'addition des effets indésirables neuromusculaires et augmentation de la toxicité de la colchicine avec risque de surdosage par inhibition de son élimination par la ciclosporine, notamment en cas d'insuffisance rénale préexistante |
| Association déconseillée | + vérapamil | Risque de majoration des effets indésirables de la colchicine, par augmentation de ses concentrations plasmatiques par le vérapamil |
| Association déconseillée | + inhibiteurs de protéases | Augmentation des effets indésirables de la colchicine, aux conséquences potentiellement fatales |
| Association nécessitant des précautions d'emploi | + anticoagulants oraux | Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique Contrôle plus fréquent de l' <i>International normalized ratio</i> (INR) Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la colchicine et 8 jours après son arrêt |
| Association nécessitant des précautions d'emploi | + inhibiteurs de l'HMG-Co-A-réductase (atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine) | Risque de majoration des effets indésirables musculaires de ces substances, notamment de rhabdomyolyse. Surveillance clinique et biologique, notamment au début de l'association |

1.1.11. Précautions d'emploi

Les principales précautions chez les personnes âgées ainsi que chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale sont résumées dans le tableau suivant (tableau XII)

Tableau XII : tableau récapitulatif des recommandations lors d'un traitement par colchicine chez les personnes âgées [93].

| <u>Colchicine chez les personnes âgées</u> | <u>Actions conseillées</u> | <u>Surveillance(s) biologique(s) Recommandée(s)</u> |
|--|---|---|
| Traitement aigu de la crise de goutte | <ul style="list-style-type: none"> ○ Diminution de la dose d'attaque et d'entretien (dose d'attaque sur les quatre premiers jours comprise entre 3 et 6 mg selon efficacité clinique, dose d'entretien de 0,5 mg) ○ Vérifier les traitements concomitants (inhibiteurs de P-glycoprotéine, inhibiteurs du cytochrome P450 3A4) ; éviter macrolides (sauf spiramycine) et pristinamycine ○ Préférer la colchicine non associée aux opiacés | <ul style="list-style-type: none"> ● Contrôler la clairance de la créatinine avant et pendant le traitement ● Faire une numération formule sanguine avant traitement et pendant le traitement en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/minute) |
| Prise prolongée | ○ Uniquement si l'indication le justifie et à posologie adaptée (0,5 mg/j) | ● Surveillance régulière de la numération formule sanguine et de la fonction rénale |
| Insuffisance rénale | <ul style="list-style-type: none"> - Contre-indiquée en cas : <ul style="list-style-type: none"> ○ d'insuffisance rénale sévère (< 30 mL/min) ○ d'insuffisance rénale modérée (30–60 mL/min), - prévoir des posologies réduites (dose d'attaque autour de 3mg sur 4 jours et dose d'entretien de 0,5 mg) | <ul style="list-style-type: none"> ● Surveillance régulière de la clairance de la créatinine ● Surveillance régulière de la numération formule sanguine |
| Insuffisance hépatique | Contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique | |

1.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens [12,73,79,82,92].

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont utilisés en seconde intention. Ils agissent sur l'inflammation en soulageant et en réduisant le gonflement et la raideur

articulaire. Ils n'ont, en revanche, aucune action sur les lésions articulaires. L'indométacine (Indocid®) et le diclofénac (Voltarène®), utilisés sur une courte durée (2 à 3 jours), sont les plus prescrits.

Tous les AINS peuvent être utilisés en prenant en compte les multiples risques d'interaction médicamenteuse; de nombreux essais randomisés sont venus valider cette efficacité: c'est le cas pour le naproxène, l'indométacine, le piroxicam, La phénylbutazone conserve une AMM dans l'accès goutteux mais, il est exceptionnellement utilisée.

Les AINS ont fait l'objet d'essais contrôlés entre eux sans dégager de différence d'efficacité.

Quatre études (974 patients) ont comparé AINS conventionnel (indométacine) et inhibiteurs de la COX-2 (COXIB). Elles mettent en évidence un bénéfice équivalent dans le traitement de la goutte aiguë avec une réduction significative du nombre d'effets indésirables et du nombre d'interruptions de traitement pour effets indésirables, chez les patients traités par COXIB.

Le celecoxib (Celebrex®) et l'etoricoxib (Arcoxia®) n'ont pas l'AMM pour la goutte (arthrose et polyarthrite rhumatoïde seulement).

1.2.1. Mécanisme d'action

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

Les AINS ont une activité anti-inflammatoire, antipyrétique et analgésique par inhibition de la synthèse de prostaglandines. En effet, ces dernières sont des médiateurs de l'inflammation: elles provoquent une vasodilatation locale et une perméabilisation des vaisseaux mais aussi une fièvre et de la douleur [95].

1.2.2. Pharmacocinétique

- **Résorption orale** : Elle est généralement complète et rapide.
- **Liaison aux protéines plasmatiques** : Elle est très importante sur l'albumine (80-99 %).
- **Diffusion tissulaire** : Elle est bonne: ce sont des acides faibles et leur passage dans les tissus inflammatoires est facilité par leur caractère acide. Ils passent à travers la barrière foeto-maternelle et aussi dans le lait maternel.
- **Biotransformation** : La plupart des AINS sont bio-transformés en dérivés inactifs hydroxylés ou carboxylés, principalement dans le foie. Certains AINS sont administrés sous forme de bioprécurseurs (Sulindac, l'aspirine).
- **Demi vie d'élimination** : Courte, Moyenne ou Longue.
- **Excrétion** : Par les urines et les selles [95].

1.2.3. Indications

Les AINS constituent un traitement symptomatique dans de nombreuses indications, que ce soit au long cours (rhumatismes inflammatoires chroniques tels que la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite ankylosante, certaines arthroses douloureuses et invalidantes) ou à courte durée (Arthrites, périarthrites, tendinites et lombalgies)

Dans le cas de la goutte, ils sont utilisés comme traitement de courte durée des accès aigus inflammatoires goutteux [92,95].

1.2.4. Posologie

Habituellement, la posologie est de 100 à 150 mg/24 heures pour l'indométacine (di-indo® 50mg), 150 mg/24 heures pour le diclofénac (voltarene® 50mg), 500 mg x 2/j pour le naproxène (algixenne®250mg, naposyne® 500mg) et pour l'etoricoxib (Arcoxia®) 120 mg/24 h pendant 8 jours [58,92].

1.2.5. Effets indésirables

Les effets indésirables digestifs sont les plus fréquents, ils sont soit d'ordres mineurs ou majeurs :

Mineurs: gastralgies, nausées, vomissements, dyspepsie.

Majeurs: à savoir

- Hémorragies digestives, ulcération de la muqueuse gastrique, perforations (apparaissent généralement au début de traitement)
- Aucun traitement ne prévient totalement les complications digestives graves chez les patients prenant des AINS

D'autres effets indésirables peuvent apparaître :

- **Rénale:** Insuffisance rénale aiguë, tous les AINS sont potentiellement susceptibles de provoquer une détérioration de la fonction rénale chez les sujets à risque
- **Allergiques:** urticaire, prurit, crise d'asthme, syndrome de Lyell, choc anaphylactique
- **Neurologiques:** vertiges, céphalées, troubles visuels bénins
- **Hématologiques:** neutropénie, thrombopénie, agranulocytose (arrêt immédiat)... [95].

1.2.6. Contre indications

Les AINS sont contre indiqués en cas :

- D'allergie à l'un des produits
- D'antécédents d'ulcère gastroduodénal ou d'hémorragie digestive
- D'insuffisance hépatique ou rénale sévères
- De Grossesse (3ème trimestre de grossesse)
- D'affections cardiovasculaires (coxibs) [95].

1.2.7. Interactions médicamenteuses

Les principales interactions sont résumées dans le tableau suivant (tableau XIII):

Tableau XIII: les interactions médicamenteuses des AINS [95].

| <u>AINS</u> | <u>Médicaments Associés</u> | <u>Risque (s) Encourus</u> | <u>Mécanisme d'action</u> | <u>Niveau de contrainte</u> |
|----------------|--|--|---|--|
| Tous | Autres AINS y compris l'aspirine à faibles doses | Augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif | Synergie additive | Association Déconseillée |
| Tous | Antiagrégants Plaquettaires | Augmentation du risque hémorragique | | A prendre en Compte |
| Tous | Anticoagulants Oraux | Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant Oral | *Inhibition de la fonction plaquettaire *Agression de la muqueuse gastroduodénale *Déplacement de l'anticoagulant oral de sa liaison aux protéines plasmatiques | Contre-indication |
| Tous | Héparine par voie parentérale | Augmentation du risque hémorragique | *Inhibition de la fonction plaquettaire *Agression de la muqueuse gastroduodénale | Association Déconseillée |
| Tous | Méthotrexate | Augmentation de la toxicité hématologique du Méthotrexate | Déplacement du méthotrexate de sa liaison protéique plasmatique | Contre-indication avec le méthotrexate |
| Phénylbutazone | Antidiabétiques Oraux | Augmentation de l'effet hypoglycémiant des sulfamides | Déplacement de l'antidiabétique oral de sa liaison protéique plasmatique | Association déconseillée |
| Phénylbutazone | Phénytoïne | Risque de surcharge en phénytoïne | Déplacement de la phénytoïne de sa liaison protéique plasmatique | Association déconseillée |
| Tous | diurétiques | Insuffisance rénale aigue potentialisée par l'association à un IEC | Déshydratation | Association déconseillée |
| Tous | Dispositif intra-utérins | | risque de grossesse sur stérilet | Association Déconseillée |
| Tous | Lithium | Risque de surdosage en lithium | Diminution de l'élimination rénale du lithium | Contrôler la Lithémie |

1.3. Traitement local : ponction évacuatrice et infiltration cortisonique

La ponction permet une réduction rapide de la douleur liée à l'hyperpression intra-articulaire. À noter que ce geste reste recommandé ne serait-ce que pour confirmer le diagnostic. Il est bien entendu formellement indiqué en cas de suspicion de sepsis.

L'injection intra-articulaire d'un dérivé cortisonique de longue durée d'action est efficace sur l'antalgie en cas de crise (niveau IIb). Cette approche permet une disparition de la douleur en moins de 48 heures. Elle est particulièrement intéressante dans les formes oligo-/polyarticulaires et les sujets âgés et intolérants à la colchicine et aux AINS. Il n'y a pas d'étude comparant les spécialités entre elles ; le cortivazole en seringue prête à l'emploi est à conseiller pour sa facilité de maniement et le moindre risque lié aux manipulations. La corticothérapie générale ne doit pas être utilisée, sauf cas particulier, car elle a pu entraîner certains patients vers une corticothérapie prolongée à l'origine du développement de tophus. [77,79,92].

1.4. Corticothérapie systémique

Deux études ont montré que les corticoïdes systémiques et les AINS avaient un effet antalgique équivalent dans le traitement la goutte aiguë. La prednisone par voie orale peut être prescrite à la dose de 30 à 35 mg par jour pendant 3 à 5 jours, selon les dernières recommandations de l'EULAR. Les corticoïdes peuvent être utilisés en injection intra-articulaire lors de crises atteignant un nombre limité d'articulations. Il faut privilégier la voie locale à chaque fois que possible compte tenu de l'excellente tolérance et de l'efficacité des infiltrations intra-articulaires. Les corticoïdes sont intéressants chez les sujets âgés ou présentant une insuffisance rénale. Chez les patients chez qui la voie orale ne peut être utilisée, les corticoïdes peuvent être utilisés par voie intraveineuse ou intra-articulaire, selon les recommandations de l'ACR en 2012. L'ACR recommande en outre le recours à la prednisone à la posologie de 10 mg par jour, comme traitement préventif des crises lors de l'initiation du traitement hypo-uricémiant, chez les patients présentant une contre indication aux AINS ou à la colchicine, ou lorsque ces traitements sont en échec. Le recours aux corticoïdes est toutefois limité par certaines comorbidités (diabète, infection).

La corticothérapie générale ne doit pas être utilisée, sauf cas particulier, car elle a pu entraîner certains patients vers une corticothérapie prolongée à l'origine du développement de tophus [21,73,82].

1.5. Associations thérapeutiques :

En cas de crise sévère polyarticulaire ou d'inefficacité d'une monothérapie une combinaison de ces traitements (colchicine avec AINS ou corticoïdes) peut être utilisée (ACR 2012)

L'ACR recommande l'association de colchicine et AINS, corticoïdes oraux et colchicine, ou corticoïdes intra-articulaires avec l'un des traitements cités précédemment.

L'association des AINS et des corticoïdes doit être évitée du fait de leur effet synergique sur la toxicité gastrointestinale [82].

1.6. L'inefficacité du traitement

L'inefficacité du traitement doit également faire discuter un diagnostic alternatif à la goutte, tel qu'une arthrite septique. L'efficacité est renforcée par une initiation précoce du traitement (dans les 24 premières heures de la crise) [82].

1.7. Les nouveaux traitements de l'accès goutteux :

1.7.1. Les inhibiteurs de l'IL-1 β

Les patients goutteux ont souvent des comorbidités qui rendent problématique le traitement par des drogues standard comme les AINS, la colchicine ou la prednisone, et bon nombre de patients tolèrent mal leur traitement. De ce fait, l'inhibition de l'IL1 semble être une approche alternative intéressante afin de bloquer l'inflammation.

L'interleukine 1 (IL1) est une cytokine impliquée dans la réaction inflammatoire. L'IL-1 β circulante est produite par clivage de la pro-IL1 par une enzyme, la caspase 1. Cette dernière est activée par un complexe multimoléculaire appelé inflammasome et qui peut être activé par les microcristaux. Donc les inhibiteurs de l'IL-1 ont l'avantage d'avoir une action plus ciblée, au niveau de l'inflammasome. Ils inhiberaient l'activité pro-inflammatoire de l'interleukine β 2 et, ainsi, limiteraient l'inflammation uratique (figure 30).

Les molécules actuellement disponibles sont : l'anakinra, le canakinumab et le riloncept.

- ❖ L'anakinra (Kineret®) est un antagoniste du récepteur IL-1 β , indiqué dans le traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate.
- ❖ Le canakinumab (Ilaris®) est un anticorps monoclonal humanisé anti-IL-1 β (Ac Anti IL1b) est le seul agent biologique autorisé en Union Européenne dans le traitement symptomatique de la crise de goutte en difficulté thérapeutique [100], il est indiqué dans le traitement du syndrome périodique associé à la cryopyrine (CAPS) chez l'enfant de plus de 4 ans, l'adolescent et l'adulte.
- ❖ Le riloncept est une protéine de fusion constituée par une partie du récepteur IL-1 et du fragment Fc d'une IgG1 humaine. Il est commercialisé aux États-Unis sous le nom de spécialité Arcalyst®. Il est indiqué dans le traitement du CAPS. Le 8 mai 2012, la Food and drug administration (FDA) s'est prononcée contre l'approbation de l'indication du riloncept dans le traitement de la crise de goutte, signalant que le ratio bénéfice/risque était défavorable pour cette indication [92].

Elles sont administrées par injection sous-cutanée [24,73,82].

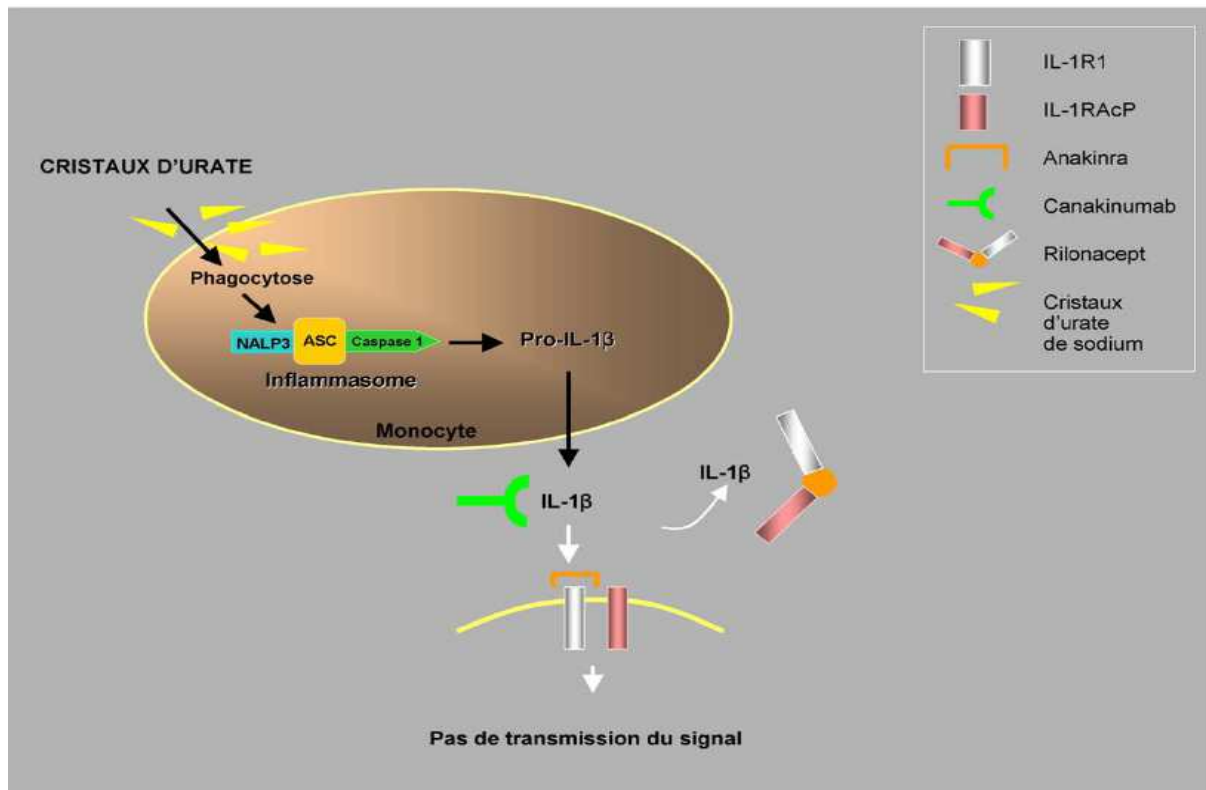


Figure 30 : Schéma d'action des trois antagonistes de l'interleukine 1 (IL-1) pour le traitement de l'accès aigu goutteux [98].

Les cristaux d'urate de sodium peuvent activer un complexe protéique, l'inflammasome, qui permet la maturation de la pro-interleukine 1 en interleukine 1 active. L'anakinra, le rilonacept et le canakinumab ont des mécanismes d'action différents, qui tous bloquent les effets de l'IL-1b. L'anakinra est un inhibiteur recombinant du récepteur de l'IL-1 (IL-1Ra). Le rilonacept est une protéine de fusion du récepteur soluble de l'IL-1 (IL Trap). Le canakinumab est un anticorps monoclonal anti-IL-1b. [98].

Dans toutes les études effectuées à ce jour, les inhibiteurs de l'IL1 ont prouvé leur efficacité, que ce soit dans la prévention des crises de goutte (pendant l'initiation de l'Hypouricémiant) ou dans le traitement de la crise de goutte.

Il existe un risque de réaction locale, au point d'injection. L'inhibition de la cascade inflammatoire peut également majorer le risque infectieux. Une infection active contre-indique l'utilisation temporaire de ce traitement. Le risque de développer des affections malignes n'est actuellement pas connu et ne peut être exclu.

Il n'y a pas d'étude comparant le canakinumab avec les traitements classiques que sont les AINS et la colchicine. Trois études (654 participants) ont comparé le canakinumab avec une seule injection intramusculaire de corticoïde (une dose sub-optimale de 40 mg d'acétonide de triamcinolone). Le canakinumab s'est avéré plus efficace avec un taux d'effets indésirables plus importants (61% *versus* 51 %). Dans une étude de 152 patients, l'effet antalgique du rilonacept (320 mg) était moindre que celui de l'indométacine (50 mg, 3 fois par jour), avec une tolérance équivalente. Il n'y a pas eu d'étude évaluant le rapport coût efficacité de ces molécules (le canakinumab coûte 5 000 fois plus cher que l'acétonide de triamcinolone) [98].

1.7.2 L'ACTH

Les corticoïdes sont les premières alternatives thérapeutiques quand les AINS et la colchicine ne peuvent pas être utilisés. Cependant ils possèdent des effets secondaires métaboliques et sont associés avec une immunosuppression qui pourrait limiter leur utilisation à l'hôpital. L'ACTH est acceptée comme option thérapeutique, particulièrement chez des patients avec des comorbidités.

L'ACTH est apparentée à un groupe de protéines appelées mélanocortines (dont la melanocyte-stimulating hormone) ; ils proviennent du même précurseur appelé pro-opiomélanocortine et sont capables de stimuler les récepteurs à la mélanocortine. Le rôle de la signalisation des récepteurs à la mélanocortine est de moduler plusieurs fonctions biologiques, incluant les réponses inflammatoires.

L'ACTH possède un effet anti-inflammatoire « intrinsèque » indépendant de l'action des corticoïdes. Elle agit principalement de manière indépendante des corticoïdes ; cette action est liée à la stimulation des récepteurs de la mélanocortine type 3 localisés sur les macrophages. Le principal mécanisme d'action de l'ACTH dans la goutte est la signalisation des récepteurs à la mélanocortine.

L'ACTH est hautement efficace et bien tolérée dans le traitement de la crise de goutte chez les patients hospitalisés; c'est un médicament qui agit rapidement chez la plupart des patients avec une amélioration des douleurs rapportée dès quatre à six heures.

L'ACTH est une option thérapeutique attractive chez les patients hospitalisés puisque l'utilisation d'AINS, de corticoïdes ou de colchicine dans cette catégorie de patients peut poser des problèmes.

L'administration d'ACTH est bien tolérée et avec un minimum d'effets secondaires ; plus important, les effets secondaires « cortico-induits » comme l'hyperglycémie, l'hypokaliémie et l'HTA sont négligeables. De plus, l'ACTH est actuellement largement prescrite et elle n'est pas chère dans la plupart des pays européens (Royaume-Unis, France, Espagne, Allemagne, Grèce) mais aux Etats-Unis, la forme disponible est chère, quoique moins que les anti-IL1 qui coûtent excessivement chers [76].

Tableau XIV: les recommandations de l'EULAR (juin 2014) pour le traitement de la crise de goutte.

Synthèse : Recommandations de l'EULAR (juin 2014) pour le traitement de la crise

- Le traitement des crises doit être débuté le plus tôt possible dès les premiers signes et les prémices reconnus par le patient. L'éducation pour l'automédication des crises est recommandée.
- Le choix du traitement dépend des contre-indications, de l'expérience antérieure des patients, du délai de prescription par rapport au début de la crise, et du nombre et du site de l'articulation touchée .
- Les traitements recommandés en première intention sont : colchicine (si crise durant moins de 12 heures) avec une dose de charge de 1 mg suivie une heure plus tard de 0,5 mg pour le premier jour ; AINS (associé à un IPP si besoin), corticothérapie orale (30-35 mg/j d'équivalent de prednisone pendant 3 à 5 jours), ou en injection intra-articulaire. Colchicine et AINS ne sont pas indiqués en cas d'insuffisance rénale. La colchicine est contre-indiquée chez des patients recevant des traitements dépendant du transporteur P-glycoprotéine ou des inhibiteurs du cytochrome CYP3A4 comme la cyclosporine ou la clarithromycine.
- En cas de crises fréquentes et de contre-indication à la colchicine, aux AINS et à la corticothérapie, un traitement par inhibiteur de l'interleukine-1, (IL-1) peut être utilisé. Une infection active contre-indique l'utilisation temporaire de ce traitement.

2. traitements de l'hyperuricémie au long cours

2.1. L'hyperuricémie asymptomatique

L'hyperuricémie asymptomatique, d'après les recommandations 2012 de l'American College of Rheumatology (ACR), ne fait pas partie des indications à l'introduction d'un traitement hypo-uricémiant (THU). Hyperuricémie isolée ne signifie pas la goutte et le traitement d'une hyperuricémie asymptomatique par un THU n'est pas acceptable au regard des risques d'hypersensibilité ou DRESS sous allopurinol.

L'hyperuricémie est associée à une augmentation du risque des pathologies cardiovasculaires (HTA, coronaropathie, accidents vasculaires cérébraux) mais il n'existe aucune preuve formelle, à l'heure actuelle, de l'intérêt de traiter une telle anomalie biologique [78].

2.2. Traitement de la goutte chronique

Le traitement de fond de la goutte repose sur l'utilisation des médicaments hypouricémiants, dont l'objectif de ce traitement hypo-uricémiant est la dissolution des dépôts d'urate de sodium, en maintenant une uricémie en dessous du point de saturation de l'urate. Les recommandations européennes stipulent un maintien de l'uricémie en dessous de 360 μM ou 60 mg/L.

L'initiation du traitement hypo-uricémiant est à discuter avec le patient dès le diagnostic certain de goutte. Les indications sont, selon les recommandations de l'EULAR en 2012 (tableau XVI), les suivantes:

- tophus identifié(s) par l'examen clinique ou l'imagerie;
- crises de goutte fréquentes (au moins 2 épisodes par an) ;
- insuffisance rénale chronique à partir du stade 2;
- antécédent de lithiase urinaire;
- l'EULAR y ajoute l'arthropathie chronique goutteuse.

Après évaluation du risque iatrogène, de la balance bénéfices/risques, un traitement de fond peut être instauré dès la 1^{ère} crise s'il s'agit d'un adulte jeune avec uricémie élevée et dépôts échographiques évocateurs. On entamera un traitement hypouricémiant 2 à 4 semaines

après la crise aiguë de goutte associé pendant les 3-6 premiers mois à une dose de 0,5 à 1 mg de colchicine ou un AINS. Les posologies seront augmentées progressivement avec un contrôle de l'uricémie de base 2 à 3 semaines après l'accès jusqu'à une uricémie <360 µmol/L.

Les médicaments hypo-uricémiants se divisent en trois catégories :

- ✓ Les inhibiteurs de l'uricosynthèse (allopurinol, fébuxostat),
- ✓ Les uricosuriques (probénécide, benzbromarone, fénofibrate, losartan)
- ✓ Les uricolytiques [92].

Seuls l'allopurinol et le fébuxostat ont reçu une autorisation française de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de la goutte. Le probénécide, très peu utilisé, a aussi une AMM, mais n'est disponible qu'en pharmacie hospitalière [81].

L'ACR recommande l'utilisation d'un inhibiteur de la xanthine oxydase (allopurinol ou fébuxostat) en première intention.

Chez les patients atteints de goutte sévère et réfractaire, ou en cas d'intolérance aux options thérapeutiques, l'ACR recommande alors l'utilisation de la pégloticase.

2.2.1. Les inhibiteurs de synthèse d'acide urique

2.2.1.1 Allopurinol Zyloric® [79,82,92].

Dans ses recommandations mises à jour en 2014, l'EULAR préconise l'utilisation de l'allopurinol en traitement hypouricémiant de première intention, chez les patients dont la fonction rénale est normale [82].

L'allopurinol est un inhibiteur non sélectif de la xanthine oxydase (XO) (fig.31), est le traitement de référence de la goutte chronique (niveau Ib). C'est un puissant inhibiteur de la synthèse de l'acide urique, dont l'efficacité, rapide et dose dépendante, permet de guérir la majorité des gouttes, y compris dans le syndrome de Lesch et Nyahn.

Deux conditions pour le bon usage de l'allopurinol, Une première condition, le donner au long cours. Une seconde condition, ajuster la posologie à l'uricémie cible selon l'âge, l'état rénal et la tolérance.

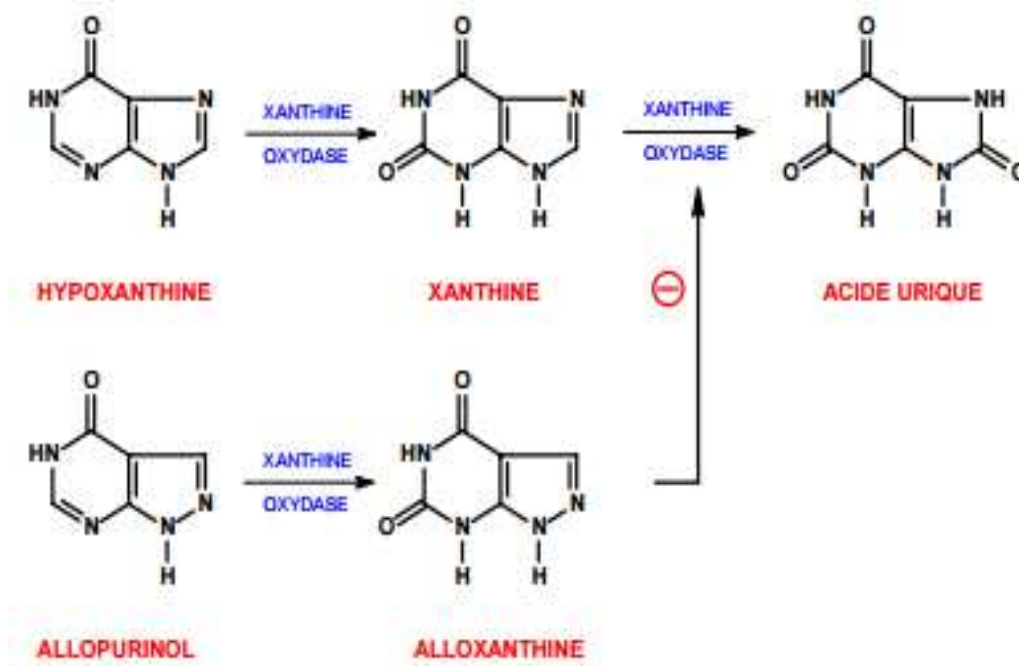


Figure 31 : Mécanisme d'action de l'allopurinol [31].

- **Posologie**

Il doit être débuté à la posologie de 100 mg/j qui est progressivement augmentée de 100 mg (voire 50 mg chez le sujet âgé) toutes les deux à quatre semaines selon l'uricémie atteinte et adaptée à la fonction rénale. La dose maximale est à ajuster selon l'objectif de 360 $\mu\text{mol/l}$ d'uricémie. Il n'y a pas de limite à la posologie si la fonction rénale est normale. Il est ainsi possible d'augmenter la dose jusqu'à 400, 500, voire 900 mg/j, ce qui contrôle dans ce cas l'hyperuricémie de la majorité des patients goutteux, mais avec sans doute une augmentation du risque de réaction allergique.

L'insuffisance rénale est un obstacle important à l'obtention d'une uricémie basse avec l'allopurinol, car sa posologie doit être réduite et adaptée à la clairance de la créatinine (tableau XV), et très souvent les posologies autorisées ne permettent pas un contrôle satisfaisant de l'uricémie chez ces patients.

Il faut noter cependant qu'aucune étude n'a démontré de diminution du risque allergique avec les adaptations de doses selon la fonction rénale [81,92].

Tableau XV : Adaptation de la posologie de l'allopurinol en fonction de la clairance rénale de la créatinine [92].

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

- **Intolérance à l'allopurinol.**

Des manifestations d'intolérance digestive (nausées, vomissements, diarrhées) sont signalées dans 5 % des cas mais, le plus souvent, ne contre indiquent pas la poursuite du traitement. Deux à 5 % des goutteux ont une intolérance cutanée à l'allopurinol, se signalant par une éruption prurigineuse érythématopapuleuse ou eczémateuse qui survient habituellement quelques semaines après le début du traitement. Ces éruptions imposent habituellement l'arrêt définitif du médicament car une réintroduction expose à la survenue d'un syndrome d'hypersensibilité (DRESS). Ce syndrome est rare mais grave : la mortalité est de l'ordre de 20 %. Il associe à des degrés divers des signes cutanés pouvant aller jusqu'à un syndrome de Lyell, une fièvre élevée, une atteinte hépatique, une insuffisance rénale aiguë, un stigmate biologique important et une hyperéosinophilie. Sa pathogénie est inconnue mais fait intervenir une réaction immunoallergique et l'accumulation de son métabolite, l'oxypurinol. Le risque d'une telle réaction est possible même à distance de la première éruption cutanée. L'emploi de posologies initiales d'emblée trop élevées (300 mg), la présence ou la survenue d'une insuffisance rénale, d'un traitement diurétique favorisent le DRESS.

Des complications neurologiques à type de neuropathie périphérique tardive, de syndrome de Guillain-Barré ou d'accidents hématologiques isolés sont exceptionnelles.

- **Surveillance du traitement**

La surveillance du traitement est clinique (tolérance cutanée, digestive, lithiase xanthique exceptionnelle dans la goutte commune) et biologique (contrôle semestriel de la

NFS et des SGOT). Cependant, l'allopurinol peut être mis en défaut parce qu'il est mal toléré ou parce qu'il n'est pas assez efficace.

- **Inefficacité de l'allopurinol.**

C'est l'insuffisance rénale qui, en imposant une limitation de posologie, va occasionner une insuffisance d'efficacité du médicament. Perez-Ruiz et al. ont ainsi montré que près de la moitié des insuffisants rénaux traités par allopurinol ne pouvaient obtenir une uricémie en dessous de 360 $\mu\text{mol/l}$. Il faut de principe chercher à optimiser le contrôle des accès et, dès que possible, réduire ou arrêter les AINS, ce qui s'accompagne d'une amélioration de la fonction rénale. L'association des deux traitements, benzbromarone et allopurinol, améliore la réponse thérapeutique mais leur utilisation est difficile en France actuellement [79].

- **Contre-indications à l'allopurinol.**

Il s'agit principalement d'interactions médicamenteuses. Celles-ci concernent surtout les antivitamines K, le chlorpropramide avec risque d'hypoglycémie en particulier chez l'insuffisant rénale. C'est surtout l'azathioprine chez le transplanté d'organe qui expose à la plus grande difficulté : l'allopurinol, en inhibant le catabolisme de ces antimétaboliques puriniques, augmente leur toxicité médullaire et induit le risque d'accident hématologique.

L'ampicilline peut être une source d'éruption plus fréquente en cas de prescription associée d'allopurinol [79].

2.1.2. Le fébuxostat

Le fébuxostat (Adénuric®), est commercialisé depuis mars 2010 en France. Le fébuxostat est un inhibiteur sélectif non purinique de la xanthine oxydase. Sa demi-vie est de six heures et son métabolisme est essentiellement hépatique. L'efficacité du fébuxostat versus allopurinol a été démontrée dans deux études de phase 3 menées chez 1832 patients. Au cours de ces études, le fébuxostat à la posologie de 80 ou 120 mg/j était plus efficace que l'allopurinol (100 à 300 mg/j, selon la fonction rénale) pour diminuer l'uricémie.

L'intérêt de ce nouvel inhibiteur de la xanthine oxydase réside dans le fait qu'il a un effet hypo-uricémiant plus important et plus rapide que l'allopurinol à la dose usuelle de 300 mg/j,

et la possibilité d'être utiliser chez les patients avec insuffisance rénale modérée, c'est-à-dire lorsque la clairance de la créatinine est supérieure à 30 mL/min et cela sans adaptation de sa posologie [77].

- **Posologie du traitement :**

Chez une personne normale: la dose quotidienne recommandée de fébuxostat est de 80 mg/j. Son action est suffisamment rapide pour permettre un nouveau dosage de l'uricémie après deux semaines de traitement. Si l'uricémie reste supérieure à 360 µM, la posologie peut être augmentée à 120 mg/j.

Populations particulières

Insuffisance rénale légère à modérée : aucune adaptation posologique.

Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min.) : efficacité et tolérance n'ont pas été totalement évaluées.

Insuffisance hépatique légère : aucune adaptation posologique.

Insuffisance hépatique modérée : expérience clinique limitée.

Insuffisance hépatique sévère : efficacité et tolérance n'ont pas été étudiées.

Sujet âgé : aucune adaptation posologique.

Enfant et adolescent : utilisation de febuxostat non recommandée.

Greffe d'organe : utilisation de febuxostat non recommandée.

- **Les effets indésirables :**

--Effets indésirables fréquents

Céphalées, diarrhées, nausées, éruption, anomalie du bilan lipidique.

--Effets indésirables peu fréquents

Augmentation de l'amylasémie, diminution de la numération plaquettaire, augmentation de la créatininémie, diminution de l'hémoglobinémie, augmentation de l'urémie, augmentation des LDH, augmentation des triglycérides, sensations vertigineuses, paresthésies, somnolence, altération du goût, douleurs abdominales, reflux gastrooesophagien, vomissements, sécheresse buccale, dyspepsie, constipation, selles fréquentes, flatulences,

gêne gastro-intestinale, lithiase rénale, hématurie, pollakiurie, dermatite, urticaire, prurit, arthralgie, arthrite, myalgies, crampes musculaires, douleurs musculosquelettiques, prise de poids, augmentation de l'appétit, hypertension, bouffées vasomotrices, fatigue, oedème, symptômes pseudogrippaux, diminution de la libido.

Dans des essais, un nombre plus importants d'effets indésirables cardiovasculaires (infarctus non fatal et AVC non fatal) a été observé chez les patients traités par fébuxostat comparativement à l'allopurinol [96,97].

- **Précautions d'emploi et surveillance**

Les précautions d'emploi dans la prescription de ce médicament visent à limiter la prescription du fébuxostat en cas de pathologie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive.

Une augmentation du taux de TSH ayant été observée chez 5 % des patients traités au long cours par fébuxostat, il doit être prescrit avec prudence chez les patients présentant une dysthyroïdie [81].

Le bilan hépatique doit être effectué préalablement et périodiquement sous traitement (risque de cytolyse).

- **Contre indications**

Hypersensibilité au fébuxostat ou à l'un des constituants du produit.

Le fébuxostat ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement.

- **Interactions médicamenteuses**

--Avec la mercaptopurine/azathioprine

L'inhibition de la xanthine oxydase (XO) conduit à une augmentation des concentrations de mercaptopurine et d'azathioprine.

En raison de son mécanisme d'action inhibiteur de la XO, l'administration concomitante de fébuxostat n'est pas recommandée.

--Avec la théophylline

L'inhibition de la XO pouvant induire une élévation de la theophyllinémie, la prudence est de mise en cas d'administration concomitante de ces deux principes actifs.

La theophyllinémie doit être surveillée en début de traitement par febuxostat.

--Avec les inducteurs de la glycuronidation

Les inducteurs puissants des enzymes Glucuronosyltransferase (UGT) peuvent accroître le métabolisme et diminuer l'efficacité du febuxostat.

Un contrôle de l'uricémie est recommandé une à deux semaines après le début d'un traitement par un inducteur puissant de la glycuronidation. A l'inverse, l'arrêt du traitement par un inducteur pourrait se traduire par une augmentation de la concentration plasmatique du febuxostat [96,97].

2.2. Traitements uricosuriques [99].

Les uricosuriques diminuent l'uricémie en augmentant l'excrétion urinaire de l'acide urique. Tous induisent un risque de lithiase urique, qu'il faut prévenir par des apports hydriques abondants et par le contrôle du pH urinaire, que l'on doit maintenir au-dessus de six, en alcalinisant si besoin les urines (bicarbonate de soude, eau de vichy, jus de citron. . .). Ils ne peuvent être utilisés que chez les goutteux sans antécédent lithiasique et dont l'uricurie est normale [81].

Deux uricosuriques sont officiellement disponibles, le probénécide et la benzbromarone.

2.2.1. Le Probénécide

- **Mécanisme d'action :**

C'est un agent uricosurique, provoque l'élimination rénale d'acide urique en inhibant sa réabsorption tubulaire par action enzymatique rapidement réversible

- **Indications :**

Le probénécide (Bénévide®) est indiqué actuellement en cas d'échec ou d'intolérance de l'allopurinol.

Goutte tophacée ou non en l'absence d'hyperuraturie [79].

Hyperuricémie symptomatique primitive ou secondaire sans insuffisance rénale.

- **Posologie :**

doit être débuté à une posologie de 250 mg deux fois par jours, et qui peut être augmentée progressivement toutes les deux semaines jusqu'à un maximum de 2 g/j, Au-delà de cette dose, apparaît un risque de surdosage notamment source de convulsions [79,81].

- **Pharmacocinétique :**

--Absorption complète et rapide.

--Métabolisme hépatique.

--Élimination rénale.

- **Précautions d'emploi :**

Inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par le probénécide, augmente la toxicité hématologique du méthotrexate.

Il y a une compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux avec les salicylés, il faut utiliser d'autre antalgique.

- **Effets indésirables :**

Le plus souvent: céphalées, anorexie, nausées, vomissements, gingivalgies, sensations vertigineuses, mictions fréquentes.

Rarement : réaction d'hypersensibilité avec fièvre, dermatite, prurit, urticaire, anaphylaxie.

- **Contre-indications :**

En cas d'allergie à la probénécide

En cas d'insuffisance rénale sévère.

Présence de lithiase urique.

Si l'uraturie ≥ 700 mg/24 h sous régime alimentaire normal (risque de lithiase).

Si l'hyperuricémie est secondaire aux hémopathies malignes.

Si traitement par méthotrexate [90].

- **Interactions médicamenteuses**

Le probénécide diminue l'excrétion de nombreux médicaments souvent anciens (ses interactions avec les nouveaux médicaments sont mal connues) : pénicilline, furosémide, héparine, AINS. L'aspirine à faible dose n'a pas d'effet sur l'action uricosurique du probénécide.

2.2.2. Benzbromarone

Benzbromarone retiré pour sa toxicité hépatique, nécessite pour sa prescription une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) chez des patients intolérants à l'allopurinol et au probénécide [77].

Ce médicament est pourtant considéré comme plus efficace sur le niveau d'uricémie atteint et la régression des tophus, que l'allopurinol. Sa prescription est toujours possible en ATU nominative auprès de l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), via une prescription hospitalière. Ces ATU sont transmises par la pharmacie hospitalière dans de strictes mais simples conditions de prescription : après échec ou intolérance du probénécide dans des gouttes où l'allopurinol a été inefficace, mal toléré ou contre-indiqué. La prescription doit se faire sous contrôle biologique hépatique et cure de diurèse.

Il s'agit de comprimés dosés à 50 mg. Son efficacité est supérieure à celle de l'allopurinol. À une posologie de 50 à 100 mg/j, elle a permis de réduire l'uricémie même chez des patients hypoexcréteurs résistants à 300 mg/j d'allopurinol. Elle est efficace même en cas d'insuffisance rénale modérée définie par des clairances comprises entre 20 et 80 ml/mn, y compris chez le transplanté rénal [79].

2.2.3 Un nouvel uricosurique : le RDEA594

Le RDEA594 est un nouvel uricosurique qui agit en inhibant un transporteur d'urate URAT1 situé au niveau de la membrane apicale du tube proximal rénal. Il a été évalué dans

plusieurs essais de phase II, qui ont démontré sa capacité à réduire rapidement l'uricémie en monothérapie, mais aussi en association avec l'allopurinol ou le fébuxostat. Les données d'études de phase 3 devraient confirmer l'effet hypouricémiant de cette molécule et permettre de préciser son profil de tolérance. Il n'a pas d'AMM française [98,99].

2.2.3. Autres agents uricosurique

➤ fénofibrate

En cas d'hyperlipémie, le fénofibrate est l'hypolipémiant de choix en particulier en cas d'hypertriglycéridémie car il réduit de 20 % l'uricémie et accroît de 30 % la clairance de l'acide urique. Son effet uricosurique est marqué et prolongé. Chez quelques malades, il a pu seul, en l'absence d'allopurinol, contrôler la goutte.

➤ Le losartan

Losartan exerce aussi un effet uricosurique et peut aussi être discuté en remplacement d'un traitement diurétique, en particulier en cas d'hypertension (niveau IIb). Leur association serait plus uricosurique [79,81,99].

2.3. Les uricases

L'uricase est une enzyme, métabolisant l'acide urique en allantoiné, composé plus soluble dans l'eau et plus facilement excrété par le rein. Elle n'est pas produite dans l'espèce humaine (perte de fonction du gène codant pour l'uricase). Plusieurs uricases recombinantes ont ainsi été développées :

• Rasburicase

Le Rasburicase est indiqué actuellement uniquement dans les hyperuricémies aiguës dans le cadre de lyse aiguë tumorale en IV à la posologie de 0,2 mg/kg/j. Elle abaisse l'uricémie pour la rendre indosable en quelques heures et pendant plusieurs jours.

Bien que des études suggèrent son efficacité dans la goutte, son utilisation dans cette indication reste limitée du fait de sa courte demi-vie (moins de 24 heures) et des phénomènes d'immunogénicité. Elle n'a pas d'AMM en France pour le traitement de la goutte.

Le risque allergique est principalement lié à la synthèse d'anticorps contre cette urate oxydase d'origine aspergillaire. Il convient de dépister un éventuel déficit en G6PDH afin d'éviter tout risque d'anémie hémolytique.

- **La Pegloticase**

Il s'agit d'une uricase porcine recombinante pégylée -PEG uricase- (pégloticase), possède une durée d'action plus longue (1 injection IV par 15 jours), une antigénicité un peu moindre.

L'addition de polyéthylène glycol (PEG) à l'uricase a pour objectif de prolonger sa demi-vie et de réduire son antigénicité afin de diminuer la production d'anticorps anti-uricase.

Son utilisation est contre indiquée dans l'insuffisance cardiaque chronique non contrôlée et dans les déficits en G6PDH.

Chez les patients avec syndrome métabolique et comorbidités cardiovasculaires, il convient de rester très prudent.

Elle possède une AMM européenne dans la goutte sévère réfractaire résistante aux autres traitements hypo-uricémiants depuis 2013.

Aux Etats-Unis, la pégloticase à la dose de 8 mg toutes les deux semaines est recommandée pour les patients avec goutte chronique, réfractaires ou intolérants aux traitements hypouricémiants conventionnels [12,58,77].

2.4. Prévention des accès aigus

L'instauration et l'augmentation progressive des hypouricémiants peuvent induire des crises de goutte (la chute de l'uricémie favorisant la dissolution des amas cristallins et la mobilisation des microcristaux dans les articulations). La prévention des accès durant les premiers mois de traitement hypo-uricémiant repose sur la prescription associée d'une dose quotidienne de colchicine de 1 mg/j (ou 0,5 mg/j chez l'insuffisant rénal) L'alternative est de prescrire un AINS (sous couvert d'une gastroprotection par un IPP si besoin) mais au prix d'un risque digestif et rénal. Cette prescription doit au moins être poursuivie trois à six mois, et probablement plus longtemps s'il persiste des tophi. La durée de cette prévention doit en effet faire prendre en compte, outre l'âge et la fonction rénale et la tolérance, la présence de

tophus : pour certains experts, la prévention doit être poursuivie tant qu'il y a un risque de mobilisation de tophus, donc de leur présence [79].

Tableau XVI: Recommandations de l'EULAR (juin 2014) pour le traitement de fond hypo-uricémiant

| Synthèse : Recommandations de l'EULAR (juin 2014) pour le traitement de fond hypo-uricémiant |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Tout patient ayant une goutte devrait :<ul style="list-style-type: none">– recevoir des informations sur la physiopathologie de la maladie, l'existence de traitements efficaces, des comorbidités associées, et les principes des traitements des crises et des traitements hypo-uricémiants (THU) au long cours ;– recevoir des conseils sur l'hygiène de vie : perte de poids si nécessaire, arrêt de la consommation des alcools (en particulier bières et spiritueux) et des sodas sucrés, éviter des consommations excessives de viandes et de poissons. Des produits peu gras sont conseillés ainsi que des exercices physiques réguliers;– avoir un dépistage des comorbidités et des facteurs de risque cardiovasculaire : maladie rénale chronique, insuffisance coronarienne et cardiaque, artériopathie des membres inférieurs, diabète, HTA, dyslipidémie, obésité, tabac. Il s'agit d'une prise en charge globale de la maladie goutteuse.• Substituer, si possible, un traitement par diurétique de l'anse ou un thiazidique. En cas d'hypertension, préférer un traitement par losartan ou inhibiteur calcique et en cas de dyslipidémie, une statine ou le fénofibrate.• Le traitement prophylactique des crises doit être expliqué au patient. Il est recommandé dans les 6 premiers mois du THU. Il utilise la colchicine à la dose de 0,5-1 mg/jour, dose à diminuer en cas d'insuffisance rénale. En cas d'insuffisance rénale ou d'utilisation concomitante de statine, il y a un risque accru de toxicité neuromusculaire. Si la colchicine est contre-indiquée, on peut utiliser des AINS à faible dose.• L'initiation du THU est à discuter avec le patient dès le diagnostic certain de goutte. Il est indiqué en cas de crises récidivantes, de tophus, d'arthropathies uratiques, et de lithiase rénale d'origine urique. Il est recommandé dès la première crise chez les patients jeunes (moins de |

40 ans), ou ayant une uricémie très élevée (supérieure à 480 $\mu\text{mol/L}$ ou 80 mg/L) ou des comorbidités (insuffisance rénale, HTA, insuffisance coronarienne, insuffisance cardiaque). Des informations sur le THU doit être délivrées et l'implication des patients sollicitée.

- Sous THU, l'uricémie doit être vérifiée régulièrement pour obtenir un taux sérique inférieur à 360 $\mu\text{mol/L}$ (60 mg/L). Une uricémie plus basse, inférieure à 300 $\mu\text{mol/L}$ (50 mg/L) est recommandée dans les gouttes sévères (tophus, arthropathies uratique) pour accélérer la dissolution des cristaux. Un taux sérique inférieur à 180 $\mu\text{mol/L}$ (30 mg/L) au long cours n'est pas recommandé.

- Le THU est initié à faible dose puis adapté pour obtenir la valeur cible de l'uricémie. Un taux sérique de l'urate inférieur à 360 $\mu\text{mol/L}$ (60 mg/L) doit être maintenu tout le temps.

Chez des patients à fonction rénale normale, l'allopurinol est le traitement de première intention. Il est initié à faible dose (100 mg/jour) et augmenté de 100 mg tous les 2-4 semaines en fonction de l'uricémie jusqu'à l'obtention de l'uricémie cible. Si celle ne peut pas être atteinte avec une dose optimale d'allopurinol, les traitements suivants peuvent être proposés : fébuxostat, uricosurique ou association allopurinol/uricosurique. Le fébuxostat et l'uricosurique sont aussi utilisés en cas d'intolérance à l'allopurinol.

La dose de l'allopurinol est adaptée à la clairance de la créatinine en cas d'insuffisance rénale. Si l'uricémie cible n'est pas atteinte avec la dose maximale autorisée, le fébuxostat ou la benzbromarone peut être utilisé sauf chez les patients avec DFG < 30 mL/min.

Dans les gouttes sévères tophacées avec diminution de la qualité de vie, et si l'uricémie cible ne peut pas être atteinte avec les doses maximales des médicaments habituels (y compris en association), la pégloticase peut être utilisée.

II.TRAITEMENT NON MEDICAMENTEUX DE LA GOUTTE :

1. Immobilisation articulaire

La première composante du traitement de la crise est le repos articulaire. Afin d'éviter toute compression de l'articulation atteinte, il faut même éviter le poids des draps en utilisant un arceau. L'application d'une vessie de glace ou d'une compresse imbibée d'eau fraîche trois fois par jour pendant une dizaine de minutes (pack de froid Nexcare®, Actipoche ®...)

peuvent également soulager temporairement l'inflammation. En revanche, la proximité d'une source de chaleur pouvant exacerber les symptômes doit être proscrite [12].

2. Régime alimentaire

Durant la crise, il est conseillé de boire entre 2 à 3 litres d'eau minérale par jour afin de faciliter l'élimination de l'acide urique par alcalinisation des urines. L'alimentation doit être légère, à base de légumes, de fruits et d'hydrates de carbone. Les graisses et les viandes sont interdites les premiers jours [92].

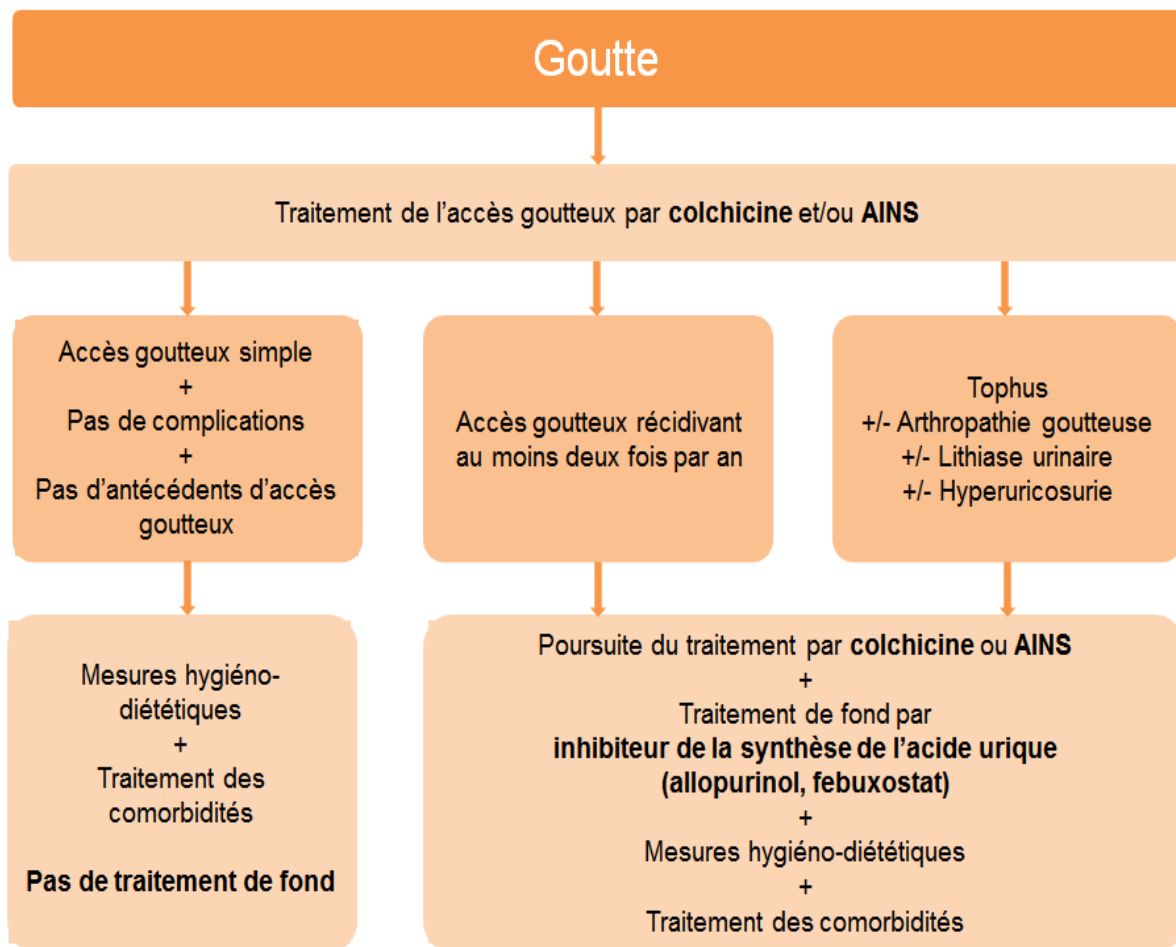


Figure 32: arbre décisionnel relatif à la prise en charge de la goutte [101].

III. ROLE DU PHARMACIEN A TRAVERS SES CONSEILS A L'OFFICINE [12,85,102].

La goutte est la seule maladie rhumatologique qu'on peut guérir. Cependant Une étude récente a comparé l'observance des patients atteints de goutte, de diabète, d'hypertension artérielle et d'ostéoporose. Il s'est avéré que les moins observants sont les plus jeunes et les patients goutteux [101]. Pour améliorer l'observance des patients, le rôle du pharmacien demeure très important et primordial dans la prise en charge optimale du patient goutteux notamment à travers l'éducation de ce dernier. Cette prise en charge est encore essentielle du fait que l'hyperuricémie est très fréquemment associée à d'autres troubles métaboliques tels que le diabète, l'obésité, ou encore les dyslipidémies. Un régime hypo-uricémiant ainsi que des thérapeutiques adjuvantes peuvent ainsi être conseillés à l'officine [85].

Donc le pharmacien d'officine doit savoir écouter, informer et conseiller le patient atteint de goutte afin d'éviter les complications relatives à cette pathologie, et d'améliorer sa vie quotidienne.

Le pharmacien doit aussi assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance, l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale (vérifier la validité de l'ordonnance, reconnaître les symptômes ou la pathologie concernée par médication indiquée, contrôler le dosage de la forme galénique choisie aussi que les posologies, les contres indications absolues et les interactions médicamenteuse), la mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament. Il a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale. Il doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient.

1. L'éducation du patient goutteux

Une mauvaise compréhension du traitement par le patient est une raison non rare d'échec. Pour l'éviter, Il faut que le pharmacien explique bien au patient la différence entre les crises aiguës et l'hyperuricémie sous-jacente, et d'insister sur le fait qu'il faut déstocker cette surcharge d'acide urique pour éviter de nouvelles crises.

Ainsi le pharmacien doit sensibiliser ses patients à la maladie et aux prodromes de l'accès aigu et de leur donner les informations nécessaires pour qu'ils puissent mettre en place le plus rapidement possible un traitement sous colchicine dès les premiers signes annonciateurs d'une crise de goutte, sans nécessairement consulter un professionnel de santé.

Enfin, en complément ou non de la médecine conventionnelle, le pharmacien peut également conseiller et initier ses patients aux médecines adjuvantes, telles que la phytothérapie, l'aromathérapie ou l'homéopathie.

Le Tableau XVII résume les recommandations pratiques pour le patient goutteux [79].

Le Tableau XVII : les recommandations pratiques pour le patient goutteux [79].

Education du malade, point capital

Il est essentiel d'expliquer la maladie au patient en insistant sur les points suivants et d'assurer un suivi clinique et biologique rigoureux :

- Différence entre accès aigu et hyperuricémie,
- Importance du régime et surtout de la réduction de consommation d'alcool, qui parfois peut permettre de traiter efficacement un malade apparemment « rebelle » à l'allopurinol...
- Arrêt définitif de la bière (même sans alcool...!)
- Distinguo entre traitement de l'accès et traitement de la maladie métabolique
- Explication du bon usage de la colchicine efficace lorsqu'elle est débutée le plus près possible du début de la crise
- Intérêt du glaçage articulaire
- Explication de l'objectif de l'allopurinol : abaisser l'uricémie en dessous de 360 $\mu\text{mol/l}$ (60 mg/l)
- Utiliser le dosage de l'uricémie comme guide du traitement (au même titre que le dosage du cholestérol ou la pression artérielle)
- Risque d'accès goutteux en cas d'arrêt de l'allopurinol
- Explication de la possibilité de crises en début de traitement par allopurinol : cela n'est pas un signe d'échec mais le signe de la bonne mobilisation des stocks d'urate
- Importance de la prévention des accès sous allopurinol, qui peuvent durer plusieurs mois, voire un an, grâce à la prescription systématique (et à la prise...) de colchicine (1 mg/j éventuellement en deux prises)
- Vérification semestrielle puis annuelle de la stabilité de l'uricémie qui doit se maintenir en dessous de 360 $\mu\text{mol/l}$ (60 mg/l), voire même en dessous chez certains malades atteints d'une goutte tophacée
- Surveillance annuelle de la fonction rénale (tolérance des AINS, de l'HTA, etc.)

2. Rappeler les règles hygiéno-diététiques essentielles [12,102].

Le pharmacien d'officine peut conseiller certaines habitudes alimentaires afin d'éviter les situations favorisant l'excès de fabrication d'acide urique. Ces règles hygiéno-diététiques sont souvent recommandées à vie.

2.1. Le régime hypo-uricémiant

La diétothérapie du sujet hyperuricémique à trois objectifs :

- augmenter l'excrétion urinaire de l'acide urique en sollicitant la diurèse. La quantité d'urates éliminés étant proportionnelle au volume des urines.
- diminuer la fréquence des crises de goutte, voire les éviter, en supprimant les aliments riches en purines ou purinophores, et en réduisant l'apport d'aliments précurseurs de purines dits purinogènes ;
- traiter les désordres métaboliques auxquels l'hyperuricémie est fréquemment associée tels l'obésité, le diabète et les dyslipidémies.

2.1.1 Augmenter l'élimination urinaire de l'acide urique

➤ **L'importance de l'hydratation**

Le pharmacien doit insister sur l'importance d'une hydratation suffisante car la déshydratation constituant un facteur de risque. Il est ainsi impératif de boire 1,5 à 2 litres d'eau ou de boissons non alcoolisées et allégées en sucre par jour.

Boire systématiquement 2 verres d'eau au coucher pour éviter la concentration des urines la nuit.

➤ **L'alcalinisation des urines**

L'alcalinisation des urines favorise la transformation de l'acide urique en urates très solubles.

Une eau est dite bicarbonatée si sa teneur en bicarbonate est supérieure à 800 mg/L.

Les eaux bicarbonatées sodiques (Vichy®, Vals®, Hydroxydase®, Badoit®...), alcalines, sont particulièrement recommandées afin d'augmenter la diurèse et de diminuer ainsi le risque de précipitation d'urate dans les urines. Mais, elles doivent être utilisées avec

précaution en cas d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque ou de rétention hydrosodée.

➤ **Les cures thermales peuvent être bénéfiques.**

Le pharmacien peut conseiller les patients gouteux de suivre des cures d'eau thermale. Sachant qu'elles sont plus bénéfiques contre les lithiases uratiques que contre les douleurs articulaires elles mêmes.

➤ **Les produits laitiers allégés auraient un effet protecteur**

Une étude néo-zélandaise a ainsi démontré que la consommation de lait écrémé avait réduit d'environ 10 % la production d'acide urique chez des sujets sains, comparée à une boisson à base de soja qui avait entraîné une augmentation de 10 % de ce métabolite. La caséine et la lactalbumine contenues dans le lait augmenteraient l'excrétion urinaire d'acide urique. Cependant, cette propriété n'a été mise en évidence que pour les laitages allégés.

Donc le pharmacien doit encourager les patients gouteux à consommer plus de produits laitiers allégés.

2.1.2. Enrailler la chronicité des crises par une alimentation adaptée

➤ **Éviter les aliments riches en purines**

Le pharmacien doit rappeler le patient que l'acide urique est un déchet au stade final de la dégradation de certains aliments riches en purines. Certains aliments sont donc à proscrire (soda, alcool fort et bière, même sans alcool). D'autres sont à éviter ou limiter (tableau XVIII) en fonction de leur teneur en purines (exemple de teneurs en purines en mg pour 100 g : ris de veau 990, anchois 465, saumon 130, veau 115, poulet 100, asperges 50).

➤ **Proscrire l'alcool**

L'alcool doit être proscrire : le vin (blanc en particulier), le champagne, les apéritifs, les digestifs et surtout les bières (même sans alcool). La non observance de cette mesure est à l'origine de fausses gouttes rebelles.

➤ **Les sodas et les jus de fruits riches en fructose,**

Le fructose, largement utilisé dans l'industrie alimentaire pour son pouvoir sucrant, pose problème car son métabolisme augmente la dégradation d'ATP en précurseurs puriniques et donc en acide urique.

Le pharmacien doit rappeler au patient que le risque d'hyperuricémie augmente dès 1 canette de soda sucré par jour et que certains sodas sans sucre contiennent du fructose.

Tableau XVIII: les recommandations alimentaires [101].

| | A PROSCRIRE | A ÉVITER | À LIMITER |
|-----------------|--|--|--|
| Aliments | <ul style="list-style-type: none"> - Alcools forts (> 40°) - Bières même sans alcool - Sodas | <ul style="list-style-type: none"> - Poissons : anchois, sardines, harengs - Moules, Saint-Jacques, autres crustacés, oeufs de poisson - Abats (rognons, tripes...), saucisses, charcuterie, gibiers et viandes faisandées - Bouillons de viande, potages type consommé - Jus de fruits riche en fructose (jus de pommes, oranges, raisin...) | <ul style="list-style-type: none"> - Truite, saumon, - Crevettes, crabes, coquillages - Viandes : porc, veau, agneau, boeuf - volaille, lapin, jambon - Asperges, champignons, légumes secs - Germes de blé, son - Beurre et fromage fermentés - Vin |

➤ **Un certain nombre d'aliments peuvent être consommés**

Le pharmacien doit encourager la consommation de certains aliments pauvres en purines en cas de régime hypouricémiant:

- Légumes : haricots verts, poireaux, courgettes, carottes, pommes de terre ...
- laitages à faible teneur en matière grasse,
- fromages à pâte molle,
- les fruits frais en particulier les cerises,
- les pâtes, le riz, les œufs, la semoule et le miel.

➤ **Respecter les heures de repas**

Le pharmacien conseille au patient de ne pas sauter de repas car cela accélère le catabolisme des protéines et la synthèse d'acide urique.

2.2. L'activité physique

Le pharmacien doit conseiller 30 minutes d'activité physique quotidienne (30 minutes par jour aux mieux ou sinon, 30 minutes trois fois par semaine minimum) non traumatisante d'un point de vue articulaire type natation, aquagym, vélo, marche rapide (éviter le tennis et le football)...

L'exercice musculaire ne doit pas être trop important car il pourrait mener à une hyperlactacidémie pouvant provoquer une hyperuricémie par diminution de l'élimination urinaire d'acide urique.

3. Traiter les anomalies métaboliques associées

3.1. En cas de surcharge pondérale

Le pharmacien doit évoquer avec le patient en surpoids souffrant de goutte la nécessité d'entamer un régime amaigrissant. Ainsi le pharmacien doit bien préciser au patient qu'il faut éviter tout régime drastique, et qu'il doit le faire d'une manière progressive avec une alimentation équilibrée : pas de régime drastique (pour éviter un catabolisme protéique accéléré) ni de régime hyperprotéiné (apportant trop de purines).

Le jeûne n'est également pas recommandé puisqu'il peut, à court terme, freiner l'élimination urinaire d'urates par le biais de la formation de corps cétoniques et ainsi provoquer des crises de goutte. Ainsi, en cas de crise, il est fortement déconseillé au patient de jeûner afin de ne pas activer le catabolisme des acides nucléiques endogènes.

Les régimes hyperprotéinés utilisés pour obtenir une perte de poids rapide sont associés à un risque de goutte. La cétogenèse qu'ils induisent favorise la réabsorption de l'acide urique par l'intermédiaire des transporteurs URAT1.

L'amaigrissement progressif doit se faire grâce à une alimentation équilibrée normocalorique. Celle-ci passe notamment par :

- le respect de 3 repas par jour (petit-déjeuner, déjeuner, dîner) avec une collation facultative dans l'après-midi. Il faut éviter les grignotages.

- la consommation d'au moins 5 fruits et légumes par jour

- une consommation contrôlée d'aliments riches en matières grasses d'origine animale ou en sucres ajoutés.

3.2. La dyslipidémie

En ce qui concerne les dyslipidémies, le pharmacien doit conseiller au patient goutteux d'adjoindre un régime normolipémiant aux mesures diététiques précédemment exposées.

Il faut privilégier la consommation d'acides gras insaturés contenus notamment dans les huiles végétales (olive, noix, colza par exemple). Le pharmacien peut recommander au patient de consommer 1 à 2 cuillères à soupe de ces huiles par repas. Il faut aussi préférer les matières grasses allégées notamment retrouvées dans le lait demi-écrémé, les fromages et yaourts allégés d'autant plus que ces derniers ont un effet hypo-uricémiant.

Enfin, le pharmacien peut substituer un traitement hypolipémiant par le fénofibrate, après contact avec son médecin traitant, car le fénofibrate a un effet hypouricémiant qui doit être utilisé de préférence chez le patient goutteux chronique nécessitant un traitement médicamenteux hypolipémiant.

3.3. L'hypertension artérielle

Il convient d'adopter un régime normosodé.

Le tabac et l'alcool doivent être évités.

- De plus, le Losartan a effet hypouricémiant et doit être utilisé de préférence chez le patient goutteux chronique nécessitant un traitement médicamenteux anti-hypertenseur.

4. Les thérapeutiques adjuvantes [85].

La phytothérapie, l'homéopathie, l'aromathérapie, l'oligothérapie, la vitaminothérapie ou encore l'orthopédie peuvent être conseillées comme thérapeutiques adjuvantes.

4.1. Phytothérapie

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

- Le cassis (*Ribes nigrum*), Cassis Akogélules®, dont les feuilles sont riches en flavonoïdes et en vitamines C et P. Il s'agit d'un anti-inflammatoire et analgésique périphérique (prodelphinidols, flavonoïdes totaux), piégeant les radicaux libres et s'opposant à la lipoperoxydation (proanthocyanidines oligomères). Les bourgeons, quant à eux, augmentent le tonus sympathique et stimulent la production de cortisol par les surrénales. Leur action anti-inflammatoire est plus importante que celle des feuilles ;
- l'harpagophyton (*Harpagophytum procumbens*),
- le Harpadol Arkogélules®, dont la racine latérale secondaire contient des iridoïdes (harpagoside, procumboside, harpagide), des polysaccharides et des flavonoïdes, entre autres. Son action analgésique et anti-inflammatoire a été comparée à celle de la phénylbutazone et de l'indométacine; de ce fait, il n'est pas conseillé de l'associer avec ces médicaments. Il a été décrit une inhibition de la biosynthèse des cystéinyl-leucotriènes et la dégradation du thromboxane qui jouent un rôle important dans les processus inflammatoires. Toutefois, son utilisation est déconseillée en cas d'ulcère gastrique, pendant la grossesse et l'allaitement ;
- Le frêne (*Fraxinus excelsior*) dont les feuilles ont des propriétés diurétique, antalgique, anti-inflammatoire et antiarthritique du fait de la richesse en polyphénols, c'est-à-dire en tanins, flavonoïdes (rutoside, quercitroside), et surtout en dérivés coumariniques (fraxoside, esculoside). Le bourgeon de frêne est utilisé traditionnellement dans les troubles du catabolisme des nucléoprotéines (goutte, arthrites microcristallines).
- En traitement de fond, il est recommandé les plantes suivantes :
 - L'ortie (*Urtica urens*) dont les feuilles contiennent des flavonoïdes, des composés phénoliques, des acides organiques (formique, caféique, acétique), des éléments minéraux et des vitamines. Grâce à leur action diurétique, elles provoquent l'élimination de l'urée et de l'acide urique. Ces propriétés anti-inflammatoires proviennent de l'inhibition de la cascade de l'acide arachidonique
 - La vergerette du Canada (*Erigeron canadensis*) qui fut présentée comme une concurrente de l'harpagophyton, mais dont les propriétés se sont révélées très inférieures. Les parties

aériennes fleuries sont riches en flavonoïdes (apigénine, quercitroside, rutine), polyènes et polyines, tanins. Surtout diurétique uricolytique, elle semble plus active en traitement de fond ;

--Le bouleau (*Betula pendula*) dont les feuilles contiennent des flavonoïdes aux propriétés diurétiques et dépuratives. Il empêcherait également la formation de lithiases rénales d'acide urique. Des cures régulières sont indiquées en traitement de fond de la goutte ; l'alkékengé (*Physalis alkekengi*) dont le fruit présente des principes amers stéroïdiques (physalines et physanols). Il s'agit d'un diurétique uricolytique.

4.2. Homéothérapie

Dans le traitement de la crise, *Belladonna* 9 CH, *Colchicum autumnale* 9 CH et *Nux vomica* 9 CH peuvent être conseillées, à raison de trois granules de chaque toutes les heures en alternance, jusqu'à disparition des douleurs.

En traitement de fond, *Lycopodium clavatum*, *Nux vomica* et Sulfur sont plus appropriées.

4.3. Aromathérapie

Les huiles essentielles de gaulthérie (*Gaultheria procumbens*), de gingembre (*Zingiber officinale*) et de romarin (*Rosmarinus officinalis*) peuvent être conseillées.

4.4. Oligothérapie et vitaminothérapie

La vitamine C aurait un effet uricosurique à la dose de 500 mg/jour.

L'administration à doses élevées de niacine ou vitamine B3 (plus de 100 mg par jour) peut provoquer une crise de goutte.

Afin de traiter et prévenir les récurrences, Oligosol Manganèse-Cobalt® est préconisé, à raison de 1 ampoule par jour en sublingual, puis 1 jour sur 2, et enfin 1 jour sur 3 en cas d'amélioration.

4.5. Orthopédie

Aucune recommandation ne concerne la prise en charge du pied goutteux. Certaines orthèses permettent de diminuer la pression au niveau de la première phalange métatarsienne. Il est possible de conseiller des chaussures orthopédiques de largeur adéquate afin d'éviter la compression de l'articulation du gros orteil.

5. les conseils propres à la crise de goutte

5.1. Conseils généraux

Le pharmacien peut conseiller un antalgique de palier I, le paracétamol en premier intention, ou bien un antalgique de palier II en cas de douleur intense et d'échec du palier I.

Il faut rappeler au patient que la colchicine est plus efficace quand elle est prise au début de la crise. Donc le patient doit avoir toujours une boîte de colchicine dans sa poche ou bien dans sa table de nuit, car la crise de goutte survient surtout la nuit. Idem pour les AINS

Si un traitement hypouricémiant s'avère indiqué, celui-ci ne doit être instauré qu'une fois la crise passée (15 jours plus tard en général). De plus, la colchicine ou un AINS doit être pris à titre préventif durant les premiers mois de traitement afin d'éviter l'apparition d'une crise de goutte.

Rappeler au patient de ne jamais utiliser les corticoïdes par voie générale en automédication.

L'application d'une vessie de glace ou d'une compresse imbibée d'eau fraîche peut également soulager temporairement l'inflammation.

5.2. Conseils en vue du bon usage du médicament

Les doses de la colchicine ou les AINS, sont élevées au début de traitement de la crise puis ils doivent être diminuées au fur et à mesure de l'amélioration de l'inflammation.

- **Colchicine**

La marge thérapeutique de la colchicine est très étroite, de ce fait le patient doit être conscient de l'importance de signaler son traitement par colchicine à son pharmacien et son médecin avant toute nouvelle prescription.

L'administration de la colchicine (comprimé) doit se faire pendant le repas avec de l'eau de préférence tout en évitant le jus de pamplemousse, inhibiteur enzymatique du CYP3A4.

Le pharmacien doit informer le patient des risques d'effets indésirables de la colchicine dont la diarrhée constitue l'effet indésirable le plus fréquent et le premier signe d'alerte en cas de surdosage. Le patient doit alors surveiller son transit et de contacter son médecin traitant, en cas d'apparition de diarrhées profuses, de nausées et des vomissements, qui jugera de l'arrêt du traitement ou de la diminution de sa posologie. Cependant il faut être vigilant chez la personne âgée qui est plus à risque de déshydratation.

Si la colchicine est prise pendant plusieurs mois, la posologie doit être de 0,5-1 mg/jour du fait du risque d'accumulation tissulaire de la colchicine et donc d'augmentation de ses effets toxiques. Cette dose doit être diminuer en cas d'insuffisance rénale.

- **AINS**

Les AINS doivent toujours être pris durant le repas afin de limiter la survenue d'effets indésirables digestifs.

Une prescription de protecteurs gastriques type IPP peut se faire en parallèle du traitement par AINS.

Les sujets présentant des difficultés à avaler peuvent utiliser des suppositoires d'AINS.

6. Conseils propres à la goutte chronique

6.1. Conseils généraux

Le pharmacien doit être capable de repérer les médicaments pouvant potentiellement augmenter l'uricémie et contacter le médecin si c'est le cas. Chez l'hypertendu, les diurétiques (thiazidiques, anti-aldostérone, diurétiques de l'anse) seront si possibles remplacés par le losartan aux propriétés uricosuriques.

Le traitement de fond hypouricémiant doit être pris à vie. Le pharmacien doit expliquer au patient qu'il ne faut pas arrêter l'hypouricémiant en cas de crise de goutte par exemple, sous peine de rechutes. Car l'arrêt brutal du traitement hypouricémiant entraînerait une

augmentation d'uricémie avec risque de récurrences de crises de goutte. Il faut accepter cet inconvénient temporaire que l'on peut éviter ou réduire par un traitement de prévention des crises par la colchicine ou AINS durant les premiers mois de traitement.

Si le patient a arrêté brutalement son traitement hypouricémiant, la réintroduction d'un tel traitement ne doit pas être faite arbitrairement, car il risquerait de provoquer une crise de goutte en l'absence de prescription d'une prophylaxie par colchicine ou AINS. Donc, le patient doit contacter son médecin traitant avant toute démarche thérapeutique. . L'hypouricémiant sera repris à dose la plus faible pour arriver progressivement à la dose efficace.

L'objectif d'un traitement hypouricémiant est de maintenir une uricémie inférieure à 360 $\mu\text{mol/L}$. un contrôle de l'uricémie est envisagé au moins deux fois par an.

Enfin le pharmacien rappellera le patient que la goutte bien traitée doit guérir. C'est d'ailleurs la seule maladie rhumatologique dont on peut guérir, et que la clé du succès est d'accepter un traitement au long cours, sans se décourager.

6.2. Conseils en vue du bon usage du médicament

▪ allopurinol

La posologie de l'allopurinol doit être augmentée de 100 mg progressivement toutes les deux à quatre semaines selon l'uricémie atteinte.

L'allopurinol doit être pris en fin de repas afin d'améliorer sa tolérance digestive.

Le pharmacien doit prévenir le patient d'arrêter immédiatement son traitement en cas de réaction cutanée et ne jamais être réintroduit.

La dispensation du médicament s'accompagne toujours par la vérification de la posologie, des contre-indications et les interactions médicamenteuses par le pharmacien.

L'ampicilline peut être une source d'éruption plus fréquente en cas de prescription associée d'allopurinol [79]. Il faudra dans ce cas appeler le médecin afin de switcher l'antibiotique si possible.

▪ Febuxostat

Le febuxostat peut être pris pendant ou en dehors des repas.

- **Probénécide**

Le probénécide doit de préférence être pris pendant le repas afin d'améliorer sa tolérance digestive.

Une diurèse alcaline doit être systématiquement conseillée avec ce traitement.

CONCLUSION

La goutte est un rhumatisme inflammatoire curable, mais qui reste encore sous diagnostiqué ou diagnostiqué trop tardivement. Bien qu'elles soient décrite depuis l'antiquité, l'hyperuricémie et la goutte continuent à garder bien des mystères et à solliciter de nombreuses interrogations.

Le caractère familial et le rôle de l'alimentation dans la régulation de l'uricémie ont pu être confirmés grâce aux progrès technologiques et aux études épidémiologiques. Mais pourquoi seule une faible portion de sujets hyperuricémiques développe-t-elle la goutte ? Pourquoi l'homme a-t-il perdu l'uricase ? Quel est le rôle exact de l'acide urique ? Quel est le rôle exact de l'uricolyse intestinale et donc des bactéries dans la régulation de l'uricémie ? L'uricolyse intestinale est-elle modifiable ?

Des recherches doivent se poursuivre pour répondre à ces quelques questions.

Concernant le traitement, les progrès réalisés dans la compréhension des mécanismes de l'hyperuricémie et de l'inflammation déclenchée par les cristaux d'UMS, au cours de ces dernières années, ont permis le développement de nouvelles molécules qui élargissent les possibilités thérapeutiques, chez les patients dont les comorbidités ou les effets indésirables limitent parfois le recours aux traitements conventionnels.

En dépit de ces avancées pharmacologiques, le succès de la prise en charge ne saurait faire l'impasse sur l'éducation thérapeutique et les conseils hygiéno-diététiques dont le pharmacien joue un rôle très important pour améliorer l'observance des patients.

RESUME

RESUME

Titre : la goutte et le rôle du pharmacien d'officine dans sa prise en charge

Auteur : ASKALI Bochra

Mots clés : hyperuricémie, la goutte, rôle du pharmacien, colchicine, allopurinol.

La goutte est une forme grave d'arthrite. Elle se manifeste habituellement chez les hommes âgés de 40 à 50 ans. Elle est en revanche, plutôt rare chez les femmes, surtout avant la ménopause. Il s'agit de l'arthropathie microcristalline la plus fréquente. Sa prévalence est en nette augmentation dans les pays développés.

L'origine de cette manifestation est un dysfonctionnement du métabolisme de l'acide urique, produit final du catabolisme des purines au sein de l'organisme. Une surproduction de ce composé, associée ou non à un défaut de son élimination rénale, entraîne la précipitation de cristaux monosodiques d'acide urique au niveau des articulations, responsables des crises aiguës de goutte.

Dans la majorité des cas, la crise de goutte se caractérise typiquement par l'atteinte brutale, souvent nocturne de l'articulation métatarso-phalangienne du gros orteil. Lorsque l'hyperuricémie n'est pas traitée, les dépôts d'acide urique finissent par s'accumuler dans les tissus sous-cutanés, les articulations et les reins, provoquant une arthropathie goutteuse et des tophi intra- et péri-articulaires.

Le traitement repose sur des mesures non pharmacologiques (régime pauvre en purines associé à une hydratation suffisante, perte de poids) et des mesures pharmacologiques. Il faut distinguer le traitement de la crise aiguë qui fait classiquement intervenir la colchicine et/ou les AINS et le traitement de fond hypouricémiant.

Le rôle du pharmacien dans la prise en charge et le suivi du patient goutteux est essentiel. Effectivement, l'hyperuricémie est fréquemment associée à d'autres troubles métaboliques tels que le diabète, l'obésité et les dyslipidémies. Un régime hypouricémiant ainsi que des thérapeutiques adjuvantes peuvent ainsi être conseillés à l'officine.

SUMMARY

Title : the gout and role of pharmacist

Author : ASKALI Bochra

Key words : Hyperuricemia, gout, role of the pharmacist, colchicine, allopurinol

Gout is a severe form of arthritis. It usually occurs in men aged 40 to 50 years. It is, however, rare in women, especially before menopause. This is the most common micro crystalline arthropathy. The prevalence is clearly increasing in developed countries.

Hyperuricaemia is caused by a malfunction in the metabolism of uric acid, the end product of purine catabolism in the body, overproduction of this compound, associated with or without a defect in his renal elimination leads to the precipitation of crystals of uric acid monosodium in joints, responsible for acute attacks of gout.

In most cases, gout is typically characterized by sudden damage, often at night the metatarsophalangeal joint of the big toe. When hyperuricemia untreated, uric acid deposits eventually accumulate in the tissues under the skin, joints and kidneys, causing gouty arthritis and tophi intra- and peri-articular.

Gout's treatment is based on non pharmacological measures (low purine diet, weight loss) and pharmacological measures. We need to separate acute gout's treatment with colchicine and NSAIDS and urate lowering therapy.

The role of the pharmacist in the treatment and follow-up of a gout patient is essential, all the more so as hyperuricaemia is very often associated with other metabolic conditions such as diabetes, obesity and dyslipidaemia. A hypouricaemic diet as well as adjuvant therapies can also be recommended at the community pharmacy.

ملخص

العنوان: النقرس ودور الصيدلي في تغطيته

الكاتبة: بشرى الصقالي

الكلمات المفتاحية: فرط حمض اليوريك في الدم، النقرس، الحويصلات، دور الصيدلي، كولشيسين، ألوبرينول

النقرس هو شكل من أشكال الإلتهاب الحاد للمفاصل، يظهر عادة عند الذكور الذين تتراوح أعمارهم ما بين الأربعين و الخمسين، و على العكس فهو نادر عند النساء خاصة قبل سن اليأس. يعتبر النقرس من بين أمراض البلورات الدقيقة في المفاصل الأكثر شيوعا، ويعد انتشاره في الدول المتقدمة في تزايد مستمر.

الأصل في هذا المرض يكمن في خلل وظيفي في إستقلاب حمض اليوريك الناتج النهائي لعملية تفكك البيورينات داخل الجسم. الإنتاج المفرط لهذا المكون يمكن أن يكون مرتبطا أو لا مع خلل في التخلص منه عبر الكلية، مما يؤدي إلى ترسبه على شكل بلورات أحادية الصوديوم للحمض اليوريك على مستوى المفاصل والتي تكون بدورها مسؤولة عن النوبة الحادة للنقرس.

في أغلب الحالات، تتميز نوبة النقرس بإصابة حادة على مستوى مفاصل المشط السلامي للأصبع الكبير للقدم خاصة بالليل. و في حالة عدم علاج ارتفاع نسبة اليوريك في الدم، فإن ترسبات هذا الأخير تنتهي بالتكدس في الأنسجة تحت الجلدية و المفاصل و في الكليتين، مما يسبب في إصابة المفاصل بالنقرس و تكون الحصى داخل و ما بين المفاصل.

يستند العلاج على التدابير غير الدوائية (اتباع نظام غذائي منخفض في البيورينات يرتبط باكتفاء الجسم من الماء، وفقدان الوزن) والتدابير الدوائية. يجب علينا أن نميز بين معالجة الأزمة الحادة التي تدعو الى استعمال الكولشيسين و / أو مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والعلاج الأساسي الخافض للحمض اليوريك في الدم.

يعتبر دور الصيدلي مهم في علاج و تتبع حالة المريض المصاب بداء النقرس. و بالفعل، فارتفاع حمض اليوريك في الدم غالبا ما يكون مصاحبا لاضطرابات أيضية أخرى مثل داء السكري، و السمنة، و اضطرابات في دهون الدم. و بالتالي فالحمية الغذائية الناقصة من حمض اليوريك إضافة إلى بعض العلاجات المساعدة، يمكن للصيدلي أن ينصح بها المريض أثناء مزاولته لعمله.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] **Pierre Lafforgue, Virginie Legré.** Maladies et Grands Syndromes, Arthropathies microcristallines, Module Pluridisciplinaire n° 13 Rhumatologie, Chirurgie Orthopédique, Chirurgie Infantile, Faculté de Médecine de Marseille DCEM 3, 2005
- [2] **Tony R.Merriman, Nicola Dalbeth.** Bases génétiques de l'hyperuricémie et de la goutte, Revue du rhumatisme monographies 77(2010)328–334 329.
- [3] **Pierre Valdiguié, Patrick Olive.** Arthropathies Microcristallines : la goutte, L'observatoire du mouvement, Lettre d'information, 2012
- [4] **Pascal Richette, Thomas Bardin.** Gout, Vol 375 January 23, 2010
- [5] **Thomas Bardin.** Épidémiologie de la goutte. Revue du Rhumatisme 74, 147–149, 2007
- [6] **J. Malghem and al.** Goutte d'hier et d'aujourd'hui, Feuillet de radiologie, 44, n° 2, 124-132, 2004.
- [7] **Sylvie Rozenberg,** La goutte médicamenteuse, Revue du Rhumatisme 74,150–152. 2007
- [8] **S.Makram.** Les diurétiques. Cours de pharmacologie. 2012-2013
- [9] https://www.vidal.fr/actualites/13510/specialites_a_base_de_colchicine_mise_en_garde_de_l_anism_suite_a_de_nouveaux_deces/
- [10] **Jean-Louis Schlienger.** Conséquences pathologiques de l'obésité. Dossier thématique. Presse Med; 39: 913–920, 2010
- [11] **Pascal Richette.** Obésité et goutte. Revue du rhumatisme. Société Française de Rhumatologie. 2014

[12] S. BERTHÉLÉMY. Un patient se plaignant d'une crise de goutte. Actualités pharmaceutiques 44, n° 532, janvier 2014

[13] Virginie Legré, Thao Pham, Pierre Lafforgue. Gouttes iatrogènes. Revue française 2002 69 : 397-401

[14] Thomas Bardin. L'hyperuricémie débute à 360 micromoles (60mg)/L. Éditorial /Revue du rhumatisme 82, 1-3, 2015

[15]

http://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/EncyclopedieAliments/Fiche.aspx?doc=cafe_nu

[16] **disorders Joël Damiano, Frédéric Lioté**, Le pied métabolique et endocrinien (hors pied diabétique) Revue du rhumatisme monographies (2014).

[17] **A. Dantu, C. Assie-Chauvier, H. Lévesque, I. Marie**. Des grosses mains. La Revue de médecine interne 34-583-585. (2013)

[18] **Hilde Habraken**. Fiche de transparence la prise en charge de la goutte. juin 2010

[19] **J. Taillandier, M. Alemanni, C. Trivalle, M. Harboun**. Prévalence de l'hyperuricémie chez la femme âgée. Revue du Rhumatisme 74 (2007) 1039-1208

[20] **Hang Korng**. De l'hyperuricémie à la goutte : physiopathologie. / Revue du Rhumatisme 78 (2011) S103-S108

[21] **Thomas Bardin**. Progrès en pathologie microcristalline. 52 Revue du Rhumatisme 74 (2007) 52-57

[22] Gérard Chalès. De l'hyperuricémie à la goutte : épidémiologie de la goutte. Revue du Rhumatisme 78 (2011) S109-S115

[23] **Puig JG, Torres RJ.** Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome. Orphanet J Rare Dis 2007;2:48 .

[24] **Alexander So, Nathalie Busso.** Actualités sur la goutte en 2012. Revue du Rhumatisme 79S (2012) A22-A26

[25] **J.-L. Wémeau.** Métabolisme de l'acide urique. Chapitre 51, Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition, First Edition (2014) 483-486.

[26] **G. CHALES, G. COIFFIER.** Mécanismes de régulation de l'uricémie pendant la crise de goutte et en dehors. Le dossier : Goutte réfractaire

[27] **Jean-Louis Schlienger.** L'histoire des tourments de la podagre (goutte). Médecine des maladies Métaboliques, Vol. 8 - N°2. Avril 2014

[28] **J.-L. Wémeau.** Syndrome métabolique. Chapitre 38, Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition, First Edition (2014) 407-410.

[29] **M.marty, S.la batide-alanore.** Rhumatologie .internat nouveau programme <https://books.google.co.ma/books?id=mOo8LGYeAUIC&pg=PA107&dq=m%C3%A9tabolisme+de+l%27acide+urique&hl=fr&sa=X&ved=0CDMQ6AEwBTgUahUKEwi8vt7AqIbJAhXMbRQKHWrFDmg#v=onepage&q=m%C3%A9tabolisme%20de%20l'acide%20urique&f=false>

[30] **Dr Catherine Masset.** L'acide urique, un ennemi à abattre ? Service de Néphrologie CHR Citadelle Liège. 2014

[31] **Pr Andre le Treut.** Métabolisme des purines. Module néphrologie, biochimie sémiologie, faculté de médecine de Rennes, département de biochimie et biologie moléculaire P.C.E.M.2 2009-2010

[32] **Mounir FERCHICHI.** Métabolisme des acides Nucléiques. Biochimie Métabolique. Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche Scientifique et de la Technologie Université Virtuelle de Tunis.

[33] Cours d'Inès Masmoudi. PCEM2 2009-2010.

[34] **Pr JC Deybach H Puy.** Métabolisme des bases puriques et pyrimidiques, hypo/Hyper uricémies. Hôpital universitaire paris nord val de sein

[35] **Borel jacques paul and al.** biochimie dynamique.1997

[36] **A.Raisonnier,** Métabolisme des bases puriques, Biochimie métabolique et Régulations Chap 3, DCEM3, Faculté de médecine PIERRE et MARIE CURIE : s.n., 2003-2004. 42-63.

[37] **christian Moussard.** Biochimie structurale et métabolique. Médecine, pharmacie, science. 2e édition

[38] [http://biochimej.univ_angers.fr/](http://biochimej.univ_angers.fr/Page2/COURS/Zsuite/3BiochMetab/9BasesNucleotides/1BasesNucleotides.htm) Page2/ COURS/ Zsuite/ 3BiochMetab/ 9BasesNucleotides/ 1BasesNucleotides.htm

[39] **Hong Zhao,wa Jarrod B. French,wa Ye Fangb and Stephen J. Benkovic.** The purinosome, a multi-protein complex involved in the de novo biosynthesis of purines in humans. The Royal Society of Chemistry 2013

[40] **Donald VOET and Judith G.Voet.** biochimie. 2ème edition . de boeck

[41] **X.Bossuyt- J.M.Boeynaems.** Repères en diagnostic de laboratoire. Louvain Garant 2001

[42] **ardatan.** Néphrologie. Internat Nouveau programme. https://books.google.com/books?id=WsAlAigovH4C&pg=PA218&dq=1%27%C3%A9limination+de+1%27acide+urique&hl=fr&sa=X&redir_esc=y#v=onepage&q=1%27%C3%A9limination%20de%20l'acide%20urique&f=false

[43] **Lyse Bordier and al.** Hypo-uricémie, un vieux sujet et de nouveaux concepts. La Presse Médicale. 2004

[44] Gérard Chales, Pascal Richette. **Obésité, hyperuricémie et goutte. 27 Jan 2016**

[45] **KUNTZ D., LIOTE F.** Goutte. Encyclopédie médico-chirurgicale 2003 : 17-270-A-10. Editions Scientifiques et médicales Elsevier.

[46] **georges hennen.** Biochimie humaine introduction à la médecine interne. DeBoeck université

[47] **Zhu Y, Pandya B J, Choi H K.** Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. Arthritis Rheum 2011; 63:3136–41.

[48] **Trifiro G, Morabito P, Cavagna L, et al.** Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005–2009: a nation wide population based study. Ann Rheum Dis 2013; 72:694–700.

[49] **Nicolas VALEIX Xavier GUILLOT.** Les différents types d'hyperuricémies. Actualités pharmaceutiques. Hyperuricémie et goutte : maladie et traitement. N° 524. mars 2013

[50] **serge perrot.** Rhumatologie. 4^{ème} édition. De Boeck

- [51] **Bertrand Doré.** Les lithiases rénales. Monographies en urologie. Springer Science & Business Media, 2004
- [52] **P. Cochat and al.** Lithiase urinaire de l'enfant. Journal de pédiatrie et de puériculture, 25, 255—268, 2012
- [53] **Esther Zoref-Shani and al.** Kelley-Seegmiller syndrome due to a unique variant of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase: reduced affinity for 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate manifested only at low, physiological substrate concentrations. Biochimica et Biophysica Acta 1500 197, 203, 2000
- [54] **Roseline Froissart and al.** Les glycogénoses. Biochimie métabolique et hérédité. Revue francophone des laboratoires. 2010 - N°425
- [55] P. Richette, T. Bardin. Epidémiologie de la goutte. La Lettre du Rhumatologue. N° 384 - septembre 2012
- [56] **G. Touati et al.** Anomalies héréditaires du métabolisme du galactose et du fructose. EMC-Pédiatrie 2 (2005) 151–161
- [57] **D. Chauveau and al.** Manifestations rénales des maladies héréditaires du métabolisme chez l'adulte. Flammarion médecine sciences, Actualités néphrologiques. 2004
- [58] **Pr Meyer.** Service de rhumatologie, CHU Bichat Cours DCEM3 – Goutte Physiopathologie, diagnostic, évolution, traitement. 2011
- [59] **Sapag Ana and al.** Déficit en hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase chez un patient avec une mutation MADRID II. Revue du rhumatisme 79 (2012) 570–572

- [60] **Torres RJ, Puig JG.** Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:48 .
- [61] **Berenice L. Santos and al.** Glycogen storage disease type I: clinical and laboratory profile, *Journal de Pediatria (Rio J)*; 90(6):572---579. 2014
- [62] **D. Chassard.** Intolérance héréditaire au fructose Fructose intolerance, Baker-Winegrad disease .Prise en charge des maladies rares en anesthésie et analgésie obstétricale © 2015
- [63] **Hassan Izzedine, Gilbert Deray.** Acide urique et fonction renale. *Revue du Rhumatisme*, 78, 2011, 134
- [64] **Jean-Christophe Létard and al.** Acide urique en excès et crise de « goutte » *Jean.* 8129 - 07/09 Bialec – Nancy
- [65] **A. Hummel.** Néphropathie hyperuricémique familiale juvénile. *Expertise Médicale Continue en néphrologie. Néphrologie & Thérapeutique* 8, 117–125. 2012
- [66] **Tristan Pascart.** La goutte : présentations cliniques et diagnostic. *Revue du Rhumatisme* 78 (2011) S116-S121
- [67] **Radouane Niamane,** La goutte saturnine. À propos d'une observation; *Éditions scientifiques et médicales*, 69: 409-11. 2002
- [68] **Cornec-Le Gall E, Le Meur Y.** Polykystose rénale autosomique dominante : le traitement est-il pour demain ? *Néphrol ther* (2014)
- [69] **Vassault A.** Urate, *Biologie clinique*.90-10-0950. 2007

[70] **Daniel Wendling And al.** Goutte rachidienne: cinq cas, dont deux révélateurs de la goutte. Revue du rhumatisme 81 (2014) 85–88

[71] **Laura B.E. Kienhorsta and al.** L'arthrite de la première métatarsophalangienne n'est pas toujours une goutte : étude d'une cohorte prospective chez des patients en soins primaires. Revue du rhumatisme (2014)

[72] **V. Pétrilli, F. Martinon .** L'inflammasome, les maladies auto-inflammatoires et la goutte Revue du Rhumatisme 74 (2007) 1240–1246

[73] **F. Lioté .** Physiopathologie et traitement de l'inflammation goutteuse. Revue du Rhumatisme 78 (2011) S122-S128

[74] **Robert G. Berger.** Chapitre 146 – Goutte. Médecine interne de Netter, (2011) 1125-1130.

[75] **VAUBOURDOLLE M.** Biochimie, hématologie 3ème édition 2007. Collection Le Moniteur internat. Editions Wolters Kluwer.

[76] **D. Daoussis and al.** L'ACTH comme traitement de première intention dans la goutte aiguë chez 181 patients hospitalisés. Revue du rhumatisme 80 (2013) 393–396

[77] **P. Gaudin and al.** Goutte : rôles du clinicien et du biologiste en 2013. Rev Mar Rhum 2013; 24: 26-31

[78] **Christopher Banse and al.** Rédaction Prévalence des traitements hypouricémiants chez des patients hospitalisés en rhumatologie et évaluation du respect des recommandations de l'ACR 2012_ Revue du rhumatisme 2014.

[79] **F. Lioté,** Traitement de la goutte. Revue du Rhumatisme 74 (2007) 160–167

[80] Nicolas VALEIX. Les hyperuricémies et la goutte, une prévalence en augmentation. Actualités pharmaceutiques n° 524 • mars 2013

[81] P. Richette. Les traitements hypo-uricémiants disponibles dans la goutte. Annales Pharmaceutiques Françaises (2012) 70, 133—138

[82] Thomas Le Gallou Guillaume Coiffier . La goutte : mise au point 2015 Seconde partie : traitement. MÉDECINE septembre 2015 298-303

[83] N. VALEIX ; X. GUILLOT. La goutte, une complication des hyperuricémies. Hyperuricémie et goutte : maladie et traitement

[84] A. Forster, A. Krebs. La goutte – ennuyeuse, mais traitable. Forum Med Suisse 2013; 13 (15):285–289

[85] N. VALEIX, X. GUILLOT. Hyperuricémie : les conseils à l’officine. Hyperuricémie et goutte : maladie et traitement. Actualités pharmaceutiques. n° 524 . mars 2013

[86] Sébastien Faure. Les antigoutteux. Fiche pharmacothérapeutique pratique. Actualités pharmaceutiques. n° 495. Avril 2010

[87] Leonardo Punzi, Francesca Oliviero. Diagnostic pratique des arthropathies microcristallines. Revue du Rhumatisme 74 (2007) 138–146

[88] Frédéric Liotéa, Christelle Nguyen. Goutte : critères de diagnostic, de classification et de qualité de vie. Revue du rhumatisme monographies 77 (2010) 144–147

[89] Elisabeth Niel, Jean-Michel Scherrmann. Actualité de la colchicine. Revue du Rhumatisme 73 (2006) 1338–1345

[90] **Dr Bruno Laviolle.** Pharmacologie de la Goutte. Université de Rennes 1. 2013

[91] pharmaDigest. Colchicine: posologie, effets indésirables et interactions. Pharma Suisse 2011

[92] **Nicolas VALEIX, Xavier GUILLOT.** Thérapeutiques antigoutteuse et hypo-uricémiante. Hyperuricémie et goutte : maladie et traitement. Actualités pharmaceutiques. n° 524. mars 2013

[93] **M.-L. Le Bellec and al.** Risque d'intoxication à la colchicine chez les personnes âgées et moyens de prévention : à propos de quatre observations. La Revue de médecine interne 30 (2009) 783–788

[94] **Mario Wilhelmy et Sarah Janecek.** La goutte qui fait déborder le vase! .Le Médecin du Québec, volume 47, numéro 10, octobre 2012

[95] **pr.S.Makram.** Les antiinflammatoires non stéroïdiens. Cours de pharmacologie. Année universitaire 2012-2013

[96] vidal recos. Goutte. 2011

[97] **Jacques Buxeraud.** Adenuric, hypouricémiant, inhibiteur de la synthèse d'acide urique. Actualités pharmaceutiques. n° 497. Juin 2010

[98] **Pascal Richette, Sébastien Ottaviani, Thomas Bardin.** Nouveaux traitements de la goutte. Arthropathies microcristallines. 40: 844–849. 2011

[99] **I. Fabreguet,** Les traitements hypo-uricémiants dans la goutte. Indications et cibles thérapeutiques.

[100] Khaled T, et al. Batna Les rhumatismes métaboliques. Brèves de l'EULAR 2014. COMPTE RENDU EULAR 2014. J Med Sci 2014; 1:S24-S26

[101] DR LINDA SITRUK. La goutte. Le généraliste. Vendredi 6 octobre 2006 | numéro 2384

[102] le moniteur des pharmaciens. La goutte. Cahier 2 du n° 2958 du 24 novembre 2012

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *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 ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis

Fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes

Confrères si je manquais à mes engagements.



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
وأحسب بالآخر العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد



جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة - الرباط

أطروحة رقم : 53

سنة : 2016

النقرس

ودور الصيدلي في تغطيته

أطروحة:

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

الآنسة : بشرى الصقالي

المزداة في 20 مارس 1990 بالناظور

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية : فرط حمض اليوريك في الدم، النقرس، الحويصلات، دور الصيدلي، كولشيسين، ألوبيرينول

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : ميمون زهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرفة

السيدة : سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيدة : منى نزيه

أستاذة في علم الدم

أعضاء

السيدة : سكيئة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيد : ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة