

Cette version online contient toutes les mises à jour disponibles au sujet de la prise en charge de la goutte, suivies par la Fiche de transparence de juin 2010.

Goutte

Date des recherches jusqu'au 15 mars 2015

Traitement médicamenteux

Une *Revue Cochrane*¹ a évalué l'efficacité et l'innocuité de l'**allopurinol** dans la prophylaxie des crises de goutte. Les auteurs ont inclus 11 RCT (n = 4.561) comparant l'allopurinol au placebo, au fébuxostat, à la benzbromarone, à la colchicine et au probénécide^a. Les doses d'allopurinol utilisées se situaient entre 100 mg et 600 mg. Un plus grand nombre de patients a atteint les valeurs-cibles pour l'acide urique avec l'allopurinol qu'avec le placebo, mais il n'est pas clair dans quelle mesure l'allopurinol provoque moins de crises de goutte. Le nombre d'effets indésirables ne diffère pas entre l'allopurinol et le placebo. Les études comparatives entre l'allopurinol et le fébuxostat, la benzbromarone ou le probénécide ne montrent pas de différence significative pour le nombre de crises de goutte.

- a) Synthèse méthodique avec inclusion de 11 RCT comparant l'allopurinol au placebo (2), au fébuxostat (4), à la benzbromarone (2), à la colchicine (1) et à diverses posologies de l'allopurinol (2). Les deux RCT qui comparaient l'allopurinol au placebo ne présentaient pas de différence pour le nombre de crises de goutte. Il n'est pas clair si l'allopurinol comparé au placebo réduit le nombre de crises. En effet, les patients étaient traités simultanément à l'aide d'AINS ou de colchicine dans les deux études. Il y avait par contre une différence significative du nombre de patients qui atteignait la valeur-cible de l'acide urique (< 6,0 mg/dl) (25/26 versus 0/25 ; RR 49,11 ; IC 95% : 3,15 à 765,58 et 102/263 vs. 1/127 ; RR 49,25 ; IC 95% : 6,95 à 349,02 ; pas de sommation des données). L'allopurinol n'est pas plus efficace que le fébuxostat pour diminuer le nombre de crises de goutte (RR 0,89 ; IC95% : 0,71 à 1,1). Un plus grand nombre de patients atteint les valeurs-cibles pour l'acide urique avec le fébuxostat (RR 0,56 ; IC95% : 0,48 à 0,65).

Une *Revue Cochrane*² a étudié l'efficacité et l'innocuité des **uricosuriques** dans la prophylaxie des crises de goutte. Les auteurs ont inclus 5 RCT, comparant la benzbromarone et le probénécide entre eux ou à l'allopurinol^a. La benzbromarone est équivalente à l'allopurinol pour atteindre des valeurs-cibles de l'acide urique. De même, il n'y avait pas de différence en fréquence des crises de goutte. La benzbromarone est plus efficace que le probénécide pour atteindre les valeurs-cibles de l'acide urique et provoque moins d'effets

indésirables. Le nombre de crises de goutte n'est pas différent. En Belgique, il n'existe plus aucune spécialité à base d'uricosurique. Le probénécide peut être prescrit en préparation magistrale.

- a) Synthèse méthodique avec inclusion de 5 RCT comparant la benzbromarone à l'allopurinol (2), la benzbromarone au probénécide (2) et l'allopurinol au probénécide (1). Les auteurs ont qualifié de faible le niveau de preuve de ces études, notamment en raison du nombre limité de patients dans les RCT (maximum 74). Il n'y a pas de différence entre l'allopurinol et la benzbromarone quant au nombre de patients qui atteint les valeurs-cibles pour l'acide urique (RR 1,27 ; IC95% : 0,90 à 1,79) ni quant au nombre de crises de goutte (RR 3,58 ; IC95% : 0,15 à 84,13). Par rapport au probénécide, la benzbromarone ne donne pas de différence quant au nombre de crises de goutte (RR 0,73 ; IC95% : 0,09 à 5,83), mais plus de patients atteignent les valeurs-cibles pour l'acide urique (< 6 mg/dl) (RR 1,43 ; IC95% : 1,02 à 2,00) et moins de patients arrêtent le traitement en raison d'effets indésirables (RR 0,15 ; IC95% : 0,03 à 0,79).

Une *Revue Cochrane*³ a comparé les **AINS** au placebo ou à un traitement actif dans la prise en charge d'une crise de goutte aiguë^a. Une RCT de petite taille, contrôlée par placebo (n = 30), montre une diminution significative de la douleur en faveur d'un AINS (ténoxicam). Quatre RCT (n = 974) ne montrent pas de différence entre les AINS non sélectifs et les AINS COX-2 sélectifs pour le soulagement de la douleur, le gonflement et le fonctionnement global. Deux RCT ayant comparé les AINS aux corticostéroïdes oraux, ne montrent pas de différence pour le soulagement de la douleur, le fonctionnement global et les effets indésirables.

- a) Synthèse méthodique avec inclusion de 23 RCT, avec un total de 2.200 patients. Dans une RCT, le ténoxicam était efficace chez plus de patients que le placebo pour le critère de jugement de 50% de réduction de la douleur après 24 heures (11/15 contre 4/15 ; RR 2,75 ; IC95% : 1,13 à 6,72) ainsi que pour le critère de l'articulation gonflée après 24 heures (RR 2,50 ; IC95% : 0,57 à 10,93). Les AINS non-sélectifs et les AINS COX-2-sélectifs sont aussi efficaces dans 4 RCT avec 974 patients sur les critères de jugement douleur, gonflement et amélioration globale. Par rapport aux AINS COX-2-sélectifs, les AINS non sélectifs provoquent plus d'effets indésirables (60% contre 38% ; RR 1,56 ; IC95% : 1,30 à 1,86), notamment plus d'effets indésirables gastro-intestinaux (RR 2,35 ; IC95% : 1,59 à 3,48). Deux RCT avec 210 patients ont comparé les AINS aux corticostéroïdes. Ils étaient aussi efficaces sur les critères de réduction de la douleur, du fonctionnement global et des effets indésirables. 13 RCT ont comparé entre eux les AINS non-sélectifs, mais les auteurs concluent que les preuves sont de qualité insuffisante pour permettre d'en tirer des conclusions.

Les auteurs d'une *Revue Cochrane*⁴ mise à jour concernant la **colchicine** dans la prise en charge d'une crise de goutte aiguë concluent que la colchicine à faible dose (1,8 mg par jour) tout comme à dose élevée (4,8 mg par jour) est plus efficace qu'un placebo pour soulager la douleur^a. Dans une étude, la faible

dose de colchicine est aussi efficace que la dose élevée mais elle entraîne moins d'effets indésirables (surtout gastro-intestinaux). La colchicine peut provoquer des effets indésirables sévères. En France, la colchicine a été soupçonnée de 14 décès sur une période de 17 mois.⁵ Dans 2 cas, le patient recevait également un macrolide (avec interaction probable au niveau du CYP3A4). Dans 6 cas de décès, une diarrhée sévère s'est déclarée. L'âge avancé et une insuffisance rénale chronique étaient les facteurs de risque les plus importants.

- a) Synthèse méthodique avec inclusion de 2 RCT comportant un total de 618 patients avec une crise de goutte aiguë. Une RCT a comparé contre placebo la colchicine 0,5 mg toutes les deux heures jusqu'à ce que le patient soit entièrement exempt de symptômes ou jusqu'à l'apparition d'effets indésirables ('dose élevée' ; sans mention de la dose totale). L'autre RCT a comparé 4,8 mg de colchicine sur 6 heures (dose élevée) à 1,8 mg sur 1 heure (dose faible) et à un placebo. La sommation des résultats des deux RCT montre qu'une dose élevée est plus efficace que le placebo pour le critère de jugement de réduction de la douleur de 50% ou plus (RR 2,16 ; IC 95% : 1,28 à 3,65). Une faible dose de colchicine est plus efficace que le placebo pour le critère de jugement de réduction de la douleur de 50% ou plus (RR 2,43 ; IC 95% : 1,05 à 5,64) et n'entraîne pas d'augmentation des effets indésirables. Cette étude montre qu'une faible dose est aussi efficace qu'une dose élevée. Par contre, une dose élevée crée plus d'effets indésirables (RR 3,00 ; IC 95% : 1,98 à 4,54).

La conclusion des auteurs d'une *Revue Cochrane*⁶ concernant les **inhibiteurs de l'interleukine 1** dans la prise en charge d'une crise de goutte aiguë est que le canakinumab, un anticorps monoclonal humanisé contre l'interleukine-1-bêta, pourrait donner de meilleurs résultats par rapport au triamcinolone par voie intramusculaire en ce qui concerne le soulagement de la douleur, mais au prix d'un plus grand nombre d'effets indésirables. Les principaux effets indésirables du canakinumab sont des infections, des réactions allergiques (dont l'angio-œdème) et des vertiges. Certains auteurs déconseillent le canakinumab en raison de son rapport bénéfice/risque défavorable.⁷ Contrairement à l'Agence européenne des médicaments (EMA), la Food and Drug Administration (FDA) américaine n'a pas approuvé le canakinumab pour le traitement de la goutte. Outre les effets indésirables, le coût élevé est également un inconvénient.

- a) Synthèse méthodique avec inclusion de 4 RCT, et un total de 654 patients avec une crise de goutte aiguë. 3 RCT ont comparé le canakinumab 150 mg en dose unique sous-cutanée à 40 mg de triamcinolone intramusculaire en dose unique. Pour les critères de jugement de soulagement de la douleur, de satisfaction du patient et de disparition du gonflement de l'articulation, le canakinumab obtient un score supérieur à celui de la triamcinolone. Après 72 heures, le canakinumab donne une différence de 10,6 mm sur l'échelle visuelle analogique par comparaison à la triamcinolone (25,1 mm contre 35,7 mm ; DM = -10,6 ; IC 95% : -15,2 à -5,9). Le risque d'effets indésirables (57% contre 51% ; RR 1,2 ; IC 95% : 1,1 à 1,4) et d'effets indésirables sévères (6% contre 3% ; RR 2,3 ; IC 95% : 1,0 à 5,2) était

plus élevé avec le canakinumab par comparaison à la triamcinolone. Quatre patients du groupe sous canakinumab ont développé une infection sévère.

Les auteurs d'une *Revue Cochrane*⁸ sur la prise en charge des tophus en cas de goutte chronique ont inclus une RCT contrôlée par placebo. La **péglicase**, une uricase recombinante administrée par voie intraveineuse et comparée au placebo, a conduit à la disparition des tophus chez un plus grand nombre de patients^a. Plus de patients du groupe péglicase ont interrompu le traitement, surtout en raison de réactions à la perfusion (urticatoire, dyspnée, hypotension...). La Revue Prescrire met en garde contre ces réactions perfusionnelles et souligne également le danger de réactions anaphylactiques et d'effets indésirables cardiaques⁹. La revue déconseille dès lors la péglicase en raison du rapport bénéfice/risque et du manque de données à long terme. La péglicase est enregistrée en Belgique depuis le 1^{er} janvier 2015, mais n'est pas commercialisée.

- a) Les auteurs ont systématiquement recherché des essais contrôlés étudiant les interventions tant médicamenteuses que chirurgicales dans la prise en charge de tophus dans la goutte chronique. Une seule RCT correspondait aux critères d'inclusion. Cette RCT a comparé la péglicase IV deux fois par semaine et le placebo. Après 6 mois, un ou plusieurs tophus d'un plus grand nombre de patients avaient disparu avec la péglicase IV deux fois par semaine par rapport au placebo (21/25 contre 2/27 ; RR 5,45 ; IC 95% : 1,38 à 21,54). De même, la péglicase administrée une fois par mois a fait disparaître plus de tophus que le placebo (11/52 contre 2/27 ; RR 2,86 ; IC 95% : 0,68 à 11,97). Par comparaison au groupe sous administration mensuelle, plus de tophus ont disparu dans le groupe sous traitement deux fois par mois (RR 1,91 ; IC 95% : 1,03 à 3,55). Par comparaison au placebo, plus de patients ont dû interrompre le traitement, tant dans le groupe mensuel que bihebdomadaire, surtout en raison de réactions perfusionnelles (15/85 contre 1/43 ; RR 7,59 ; IC 95% : 1,04 à 55,55).

Références :

1. Seth R, Kydd AS, Buchbinder R, et al. Allopurinol for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD006077. DOI: 10.1002/14651858.CD006077.pub3.
2. Kydd AS, Seth R, Buchbinder R, et al. Uricosuric medications for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD010457. DOI: 10.1002/14651858.CD010457.pub2.
3. van Durme CM, Wechalekar MD, Buchbinder R, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;9:CD010120. DOI: 10.1002/14651858.CD010120.pub2.
4. van Echteld I, Wechalekar MD, Schlesinger N, et al. Colchicine for acute gout (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2014;8:CD006190. DOI: DOI: 10.1002/14651858.CD006190.pub2.
5. Rédaction Prescrire. Colchicine : encore des morts. *Prescrire* 2014;34:266.
6. Sivera F, Wechalekar MD, Andres M, et al. Interleukin-1 inhibitors for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;9:CD009993. DOI: 10.1002/14651858.CD009993.pub2.
7. Rédaction Prescrire. Canakinumab et traitement des crises de goutte. *Prescrire* 2014;34:173-4.

8. Sriranganathan MK, Vinik O, Bombardier C, et al. Interventions for tophi in gout. Cochrane Database Syst Rev 2014;10:CD010069. DOI: 10.1002/14651858.CD010069.pub2.
9. Rédaction Prescrire. Péglicase: un hypo-uricémiant trop dangereux et trop peu évalué. Prescrire 2014;34:174-8.

Goutte

Date de publication jusqu'au 1^{er} mars 2014

Nouvelles données concernant le traitement des crises de goutte aiguës

Une *Cochrane Review* ayant étudié l'utilité des interventions sur le style de vie dans le traitement des patients atteints d'une crise de goutte aiguë, a trouvé une seule étude randomisée, de petite taille, concernant l'application de glace, avec un risque élevé de biais¹. Cette étude a déjà été abordée dans la Fiche de transparence.

Dans la Fiche de transparence, on mentionnait que seules des études de petite taille non randomisées, sans groupe témoin, ont démontré un effet positif des glucocorticoïdes par voie intra-articulaire ou orale. Une *Cochrane Review* concernant l'effet des glucocorticoïdes par voie intra-articulaire en cas de goutte aiguë n'a pas davantage trouvé d'études contrôlées randomisées².

Nouvelles données concernant la prophylaxie de la crise de goutte

Lors de l'instauration d'un traitement par allopurinol, on recommande en général de respecter un délai suffisant entre le début du traitement et la fin de la crise de goutte, afin de ne pas provoquer une nouvelle crise suite à la mobilisation des dépôts d'urate, et d'administrer concomitamment un AINS ou de la colchicine pendant au moins 1 mois³. Ceci a été vérifié dans une RCT contrôlée par placebo, menée en double aveugle auprès de 57 hommes atteints d'un accès de goutte aiguë^{a,4}. Un traitement par allopurinol à 300 mg/j débuté dans un stade précoce, a été comparé à un traitement par allopurinol retardé (après 10 jours seulement). Tous les patients ont pris en outre pendant 10 jours de l'indométacine (3x50mg/j) et une dose prophylactique de colchicine pendant 90 jours. Les résultats suggèrent que le rajout immédiat d'allopurinol à un traitement par indométacine et colchicine ne comporte pas plus de risques en termes de nouvelles crises de goutte après 30 jours, que lorsque l'allopurinol n'est débuté qu'après 10 jours^{4, 5}. Des études à plus grande échelle sont nécessaires pour le confirmer.

- a. La RCT incluait 57 hommes âgés en moyenne de 54 ans, ayant été recrutés dans un "Veteran's Affairs Medical Center" entre 1998 et 2009 en raison d'une crise de goutte aiguë sans présence de tophi. Les critères d'exclusion étaient entre autres une insuffisance rénale, des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, ou la prise d'un anticoagulant, de colchicine, d'un uricosurique ou d'un stéroïde. L'allopurinol à 300 mg/j débuté précocement a été comparé à un placebo sur une période de 10 jours. Tous les patients recevaient de l'indométacine (3x50 mg/j) du jour 1 au jour 10 et une dose prophylactique de colchicine (2x0,6 mg/j) du jour 1 au jour 90. Après la phase aiguë (jour 11 au jour 90), tous les patients recevaient de l'allopurinol en protocole ouvert. Les critères d'évaluation primaires étaient des douleurs dans

l'articulation touchée (évaluées sur une échelle visuelle analogue) et de nouvelles crises de goutte au niveau de n'importe quelle articulation durant le traitement aigu par allopurinol comparé au placebo. Le score de douleur moyen sur l'EVA diminuait dans les deux groupes du jour 2 au jour 10, la différence moyenne entre l'allopurinol et le placebo étant de -0,16 cm (IC à 95 % -0,50 à 0,83, p = 0,62). On a observé 2 récurrences dans le groupe traité par allopurinol et 3 dans le groupe placebo (p = 0,61), toutes dans une articulation différente. Outre les effets indésirables connus liés à la colchicine, on a observé une réaction d'hypersensibilité chez 1 patient après 30 jours dans le groupe placebo.

Les preuves concernant l'utilité des interventions sur le style de vie (perte de poids, sevrage tabagique, consommation de plus de café et de produits laitiers, de moins d'alcool et de viande, ...) en cas de goutte chronique proviennent essentiellement d'études observationnelles. Une *Cochrane Review* n'a trouvé qu'une seule RCT, ayant constaté que la poudre de lait écrémé enrichie de glycomacropéptide (GMP) ne s'avérait pas supérieure à la simple poudre de lait écrémé ou que la poudre de lactose, dans la diminution des crises de goutte ou l'amélioration du fonctionnement physique sur une période de 3 mois. Les douleurs avaient un peu plus diminué avec la poudre de lait enrichie, mais la différence absolue de 10 % (IC à 95 % 1% à 20%) sur une échelle de 10 points n'est probablement pas significative d'un point de vue clinique ⁶.

Nouvelles données concernant les effets indésirables

Dans *La Revue Prescrire*, on recommande de ne pas instaurer des antidiarrhéiques concomitamment à la prise de colchicine, parce que la diarrhée est un symptôme de la toxicité de la colchicine et que les antidiarrhéiques sont susceptibles de le masquer ⁷.

Une grande étude cas-témoins américaine menée auprès de plus de 180.000 patients confirme le risque de réactions cutanées sévères associé à la prise d'allopurinol⁸.

Dans la Fiche de transparence, on mentionnait déjà le risque de réactions cutanées sévères associé à l'usage de fébuxostat. Des données de pharmacovigilance européennes et internationales rapportent aujourd'hui également une vingtaine de cas d'atteinte hépatique liée au fébuxostat, dont huit avec issue fatale ⁹.

Références

1. Moi JH, Sriranganathan MK, Edwards CJ, et al. Lifestyle interventions for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD010519. DOI: 10.1002/14651858.CD010519.pub2.
2. Wechalekar MD, Vinik O, Schlesinger N, et al. Intra-articular glucocorticoids for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD009920. DOI: 10.1002/14651858.CD009920.pub2.

3. Taylor TH, Mecchella JN, Larson RJ, et al. Initiation of allopurinol at first medical contact for acute attacks of gout: a randomized clinical trial. *The American Journal of Medicine* 2012;125:1126-34 DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.05.025.
4. Boss GR. Allopurinol during acute gout attacks did not differ from delayed allopurinol for pain or recurrence. *ACP Journal Club* 2013, 16 April. Comment on: Taylor TH, Mecchella JN, Larson RJ, et al. Initiation of allopurinol at first medical contact for acute attacks of gout: a randomized clinical trial. *The American journal of medicine* 2012;125:1126-34, DOI: 10.7326/0003-4819-158-8-201304160-02006.
5. Henrard G. Simplifier l'initiation d'un traitement chronique par allopurinol dans la goutte? *Minerva* 2013;12:106-7. Comment on: Taylor TH, Mecchella JN, Larson RJ, et al. Initiation of allopurinol at first medical contact for acute attacks of gout: a randomized clinical trial. *The American journal of medicine* 2012;125:1126-34.
6. Moi JH, Sriranganathan MK, Edwards CJ, et al. Lifestyle interventions for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD010039. DOI: 10.1002/14651858.CD010039.pub2.
7. Prescrire R. Colchicine : surdoses de cytotoxique. *La Revue Prescrire* 2013;33:832.
8. Callen JP. Allopurinol - Severe Drug Reactions and Potential Death Are More Frequent Among Users than Nonusers *NEJM Journal Watch* 2013;65:578-84, May 10. Comment on: Kim SC et al. Severe cutaneous reactions requiring hospitalization in allopurinol initiators: A population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013 Apr; 65:578. (<http://dx.doi.org/10.1002/acr.21817>), DOI: 10.1002/acr.21817.
9. Prescrire R. Fébuxostat : insuffisances hépatiques. *La Revue Prescrire* 2013;33:667.

La prise en charge de la goutte

Juin 2010

Cette version online contient toutes les informations de la Fiche de transparence de janvier 2004 ainsi que toutes les informations provenant des mises à jour de janvier 2005 jusqu'en juin 2010 inclus.

Table des matières

Résumé et conclusions	2
1 Définition et épidémiologie.....	3
2 Evolution naturelle - Objectif du traitement	3
3 Critères d'évaluation pertinents du traitement	4
4 Traitement de la crise de goutte	5
5 Prophylaxie de la crise de goutte.....	8
6 La pseudo-goutte	12
7 Comparaison des prix	13
8 Effets indésirables, contre-indications et interactions	17
Références	18

Messages essentiels

- L'hyperuricémie asymptomatique ne doit pas être traitée.
- Peu d'essais cliniques ont été consacrés à la goutte; il n'y a que très peu d'études comparant entre eux les différents médicaments.
- Le traitement de la goutte consiste avant tout à lutter efficacement contre la douleur en cas de crise; la prévention des complications à long terme n'est importante que dans les formes chroniquement récidivantes.
- Les AINS sont probablement les médicaments ayant le meilleur rapport effet antalgique/effets indésirables; la colchicine et les corticostéroïdes sont des alternatives en cas de contre-indication ou d'intolérance aux AINS.
- En cas de crises récidivantes ou de complications, un traitement par l'allopurinol peut être utile (en cas d'intolérance: préparation magistrale à base de probénécide); un AINS, la colchicine ou un glucocorticoïde peut être administré simultanément en début de traitement. Les patients chez qui un tel traitement est indiqué de même que la durée de celui-ci font l'objet de discussions.

Les fiches de transparence peuvent être consultées sur le site web www.cbip.be

Résumé et conclusions

La goutte est un problème assez courant chez les hommes d'âge moyen.

Malgré la prévalence élevée de cette affection, force est de constater que les études cliniques contrôlées chez les malades souffrant de goutte sont peu nombreuses; la prise en charge repose dès lors sur des consensus et des habitudes locales.

La prise en charge de la goutte repose sur le traitement et sur la prévention des crises de goutte très douloureuses. La prévention des calculs rénaux, d'une atteinte articulaire ou la protection rénale à long terme sont importantes dans les formes chroniquement récidivantes.

Le traitement de l'hyperuricémie asymptomatique n'est pas utile, puisque la plupart des patients ne présenteront jamais des crises de goutte et aussi parce que l'hyperuricémie asymptomatique n'est pas considérée comme un facteur de risque cardio-vasculaire.

Crise de goutte

Lors d'une crise de goutte, il faut toujours envisager la possibilité d'une cause médicamenteuse; les diurétiques thiazidiques, les diurétiques de l'anse et l'acide acétylsalicylique à faibles doses sont des médicaments souvent utilisés qui peuvent provoquer une crise de goutte.

Les essais cliniques sur le traitement de la crise de goutte sont particulièrement peu nombreux. Il convient donc de mettre en balance pour chaque patient en particulier l'efficacité probable et les effets indésirables possibles. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens à doses élevées ont un effet rapide et sont à préférer, à moins que le risque d'effets indésirables graves ne soit trop élevé. Les différents AINS ne semblent pas différer entre eux en ce qui concerne leur efficacité.

La colchicine est moins utilisée parce qu'elle agit plus lentement et qu'elle provoque de la diarrhée en cas d'utilisation de doses élevées.

Les glucocorticoïdes sont une alternative surtout en cas de contre-indication aux AINS.

Les médicaments avec des propriétés uniquement analgésiques peuvent soulager la douleur, mais ils n'influencent pas l'évolution de la crise.

Des études comparant les options thérapeutiques différentes font défaut. Il est donc difficile de déterminer avec précision la place exacte des différents médicaments, la meilleure voie d'administration, la dose et la durée du traitement.

Approche prophylactique

L'efficacité des conseils diététiques tels le fait d'éviter les aliments riches en purines, ou l'augmentation de la consommation de liquides (2 à 3 litres par jour) n'a pas été suffisamment étudiée; ces mesures sont cependant généralement recommandées. Il est également conseillé de limiter la consommation d'alcool et de diminuer le poids corporel.

L'administration de médicaments à titre préventif est conseillée en cas de crises répétées malgré les mesures non médicamenteuses ou en cas de goutte compliquée.

Le traitement prophylactique de la goutte ne repose pas sur des preuves scientifiques rigoureuses. En Belgique, nous ne disposons que de l'allopurinol (un uricostatique), dont la dose est en général de 300 mg par jour. Lorsqu'un uricosurique s'avère nécessaire ou en cas d'intolérance à l'allopurinol, on peut utiliser une préparation magistrale à base de probénécide, avec augmentation progressive de la dose jusqu'à 2 fois 1 g par jour. La durée optimale du traitement prophylactique est controversée: toute la vie ou non. A l'initiation d'un traitement prophylactique, il existe un risque accru de crise de goutte aiguë. On considère que ceci peut être évité en respectant un intervalle suffisant avant d'initier la prophylaxie. Des anti-inflammatoires à faible dose peuvent aussi être administrés concomitamment: colchicine, un AINS ou un glucocorticoïde. En l'absence d'études, il n'est pas possible de préciser chez quels patients cela se justifie ni quel est le traitement de premier choix.

1. Définition et épidémiologie

La goutte

On donne le nom de goutte à un ensemble d'affections consécutives à la formation et au dépôt de cristaux d'acide urique. La goutte se manifeste en général comme une monoarthrite aiguë. Les dépôts de cristaux sous-cutanés (tophi), dans les voies urinaires (lithiase urique) ou dans les reins (néphropathie urique) sont moins fréquents. En cas de goutte aiguë, il s'agit d'une inflammation articulaire d'installation aiguë et très douloureuse. La localisation la plus typique est l'articulation métatarsophalangienne du gros orteil. Dans les autres cas, la goutte peut se manifester comme une mono- ou une oligoarthrite localisée à des endroits moins typiques: métatarse, cheville, genou, poignet et main⁶.

La prévalence de la goutte est de 5 à 28 pour 1.000 hommes et de 1 à 6 pour 1.000 femmes. L'incidence chez les hommes est estimée à 1 à 3 pour 1.000 par an et chez les femmes à 0,2 pour 1.000 par an⁸. L'incidence augmente avec l'âge. En général, les premières crises de goutte apparaissent chez l'homme entre 40 et 50 ans, et chez la femme dans la plupart des cas après la ménopause^{2a,7}.

Chez 80 à 90% des patients souffrant de goutte, une hyposécrétion d'acide urique est la cause de la goutte, tandis que chez les autres la cause est une hypersécrétion^{6,12}. La sécrétion est diminuée lorsqu'elle est inférieure à 1 g d'acide urique par 24 h; on parle de surproduction lorsqu'elle dépasse 1 g⁶.

Les facteurs de risque mentionnés classiquement pouvant développer la goutte sont une anamnèse familiale positive, une consommation chronique d'alcool, l'obésité, l'hypertension, l'utilisation de diurétiques et une insuffisance rénale^{6,13,23}. Des études prospectives renforcent les conseils traditionnels de prévention de la goutte, **à savoir éviter une nourriture riche en purines et l'alcool**^{21,22}. Un apport élevé en fructose (boissons fraîches, jus de fruit, fruits) pourrait également constituer un facteur de risque³³. On fait cependant quelques observations d'ordre méthodologique à propos des études épidémiologiques concernant le rôle de certaines habitudes alimentaires et en matière de boisson dans l'apparition de la goutte. Celles-ci se sont penchées sur une seule cohorte de professionnels de la santé masculins, qui ne correspond pas à la population générale ni à la population des médecins généralistes⁴³.

Selon les études, l'incidence de la goutte chez les patients atteints d'hyperuricémie traités par des diurétiques est évaluée à 1 à 5%^{4b}. Le risque est élevé surtout chez les patients traités par des diurétiques et ayant aussi d'autres facteurs de risque tels une insuffisance rénale, des antécédents personnels ou familiaux de goutte, une surcharge pondérale et une consommation régulière d'alcool^{4b}. Tous les médicaments qui élèvent significativement l'uricémie peuvent provoquer une crise de goutte, même chez les patients n'ayant encore jamais présenté de crise de goutte: acide acétylsalicylique à faibles doses, diurétiques thiazidiques, diurétiques de l'anse, cyclosporine, éthambutol, pyrazinamide, acide nicotinique, tacrolimus et cytotoxiques^{4b,8}. Dans ce cas, il s'agit parfois d'une 'goutte secondaire'.

Hyperuricémie asymptomatique

On parle d'hyperuricémie asymptomatique en cas d'uricémie élevée et d'absence de goutte⁷. Un taux d'acide urique supérieur à 70 mg/l est considéré comme élevé^{6,8}.

L'hyperuricémie asymptomatique apparaît chez 20% des hommes et 3% des femmes⁶.

2. Evolution naturelle – Objectif du traitement

La goutte

La survenue d'une crise de goutte est relativement brutale et celle-ci se caractérise par une douleur plus ou moins vive, de la chaleur, de la rougeur, un gonflement et une limitation de la mobilité au niveau d'une ou plusieurs articulations⁶. Environ 90% des premières crises sont mono-articulaires⁷. En général, l'affection guérit en une à trois semaines⁵. La phase asymptomatique qui fait suite à la crise est appelée période intercritique⁷. La durée des intervalles sans symptôme est très variable. La plupart des patients rechutent tôt ou tard: 66% dans l'année, 75% dans les deux ans et 93% dans les 10 ans^{6,7}.

La fréquence des crises augmente habituellement avec le temps⁷.

Après une période d'environ 10 ans, des tophi peuvent apparaître chez certains patients au niveau des tendons et des bourses¹⁸. L'apparition de tophi dans les 10 ans suivant la première crise de goutte est rare⁸. L'intensité de la formation de tophi est associée à la durée et la gravité de l'hyperuricémie⁷. L'incidence des calculs rénaux chez les patients goutteux est évaluée à 1% par an⁸. L'atteinte du parenchyme rénal par dépôts d'acide urique est une complication classique en cas de goutte chronique non traitée^{4a}.

Le but du *traitement d'une crise de goutte* est symptomatique: diminution de l'intensité et de la durée de la douleur et diminution de l'inflammation.

L'objectif du *traitement prophylactique* après une crise de goutte est:

- diminution du risque de nouvelles crises
- diminution du risque de développer des complications à long terme, notamment calculs rénaux, néphropathie, atteinte articulaire (ostéo-arthrose secondaire) et tophi⁸.

Hyperuricémie asymptomatique

L'hyperuricémie asymptomatique (acide urique > 7 mg/dl) peut être provoquée par des origines très variables (génétique ou acquise, métabolique ou rénale). Elle ne présente aucun effet néfaste aussi longtemps qu'aucune crise de goutte n'apparaît. Bien que le risque de crise de goutte augmente proportionnellement à la gravité et la durée de l'hyperuricémie, la plupart des patients atteints d'une hyperuricémie asymptomatique ne présenteront aucun problème tout au long de leur vie^{4a,6,12}. Dans une étude de cohorte ayant inclus 2.046 hommes en bonne santé, l'incidence annuelle de la goutte a été estimée à 0,01% dans le cas d'acide urique inférieur à 7 mg/dl, 0,5% pour une valeur située entre 7 et 8,9 mg/dl, et 5% pour une valeur égale ou supérieure à 9 mg/dl^{4a}. La relation entre l'hyperuricémie asymptomatique et l'apparition d'une lithiase rénale est faible: 1 cas pour 295 années-patients. Le risque est donc 3 fois plus élevé que chez les patients avec une uricémie normale^{4a}.

Il n'est pas prouvé qu'une hyperuricémie chronique puisse se compliquer de néphropathie parenchymateuse avant d'avoir donné lieu à des crises de goutte^{4a}.

Dans une étude de cohorte ayant inclus environ 2.000 hommes, aucun lien entre l'hyperuricémie asymptomatique et la survenue d'une insuffisance rénale n'a été retrouvé (même supérieure à 9 mg /dl)^{4a}.

La question de savoir s'il existe un lien causal entre l'hyperuricémie et la survenue des maladies cardio-vasculaires fait l'objet de controverses^{4a,6}. Dans l'étude "Framingham", l'hyperuricémie n'apparaît pas comme un facteur de risque cardio-vasculaire si l'on tient compte d'autres facteurs de risque (âge, tension artérielle systolique, poids, tabagisme et taux de cholestérol)^{4a}. Dans une étude finlandaise, la mortalité cardio-vasculaire survenait plus fréquemment chez les personnes présentant une hyperuricémie²⁴. Un suivi à long terme de participants à l'étude MRFIT a examiné le rapport entre la goutte, l'hyperuricémie et la morbidité et mortalité cardio-vasculaires. Il s'est avéré que l'hyperuricémie à elle seule n'est pas associée à un plus grand risque cardio-vasculaire, mais qu'elle l'est toutefois, de manière limitée, lorsqu'elle s'accompagne du diagnostic de la goutte³⁴. Un bénéfice cardio-vasculaire lors du traitement de l'hyperuricémie n'a en tout cas pas été prouvé.

Il n'a pas été prouvé que la goutte représente un facteur de risque cardio-vasculaire en soi. L'affection peut toutefois être un signal d'alarme, invitant à réévaluer le risque cardio-vasculaire d'un patient, la goutte survenant plus fréquemment chez des patients avec un profil cardio-vasculaire plus défavorable. Les résultats des études cherchant à déterminer si l'hyperuricémie constitue un facteur de risque de l'hypertension sont contradictoires¹². Le traitement de l'hyperuricémie asymptomatique n'est pas utile^{7,14,40}. Chez environ un tiers des patients présentant une crise de goutte aiguë, le taux d'acide urique dans le sérum est inférieur à 8 mg/dL⁴¹.

3. Critères d'évaluation pertinents du traitement

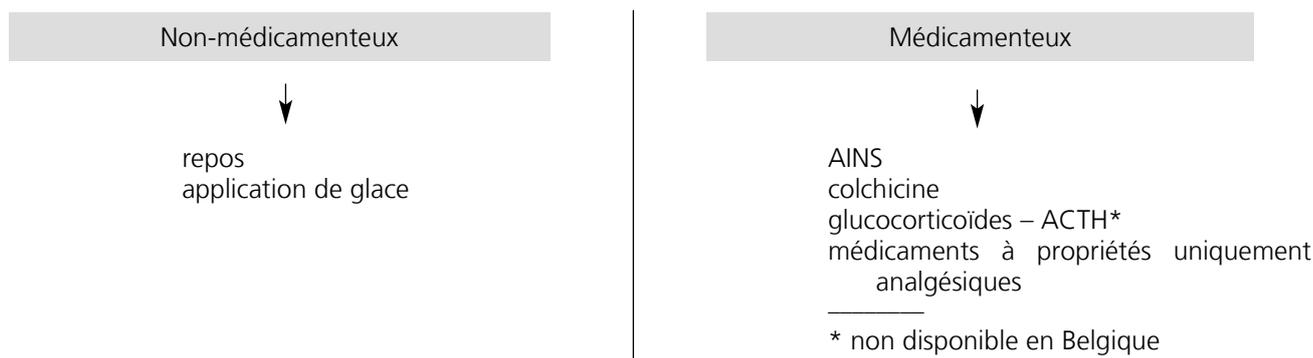
Les critères d'évaluation pertinents du *traitement de la crise de goutte aiguë* sont:

- la rapidité du début de la diminution de la douleur
- l'efficacité sur l'intensité de la douleur
- l'efficacité sur la durée totale de la douleur et des autres symptômes (chaleur, rougeur et gonflement des articulations atteintes)

Les critères d'évaluation pertinents du *traitement prophylactique* sont:

- la fréquence de nouvelles crises
- la fréquence de complications à long terme, notamment lithiase urique, arthropathies et tophi.

4. Traitement de la crise de goutte



4.1. Traitement non médicamenteux

Le repos est conseillé en cas de douleurs importantes. L'application de glace conjointement à un traitement médicamenteux peut atténuer davantage la douleur (étude randomisée portant sur 19 patients, 3 à 4 applications de glace par jour)^{2a,20}.

4.2. Traitement médicamenteux

De manière générale, les traitements de la crise de goutte ne reposent pas sur des données scientifiques rigoureuses. Lors du choix du traitement, il convient de tenir compte lors de chaque crise et pour chaque patient en particulier non seulement de l'efficacité du médicament mais aussi de ses effets indésirables. Les AINS à doses élevées agissent rapidement et sont à préférer, sauf chez des patients à risque élevé d'effets indésirables graves. Les différents AINS ne semblent pas présenter de différence quant à leur efficacité. La colchicine est actuellement moins utilisée car elle agit plus lentement et provoque toujours de la diarrhée. Les glucocorticoïdes sont une alternative possible, surtout en cas de contre-indication aux AINS. Les médicaments possédant des propriétés uniquement analgésiques peuvent atténuer la douleur, mais ils n'influencent pas le déroulement de la crise.

◇ MÉDICAMENTS VERSUS PLACEBO OU GROUPE CONTRÔLE HISTORIQUE

AINS

Les AINS constituent le premier choix en cas de crise de goutte, à moins qu'ils ne soient contre-indiqués^{2a,6,7,8,14,15}. Dans la littérature, l'effet sur la diminution de la douleur est généralement admis⁶.

Il n'existe qu'une étude randomisée concernant un petit nombre de patients. Après un jour de prise d'AINS, 67% des patients montrent au moins 50% de réduction de la douleur versus seulement 26% avec le placebo ($p < 0,05$) (30 patients, 40 mg de ténoxycam versus placebo). Après 4 jours, 47% des patients dans le groupe AINS sont bien à très bien versus 26% dans le groupe placebo (valeur p non donnée)¹.

Des essais non randomisés donnent également une idée de l'impact du traitement. Sans traitement médicamenteux, une amélioration apparaît à peine après 5 jours⁵. Dans le cas d'un traitement par un AINS, la douleur après 24 heures est améliorée de façon considérable (2 études; ibuprofène à 2400 mg par jour ou diclofénac à 150 mg par jour)⁶. Les avis sont partagés en ce qui concerne la posologie optimale. Selon la plupart des auteurs, il est conseillé d'utiliser au début de la crise la posologie maximale autorisée^{6,7,16}. La dose est ensuite diminuée progressivement en fonction de l'intensité de la douleur⁵ ou maintenue jusqu'à 24 h au moins après résolution complète de la crise, pour être ensuite réduite après 2 à 3 jours⁷. D'autres proposent les doses plus faibles, car les bénéfices d'une dose maximale ne contrebalanceraient pas le risque accru d'effets indésirables⁸. L'acide acétylsalicylique perturbe la sécrétion d'acide urique. Il est donc contre-indiqué en cas de goutte⁶. Il semble utile d'interrompre un traitement chronique par acide acétylsalicylique en cas d'une crise de goutte, bien que l'efficacité de cette recommandation n'ait pas été étudiée.

Colchicine

La colchicine peut être utile dans le traitement de la crise de goutte surtout lorsqu'un AINS est contre-indiqué, par ex. en cas d'insuffisance cardiaque ou éventuellement en cas de traitement par la warfarine⁶. La colchicine diminue l'inflammation mais ne possède pas d'effet antalgique immédiat^{2a}. Les données scientifiques sur la colchicine dans la goutte sont limitées³.

Une dose initiale de 1 mg est généralement conseillée, suivie d'une dose de 0,5 mg toutes les 2 à 3 heures^{6,8}. Le traitement doit être arrêté si les symptômes ne sont pas améliorés après 2 à 3 jours⁶, ou lorsque la dose totale journalière de 6 mg est atteinte⁸. Dans une étude contrôlée par placebo ayant inclus 43 patients, deux sur trois patients ont présenté une diminution de la douleur de minimum 50% après 24 heures après l'administration de colchicine (1 mg au début et puis 0,5 mg toutes les 2 heures jusqu'à guérison complète ou apparition d'effets indésirables)^{2a,6}. Dans le groupe sous placebo, une amélioration a été observée chez un patient sur trois⁶. La différence par rapport au placebo n'était significative qu'après 18 heures seulement. Chez la plupart des patients sous colchicine, la diarrhée apparaissait avant la réduction de la douleur¹⁹.

Bien que la colchicine soit utilisée depuis un certain temps, beaucoup de questions restent sans réponse, par exemple à propos de ses effets toxiques¹⁴. Une adaptation de la dose est nécessaire chez les personnes âgées et chez les patients atteints d'une affection hépatique ou rénale (clairance < 50 ml/min)^{2a,14,15}. Chez ces patients à risque, il est conseillé de ne pas administrer plus de 3 mg par crise^{4c}.

Plusieurs cliniciens ont rapporté de bons résultats avec des doses inférieures (maximum 0,5 mg trois fois par jour) aux doses classiquement conseillées²⁵. Ceci a été étudié dans une étude randomisée contrôlée par placebo menée chez des patients ayant des antécédents de goutte et qui ont eu au moins deux crises de goutte aiguës durant l'année précédente. De faibles doses de colchicine (dose initiale de 1,2 mg, augmentée de 0,6 mg après une heure, jusqu'à 1,8 mg) et des doses élevées de colchicine (dose initiale de 1,2 mg augmentée de 0,6 mg par heure, jusqu'à 4,8 mg) ont été comparées au placebo. Les deux schémas thérapeutiques se sont avérés plus efficaces que le placebo dans le soulagement de la douleur après 24 heures (resp. 38, 33 et 16% des patients), mais on a constaté davantage d'effets indésirables avec les doses élevées, principalement de la diarrhée. Il n'y avait pas de bras comparatif avec un AINS^{a-44-46}.

- a. Parmi les 575 adultes inclus, 185 patients ont eu une crise de goutte aiguë durant la période de l'étude. La crise était traitée par de la colchicine à faible dose, à dose élevée ou par un placebo, durant 72 heures ou jusqu'à la disparition des symptômes. Le nombre de patients dont les douleurs avaient diminué d'au moins 50% après 24 heures (sans usage de médicaments de secours) était de 37,8% avec la faible dose (p=0,0005 versus placebo), de 32,7% avec la dose élevée (p=0,034 versus placebo) et de 15,5% avec le placebo. Des médicaments de secours ont été pris dans les 24 heures par respectivement 31,1% (p=0,027), 34,6% (non significatif) et 50% des patients. La dose élevée était associée à davantage d'effets indésirables, principalement de la diarrhée (76,9% contre 23% avec la faible dose et 13,6% avec le placebo) et des vomissements (17,3% contre 0% avec la faible dose et le placebo).

Glucocorticoïdes

Bien que les données scientifiques sur l'usage des glucocorticostéroïdes dans la goutte soient limitées, il existe un consensus quant à leur efficacité dans cette indication⁶. Aucune étude n'a comparé l'efficacité d'un glucocorticoïde versus absence de médicament ou placebo.

Dans quelques études non randomisées chez un nombre de patients limité, un effet favorable a été observé avec des glucocorticoïdes administrés par voie intramusculaire (une injection de 7 mg de bétaméthasone ou de 60 mg de triamcinolone acétonide) ou par voie orale (dose de départ de 30 à 50 mg de prednisone diminuée ensuite progressivement en 7 à 10 jours)^{6,7}. Les limites majeures de ces études sont le nombre restreint de patients et l'absence d'un groupe de contrôle⁶. Dans toutes les études, les glucocorticoïdes n'ont été utilisés que chez les patients chez qui un AINS était contre-indiqué.

Il n'y a pas de preuve solide que l'efficacité des voies d'administration intra-articulaire, intramusculaire et orale soit différente⁶. L'administration orale nécessite des quantités plus importantes tandis qu'une injection intra-articulaire agit directement au niveau de l'articulation enflammée, de sorte que cette dernière voie d'administration est préférée dans certaines recommandations⁶. D'autre part, vu le risque potentiel de développer une arthrite septique, l'injection intra-articulaire ne se justifie pas selon d'autres sources^{2a}. Chez les patients atteints de crises polyarticulaires ou prolongées, l'administration orale de glucocorticoïdes est une possibilité⁷. En pratique, l'administration d'une faible dose pendant une courte durée est généralement acceptée (pour la prednisolone 15 mg par jour ou moins), bien que dans les études mentionnées ci-dessus, une dose plus élevée (prednisolone 30 à 50 mg par jour) avec diminution progressive pendant 10 jours ait été étudiée⁸.

Antalgiques à propriétés uniquement analgésiques

Aucune étude n'a examiné l'efficacité de ces analgésiques en cas de goutte¹³. Il est admis que les analgésiques diminuent la douleur mais qu'ils n'influencent pas l'évolution de la crise de goutte⁸.

◆ ETUDES COMPARATIVES ENTRE LES MÉDICAMENTS

AINS versus colchicine

Des études comparant les AINS et la colchicine font défaut^{2a}.

Les AINS entre-eux

Il n'est pas clairement démontré qu'un AINS soit préférable à un autre^{12,16}. Il ressort d'une analyse systématique des études randomisées (pour la plupart à petite échelle) comparant l'indométacine à d'autres AINS qu'aucune différence d'efficacité n'a été trouvée dans le traitement de la crise de goutte (9 études, 433 patients, indométacine entre 50 mg et 300 mg, les autres AINS étudiés et enregistrés en Belgique étaient le flurbiprofène, le kétoprofène, le kétolorac et le nimésulide)^{5a}.

L'indométacine est utilisée depuis des années dans le traitement de la crise de goutte^{4a}. Selon certains auteurs, elle devrait être réservée comme traitement de deuxième choix étant donné ses effets indésirables centraux importants tels céphalées et vertiges⁶.

Dans deux études randomisées en double aveugle, l'AINS cox2- sélectif étoricoxib (120 mg/j) a été comparé à l'indométacine (indométacine 3 fois) chez respectivement 150 et 189 patients pendant huit jours^{17,26}. L'efficacité des deux produits était comparable. Les patients ont mentionné autant d'effets indésirables avec l'étoricoxib qu'avec l'indométacine. Les effets indésirables attribués par le médecin aux médicaments étaient moins fréquents avec l'étoricoxib qu'avec l'indométacine. **L'étoricoxib** est enregistré en Belgique avec entre autres la goutte comme indication. D'autres études s'avèrent nécessaires pour évaluer le bénéfice des AINS cox-2 sélectifs en terme d'efficacité, d'innocuité gastro-intestinale et de coût dans le traitement de la goutte^{5d,16}. Les mêmes précautions que celles mentionnées pour les AINS non sélectifs restent d'application pour les AINS cox-2 sélectifs¹⁶.

AINS versus glucocorticoïdes / ACTH

Les corticostéroïdes par voie orale comme alternative aux AINS dans le traitement d'attaque de la crise de goutte, font à nouveau l'objet d'une attention particulière. Une revue Cochrane n'a trouvé début 2008 qu'une seule RCT de qualité satisfaisante qui a constaté, dans une population restreinte, un bénéfice statistiquement significatif mais dont l'impact clinique est limité, en faveur de la prednisolone par rapport à l'indométhacine en ce qui concerne le critère d'évaluation de réduction de la douleur³⁵. Les auteurs de cette RCT concluaient que l'efficacité des deux traitements était comparable. Le nombre d'effets indésirables était toutefois significativement moins élevé dans le groupe « prednisolone »^a.

Une autre RCT, non incluse dans la revue précitée, a comparé la prednisolone (35 mg 1 x/jour) au naproxène (500 mg 2 x/jour). Ici aussi, un effet comparable a été retrouvé dans les deux groupes. Cette étude n'a pas observé de différences en ce qui concerne les effets indésirables^b.

Sur base de cette dernière étude, l'utilisation de corticostéroïdes peut être considérée comme une alternative en cas de crise de goutte aiguë. L'administration de corticostéroïdes en cas d'arthrite septique non diagnostiquée peut toutefois avoir de graves conséquences.

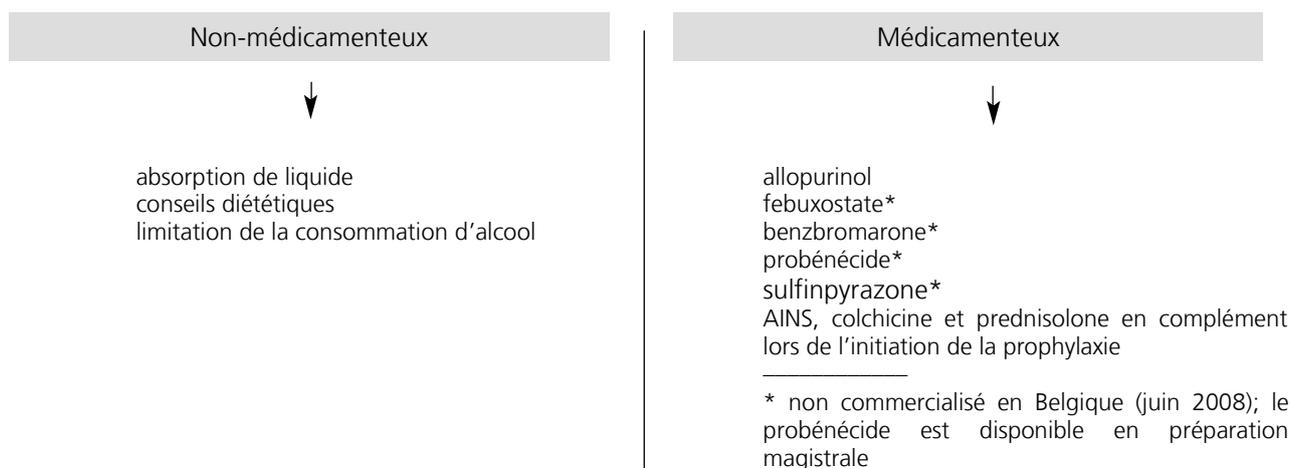
- a. Cette RCT en double aveugle (n=90) a comparé l'efficacité et le profil d'effets indésirables de la prednisolone à raison de 30 mg per os pendant 5 jours, à ceux du diclofénac à raison de 75 mg par voie IM lors de l'inclusion, suivi d'indométacine à raison de 50 mg 3 x/jour pendant 2 jours et d'indométacine à raison de 25 mg 3 x/jour pendant 3 jours chez les patients avec une suspicion d'arthrite de goutte aiguë. Les critères d'évaluation primaire étaient le score de douleur sur une échelle analogique visuelle (EAV) et l'apparition d'effets indésirables. La différence dans la réduction du score de douleur entre les deux groupes était statistiquement significative, mais l'impact clinique en était très limité (différence moyenne 1,2 mm/jour; IC à 95%: 0,4 à 2,0 mm/jour). Il y avait significativement plus d'effets indésirables dans le groupe « indométacine » (63%, dont 5 hémorragies gastro-intestinales) comparé au groupe « prednisolone » (27%, pas d'hémorragies gastro-intestinales). Des commentateurs attirent l'attention sur l'emploi de l'indométacine, qui a relativement plus d'effets indésirables que d'autres AINS, et estiment que ces constatations ne peuvent pas être extrapolées à l'ensemble des AINS. On remarquera en outre que la consommation totale de paracétamol sur 5 jours était significativement plus importante dans le groupe « prednisolone » (en moyenne 10,3 g de paracétamol dans le groupe « prednisolone », contre 6,4 g dans le groupe indométacine)³⁶.
- b. Cette RCT en double aveugle (n=118), réalisée auprès de patients atteints de goutte mono-articulaire avérée (présence de cristaux) a comparé l'efficacité et l'innocuité de la prednisolone 35 mg per os à celles du naproxène 500 mg 2 fois par jour pendant 5 jours. La différence dans la réduction du score de douleur sur une échelle analogique visuelle après 4 jours n'était pas significative. Il n'y avait pas de différence significative au niveau des effets indésirables entre les deux groupes, et aucun effet indésirable grave n'a été observé. Les personnes présentant le moindre risque d'effets indésirables avec les AINS étaient exclues. Selon les auteurs, ces patients exclus auraient toutefois pu être traités par des corticostéroïdes³⁷.

Les glucocorticoïdes entre-eux

Aucune étude comparant l'administration orale et d'autres voies d'administration, n'a été réalisée. L'administration par voie intra-articulaire n'a pas non plus été comparée à d'autres formes d'administration. L'efficacité d'une administration intramusculaire et celle d'une administration intraveineuse ont été comparées dans quelques études non-randomisées. Aucune différence d'efficacité entre ces voies d'administration n'a pu être démontrée⁶.

Il n'y a non plus de différence entre l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) et les glucocorticoïdes par voie intramusculaire⁷.

5. Prophylaxie de la crise de goutte



5.1. Prophylaxie non médicamenteuse

L'efficacité de conseils diététiques tels l'abstention d'aliments riches en purines, ou l'augmentation de la consommation de liquide (deux à trois litres par jour) n'a pas été étudiée suffisamment. En présence de plusieurs crises de goutte par an et chez les patients motivés, ces conseils peuvent être essayés. Il est également conseillé de limiter la consommation d'alcool et de diminuer le poids corporel.

Bien que cela soit souvent recommandé, l'effet d'une absorption supplémentaire de liquides n'a fait l'objet d'aucune étude. Une consommation liquidienne de 2 litres au moins par jour est conseillée^{4a,6}. On ne dispose pas de données scientifiques en ce qui concerne les mesures visant à favoriser la dissolution de l'acide urique dans l'urine telles l'usage de bicarbonate de soude ou la consommation d'eau gazeuse⁶.

Chez les personnes ayant une prédisposition à la goutte, la consommation d'aliments riches en purines (poisson, gibier, volaille, extraits de viande, rognons, ris) augmente le taux sérique d'acide urique. Une alimentation pauvre en purines réduit la concentration sérique d'acide urique d'une moyenne de 1 mg/dl^{6,14}. Les avis relatifs à l'utilité de la suppression des aliments riches en purines sont partagés^{2a,14}. Dans certains cas, les mesures diététiques seraient suffisantes pour empêcher l'apparition de nouvelles crises⁶.

Puisque l'abus d'alcool peut accroître le risque de crise de goutte, il est conseillé d'en limiter la consommation^{6,8}. Un régime pauvre en hydrate de carbone diminuerait également l'uricémie (de 17% dans une étude randomisée)¹³.

D'après une étude prospective menée à grande échelle, une prise élevée de vitamine C peut diminuer le risque d'une première crise de goutte^a. L'étude ne permet pas de se prononcer sur l'utilité de la vitamine C dans la prévention des récurrences de la crise de goutte.

- L'étude a suivi pendant 20 ans 46.994 hommes sans antécédents de goutte. La prise de vitamine C était déterminée tous les quatre ans sur base de questionnaires concernant la fréquence alimentaire et de la prise de suppléments de vitamine. Durant la période de suivi, 1.317 nouveaux cas de goutte ont été constatés. Comparé aux hommes dont la prise de vitamine C était < 250 mg/j, le risque relatif de goutte était de 0,83 (IC à 95% 0,71 à 0,97) chez les hommes dont la prise quotidienne se situait entre 500 et 999 mg, et de 0,55 (IC à 95% 0,38 à 0,80) en cas de prise de 1500 mg/j ou plus⁴².

Il ressort d'études de cohorte que non seulement l'obésité est un facteur de risque, mais également qu'une perte de poids de 5 kg ou plus a un effet protecteur²³.

5.2. Prophylaxie médicamenteuse

Une prophylaxie médicamenteuse est proposée chez des patients présentant encore des crises de goutte récidivantes répétitives malgré la mise en pratique correcte des mesures non médicamenteuses ainsi que chez les patients qui présentent des tophi, une lithiase rénale récurrente ou une arthrite goutteuse chronique. Les données scientifiques sur l'efficacité d'une prophylaxie médicamenteuse sont insuffisantes.

Les indications des médicaments influençant l'uricémie à titre prophylactique sont les suivantes^{6,8}:

- crises répétées (généralement à partir de 3 crises de goutte dans 1 an) malgré les tentatives visant à réduire les facteurs de risque
- présence de tophi
- signes cliniques ou radiologiques d'arthrite goutteuse chronique
- lithiase rénale récurrente

A titre indicatif, on conseille habituellement un taux sérique d'acide urique inférieur à 60 mg/dl⁸. Cette valeur ne repose pas sur des études randomisées^{2b}. Dans une étude non randomisée dans laquelle un traitement par l'allopurinol a été instauré chez 57 hommes souffrant de goutte, 6 crises de goutte en moyenne ont été observées sur une période d'un an chez les 38 patients chez qui le taux d'acide urique était resté supérieur à 6 mg/dl. Chez 14 d'entre eux (37%), des tophi ont été trouvés. Les patients qui avaient réussi à maintenir leur taux d'acide urique en dessous de 6 mg/dl, ont eu en moyenne une crise pendant cette même période d'un an^{2b,5e}.

L'instauration d'un traitement médicamenteux qui peut influencer préventivement la production ou la sécrétion d'acide urique sérique, peut elle-même provoquer une crise de goutte. On considère que ceci peut être évité en respectant un intervalle suffisant avant d'initier la prophylaxie. On peut commencer par une faible dose et ajouter simultanément un anti-inflammatoire à titre préventif (voir p. 10)¹⁴. Si une crise de goutte apparaît au cours d'un traitement prophylactique, instauré depuis un certain temps, il est conseillé de ne pas interrompre ce traitement⁹.

Uricosostatiques

Il n'existe aucun essai contrôlé par placebo sur l'utilité des uricosostatiques disponibles en Belgique dans la prophylaxie médicamenteuse chez les patients atteints de goutte. Leur efficacité est généralement acceptée mais l'importance de leur effet n'est pas claire. L'allopurinol est le seul uricosstatique disponible en spécialité en Belgique.

L'allopurinol est le seul uricosstatique commercialisé comme spécialité en Belgique. Il est enregistré pour le traitement prophylactique de la goutte.

Il n'existe aucune étude comparant l'allopurinol à un placebo ou à un groupe de contrôle historique. En principe, une dose standard de 300 mg par jour est proposée. Pour réduire le risque de goutte aiguë, la dose doit être augmentée progressivement: dose de départ de 100 mg par jour atteignant 300 mg par jour sur une période de 4 semaines^{8,14}. L'instauration d'un traitement à faible dose et l'augmentation progressive de cette dose diminuent aussi le risque de formation de cristaux d'acide urique dans les urines¹⁴. Afin d'éviter l'apparition de calculs d'acide urique ou de xanthine, il est recommandé aux patients sous uricosuriques ou uricosostatiques d'absorber au moins 2 litres de liquides par jour^{2b}.

En fonction du taux d'acide urique obtenu, la dose peut être augmentée jusqu'à 600 mg ou même jusqu'à 900 mg ou diminuée jusqu'à 100 mg^{2b,8}. Une dose faible doit être maintenue chez les personnes âgées, avec un maximum de 100 à 300 mg par jour¹⁵. Le temps de demi-vie de l'allopurinol est de 1 à 3 heures et celui du métabolite efficace l'oxypurinol, de 24 heures en moyenne, de sorte qu'une seule dose journalière est suffisante. La demi-vie du métabolite est prolongée chez les patients atteints de troubles de la fonction rénale. La posologie doit donc être adaptée à la fonction rénale^{6,8}. Une dose de 600 mg est parfois nécessaire en cas d'obésité et de la présence de nombreux tophi⁹.

Des interactions significatives ont été décrites, e.a. avec les immunosuppresseurs (voir point 8).

Le *fébuxostate* est un nouveau type d'uricosstatique; il a été comparé à l'allopurinol dans une étude randomisée dans le traitement prophylactique de la goutte²⁷. Par rapport à l'allopurinol, la diminution bénéfique des taux d'acide urique par le fébuxostate ne se traduit pas par une diminution du nombre de crises van jicht ou de tophi. Le taux élevé d'abandons dans les études et la toxicité du fébuxostate par rapport à l'allopurinol, ainsi que l'incertitude quant à son innocuité à long terme, font qu'il est encore trop tôt pour recommander ce traitement²⁸. Le fébuxostate n'est pas enregistré en Belgique (01/06/10).

La pegloticase est une urate oxydase recombinante proposée dans le traitement de patients atteints d'une forme sévère de la goutte et chez lesquels l'allopurinol est contre-indiqué. La revue Cochrane n'a pas trouvé de RCT en double aveugle et contrôlés par placebo chez des patients souffrant de la goutte chronique⁴⁷.

Uricosuriques

Récemment, on pouvait encore donner aux patients chez qui l'allopurinol était contre-indiqué, la benzbromarone, un uricosurique. Cependant, la préparation contenant uniquement de la benzbromarone a été retirée du marché mondial en raison de son hépatotoxicité. La question se pose dès lors de savoir quel produit utiliser lorsque l'allopurinol est contre-indiqué. Une possibilité est la préparation magistrale de probénécide.

Les uricosuriques sont contre-indiqués chez les insuffisants rénaux, en cas d'antécédents de lithiase rénale, ainsi que chez les patients qui reçoivent une faible dose d'acide acétylsalicylique^{6,7}. Il est recommandé aux patients sous uricosuriques d'absorber au moins 2 litres de liquides par jour^{6,11}.

Auparavant, la benzbromarone, un uricosurique, était indiquée comme traitement de deuxième choix de la goutte, mais elle a été récemment retirée du marché au niveau mondial en raison de son hépatotoxicité.

En Belgique, il n'y a plus de spécialité à base d'uricosurique disponible à l'exception d'une association de benzbromarone et d'allopurinol. Au cours du mois de novembre 2007, la spécialité Comburic®, une association d'allopurinol et de benzbromarone, a été retirée du marché belge³². Il n'existe donc actuellement en Belgique plus aucune spécialité contenant un uricosurique. (01.06.10)

Il n'est pas évident de savoir ce qu'il faut utiliser chez des patients présentant de la goutte et une contre-indication ou une intolérance à l'allopurinol⁹. La benzbromarone augmente l'excrétion de l'oxipurinol, le métabolite actif de l'allopurinol. Cette interaction ne semble pas cliniquement pertinente, étant donné l'efficacité prouvée de l'association (benzbromarone + allopurinol) dans une étude clinique¹¹. Aux Etats-Unis, le probénécide est l'uricosurique de référence. En Belgique, le probénécide n'est disponible qu'en préparation magistrale. La dose initiale conseillée est de 2 fois 250 mg par jour. Celle-ci peut être augmentée après une semaine jus-qu'à 2 fois 500 mg par jour et ensuite (en cas d'efficacité insuffisante) par palier de 500 mg toutes les 4 semaines jusqu'à un maximum de 2 g par jour¹¹. Selon certains auteurs, la dose maximale est de 3 g par jour, mais un contrôle satisfaisant du taux d'acide urique est obtenu chez 85% des patients recevant une dose de 2 g par jour⁷. L'effet uricosurique diminue avec la régression de la fonction glomérulaire et le probénécide a peu d'effets chez les patients ayant une clairance de la créatinine de moins de 50 à 60 ml par minute¹⁴. Le probénécide est à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses (voir point 8).

La sulfapyrazone est un uricosurique utilisé à l'étranger, mais non disponible en Belgique. Le rasburicase est une urate oxydase recombinante catalysant la métabolisation de l'acide urique. Il a une place uniquement dans la prophylaxie de l'hyperuricémie aiguë lors de l'initiation de certaines chimiothérapies¹⁰.

Dans quelques études contrôlées, une baisse du taux d'acide urique a été constatée lors d'un traitement par losartan. Des essais cliniques chez des patients atteints de goutte font cependant défaut¹³, ce qui est également le cas pour le fénofibrate.

Uricosostatiques versus uricosuriques

L'effet préventif des uricosostatiques (allopurinol) n'a été comparé avec celui des uricosuriques (probénécide) que dans une étude (quasi-)randomisée. Il n'existe pas de différence de récurrences entre les deux molécules (37 patients; après 1,5 an de traitement par probénécide à 1 à 2 g par jour, 47% des patients récidivent versus 45% sous allopurinol 300 mg à 600 mg par jour)¹.

Le choix entre les uricosostatiques et les uricosuriques dépend en théorie de l'origine de l'hyperuricémie (hyposécrétion ou hypersécrétion). En pratique, un traitement par l'allopurinol (un uricosurique) sera instauré étant donné la facilité d'administration et l'efficacité sur l'hyperuricémie, quelle que soit l'origine¹³.

Administration continue ou intermittente?

Il y a des opposants et des partisans à la prophylaxie continue par des uricosostatiques ou des uricosuriques. Les partisans soulignent la possibilité de prévenir les complications de la goutte (tophi, atteinte articulaire et calculs rénaux)⁵. La constatation de lésions telles déformation articulaire et l'apparition de tophi relativement rares est considérée comme un indice indirect de l'efficacité de la prophylaxie médicamenteuse^{2b}. Une analyse rétrospective des nouveaux cas de goutte diagnostiqués dans la Mayo Clinic entre 1949 et 1972 a ainsi montré une diminution progressive de goutte avec tophi de 14% à 3%, tandis que le diagnostic de goutte reste aussi fréquent¹⁸.

Les opposants à la prophylaxie continue estiment que 75% des patients atteints de goutte sont traités de façon superflue durant toute leur vie, étant donné que sur une période de 20 ans, 25% des patients seulement ne recevant pas de traitement prophylactique sont confrontés à une atteinte articulaire. De plus, l'emploi prolongé d'uricosostatiques ou d'uricosuriques peut provoquer des effets indésirables graves⁶.

Il ressort de quelques petites études non contrôlées que chez certains patients une nouvelle crise de goutte ou des tophi apparaissent dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement d'entretien^{6,14,15}.

Une autre option est la prophylaxie intermittente. Un traitement deux mois par an visant à réduire l'acide urique est certainement insuffisant; le nombre de nouvelles crises est considérablement plus bas en cas de prophylaxie continue (1 RCT chez 50 patients, 2 à 4 années de traitement avec l'allopurinol 2 mois par an versus traitement continu)^{6,8,15}.

Ajout d'une prophylaxie antiinflammatoire à des uricosuriques/ uricostatiques

Lors de l'instauration d'un traitement visant à réduire l'acide urique, une faible dose de colchicine, d'un AINS ou d'un glucocorticoïde peut être administrée pour empêcher l'apparition d'une nouvelle crise de goutte. Il n'existe aucune étude comparative permettant de conclure quel est le médicament à préférer. La durée optimale de la prophylaxie antiinflammatoire n'est pas établie.

On plaide parfois en faveur de l'ajout systématique d'un antiinflammatoire à un traitement par uricosuriques ou uricostatiques⁸. D'autres proposent d'envisager l'ajout uniquement chez les patients avec des symptômes graves et étendus⁶. La durée optimale du traitement n'est pas établie. Les conseils sont très divergents: de 1 à 12 mois, ou poursuite du traitement jusqu'à normalisation du taux d'acide urique pendant 3 à 6 mois pour autant que le patient n'ait pas eu de crise de goutte pendant cette période^{6,8,14}.

- *AINS*

Les AINS constituent l'une des options lors de la décision d'adjonction d'un traitement antiinflammatoire à la prophylaxie^{6,7,8}. L'administration d'une dose plus faible que dans le traitement de la crise de goutte est généralement acceptée, mais on ne dispose pas d'études⁸. L'AINS est instauré simultanément avec l'uricosurique ou l'uricostatique.

Il n'existe aucune étude comparative entre les AINS et la colchicine comme traitement antiinflammatoire additif au traitement prophylactique. Une faible dose de colchicine entraîne probablement moins d'effets indésirables graves et est le traitement de choix selon certains auteurs^{6,8,13,14}, au moins chez les patients ayant une fonction rénale normale.

- *Colchicine*

L'administration prophylactique de colchicine en monothérapie est inutile étant donné qu'elle n'a aucune influence sur le dépôt d'acide urique ou sur les lésions tissulaires^{6,7,12}. Un traitement de longue durée par colchicine entraîne un plus grand risque d'effets indésirables graves.

Les études quant à l'intérêt de la colchicine à faible dose comme traitement antiinflammatoire additif à la prophylaxie sont rares. La seule étude randomisée (38 hommes, 6 mois de traitement) montre une réduction complémentaire du nombre de nouvelles crises de goutte lors de l'ajout de colchicine (3 fois 0,5 mg par jour) à l'uricosurique probénécide (500 mg par jour)^{5c}.

Dans une autre petite étude réalisée chez 43 patients, une incidence plus faible de crises de goutte a été observée lors de l'ajout de *colchicine* 2x 0,6 mg par jour à un traitement prophylactique par l'allopurinol²⁹. La colchicine a diminué la proportion de patients avec de nouvelles crises de goutte après 6 mois. La gravité des crises était aussi diminuée mais pas la durée. Un plus grand nombre de patients présentaient de la diarrhée sous colchicine.

La colchicine doit être débutée 2 semaines avant l'instauration des médicaments visant à corriger l'hyperuricémie. L'arrêt du traitement peut provoquer une récurrence de crise de goutte⁷.

- *Glucocorticoïdes*

Une faible dose de glucocorticoïde (prednisolone à 7.5 mg par jour) est proposée dans certaines directives comme traitement antiinflammatoire additif à la prophylaxie, lorsque les AINS et la colchicine sont contre-indiqués. L'efficacité de cette approche n'a pas été établie dans des études⁸.

Prophylaxie médicamenteuse en cas d'hyperuricémie asymptomatique

L'hyperuricémie asymptomatique ne doit pas être traitée (voir point 2). Un traitement à long terme avec des médicaments réduisant le taux d'acide urique est associé à un risque d'effets indésirables. La seule indication justifiée est le traitement de l'hyperuricémie consécutive à une chimiothérapie pour des pathologies hématologiques malignes⁸.

6. La pseudo-goutte

On parle de pseudo-goutte en cas de précipitation de cristaux de pyrophosphate de calcium dans l'articulation. La pseudo-goutte se manifeste comme une monoarthrite du genou, du poignet, du coude ou de l'épaule et est difficile à distinguer cliniquement de la goutte aiguë. Elle diffère de la goutte par les points suivants.

- la crise commence généralement au-delà de 65 ans et est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes
- la pseudo-goutte est moins aiguë; les douleurs sont moins vives mais peuvent être plus tenaces (jusqu'à environ 2 mois)
- les localisations de préférence de l'arthrite sont le genou (50%) ou les extrémités supérieures (poignet, coude, épaule) Le pronostic de la pseudo-goutte est bon, les patients pouvant rester longtemps sans symptôme, après le rétablissement.

Le traitement d'une crise aiguë de pseudo-goutte est le même que celui d'une crise de goutte aiguë⁶. Aucun médicament ne peut empêcher la précipitation de cristaux de pyrophosphate de calcium dans les articulations. Les conseils diététiques n'ont pas de sens dans le cas de la pseudo-goutte⁶.

		Naprosyne compr. Enteric Coated à 250 mg	
		Naproxen Sandoz, Naproxene EG compr. (séc.) à 500 mg	
		Naproflam, Naprosyne compr. à 500 mg	
oxaprozine	1200 mg	Duraprox compr. à 600 mg	
DERIVES INDOLIQUES			
proglumétacine	450 mg	Tolindol 60 caps. à 150 mg	
OXICAMS			
piroxicam	20 mg	Piroxicam Kela, Piroxicam Sandoz, Piroxitop, Apotex, Piroxicam Mylan, Docpiroxi, Piroxicam EG, Piroxicam EG, Piroxicam Teva, Polydene, Solicam, Piromed compr. à 20 mg	
		Feldene, Brexine compr. à 20 mg	
méloxicam	15 mg	Meloxicam-Ratiopharm, Meloxicam Teva, Meloxicam EG, Meloxicam Sandoz, Docmeloxi, Mobic compr. à 15 mg	
ténoxycam	20 mg	Tilcotil compr. (séc.) à 20 mg	

AINS COX-2-SELECTIFS

étoricoxib	120 mg	Arcoxia compr. à 120 mg	
------------	--------	----------------------------	--

COLCHICINE

colchicine	6 mg repartie sur quelques jours	Colchicine Opocalcium compr. (séc.) à 1 mg	
------------	-------------------------------------	---	--

GLUCOCORTICOIDES

bétaméthasone 1 ampoule injectable 7 mg/ 1 ml en une dose	Diprophos	amp. ser. i.m. – in situ 1x1 ml	
méthylprednisolone 32 mg 4 fois par jour pendant 2 jours	Medrol	compr. (séc.) à 128 mg	
prednisolone 35 mg	Préparation magistrale	gélules à 35 mg	
triamcinolonacetonide 60 mg (3/4 d'une ampoule injectable de 80 mg) en une dose	Kenacort A	amp. inj. i.m. – in situ 1 x 80 mg/2 ml	
	Albicort	amp. inj. i.m. – in situ 1x 80 mg/2 ml	

0 1 2 3 4

1. Dose quotidienne maximale telle que recommandée dans le Répertoire Commenté des Médicaments 2010.

2. Seuls les produits ayant un dosage adapté à la dose quotidienne recommandée sont repris.

3. Pour le calcul des prix, le plus grand conditionnement par spécialité a été sélectionné.

Pour les produits pour lesquels il existe plusieurs spécialités, la moyenne des spécialités dans la catégorie "bon marché" et la moyenne dans la catégorie "bon marché" est chaque fois donnée. La classification "spécialités dans la catégorie « bon marché »" et "spécialités dans la catégorie « bon marché »" repose sur les données du site Web www.cbip.be (situation au 1er juillet 2010). Pour plus d'informations sur les médicaments, voir le site Web www.cbip.be d'octobre 2005.

4. Source des prix: site Web CBIP (www.cbip.be: prix juillet 2010)

7. Comparaison des prix

Tableau 2. Comparaison des prix des médicaments pour le traitement prophylactique de la goutte

Produit / dose quotidienne ¹	Nom déposé ² / conditionnement / dosage	 Prix public pour 1 Ticket modérateur ordinaires ^{3,4}
allopurinol 300 mg	Allopurinol Sandoz, Alpuric, Docallopu, Allopurinol EG, Allopurinol-Ratiopharm, Zyloric compr. à 300 mg	
probénécide 2 g	Préparation magistrale max. 60 gél. gel. à 1 g	

1. Dose quotidienne maximale telle que recommandée dans le Répertoire Commenté des Médicaments 2010.

2. Seuls les produits ayant un dosage adapté à la dose quotidienne recommandée sont repris.

3. Pour le calcul des prix, le plus grand conditionnement par spécialité a été sélectionné.

Pour les produits pour lesquels il existe plusieurs spécialités, la moyenne des spécialités dans la catégorie "bon marché" et la moyenne de la catégorie "bon marché" est chaque fois donnée. La classification 'spécialités dans la catégorie « bon marché »' et 'spécialités qu'il n'y a pas de bon marché' repose sur les données du site Web www.cbip.be (situation au 1er juillet 2010). Pour plus d'informations sur les médicaments, voir le site Web www.cbip.be d'octobre 2005.

4. Source des prix: site Web CBIP (www.cbip.be: prix juillet 2010)

8. Effets indésirables, contre-indications et interactions

Dans chacune des trois options de traitement d'une crise de goutte aiguë (AINS, colchicine, glucocorticoïdes) des effets indésirables apparaissent. Aucune analyse comparative démontrant qu'une des options est plus sûre, n'est disponible.

Les AINS présentent des risques: la prudence s'impose surtout chez les personnes âgées et chez les patients ayant des antécédents d'ulcères. Les effets indésirables sur le rein sont également importants, certainement en cas d'emploi simultané de diurétiques.

D'après une revue de la littérature de l'agence européenne des médicaments (European Medicines Agency ou EMEA) concernant l'innocuité de l'AINS piroxicam, il s'est avéré que l'usage du piroxicam s'accompagne de plus d'effets indésirables gastro-intestinaux et de réactions cutanées sévères que d'autres AINS non sélectifs. En conséquence, l'EMA a publié la recommandation de ne plus utiliser le piroxicam dans le traitement de douleurs aiguës, donc de ne pas l'utiliser non plus en cas de goutte³⁰.

La diarrhée est un effet indésirable habituel de la colchicine. Les effets indésirables graves de la colchicine surviennent surtout en cas de diminution de la fonction rénale, qui impose donc de réduire les doses. Une insuffisance rénale sévère est une contre-indication à l'usage de la colchicine. Il y a également lieu de tenir compte des interactions possibles³⁹. En France, des saignements dus à des interactions entre le *fluindione* (un antagoniste de la vitamine K pas disponible en Belgique) et la *colchicine* ont été rapportés. A titre de précaution, il s'avère nécessaire de faire un suivi rigoureux de l'INR en cas d'association d'antagonistes de la vitamine K et de colchicine³¹. Il existe également des observations de cas souvent graves de pancytopenie avec la colchicine, surtout chez les personnes présentant une insuffisance hépatique ou rénale, en association à un autre médicament hématotoxique ou consécutive à une interaction médicamenteuse³⁸.

Dans le cadre de l'enregistrement de la colchicine aux Etats-Unis, la *Food and Drug Administration* américaine a mené une analyse sur les effets indésirables. On a constaté plusieurs cas d'intoxication à la colchicine (parfois avec issue fatale) en cas d'usage concomitant de colchicine à dose thérapeutique, d'inhibiteurs du CYP3A4 et d'inhibiteurs de la glycoprotéine P⁴⁸.

Une administration de courte durée de glucocorticoïdes est actuellement considérée comme relativement inoffensive. Chez un patient par ailleurs sain, l'euphorie et les troubles de l'équilibre glycémique sont des effets indésirables possibles.

Les effets indésirables possibles d'une administration prophylactique doivent être pris en considération en fonction du gain possible et doivent être discutés avec le patient. Les effets indésirables graves, allant même jusqu'au syndrome de Stevens-Johnson⁴⁹, et les contre-indications de l'allopurinol ne sont pas rares.

En cas d'administration de probénécide, un monitoring des effets indésirables possibles ainsi que des interactions, est nécessaire.

REFERENCES

1. Clinical Evidence. A compendium of the best available evidence for effective health care. BMJ Publishing Group. Issue 10,1238-46.
2. Arznei Telegramm
2.a. 2002;33:92-3; 2.b. 2002;33:100-5.
3. Geneesmiddelenbulletin 1999;33:36.
4. La Revue Prescrire
4.a. 1995;147:33-4; 4.b. 1996;163:457-8; 4.c. 2000;204:205.
5. Bandolier 2002.
5.a. Indomethacin and other NSAID for gout;
5.b. Allopurinol and benzbromarone compared;
5.c. Prophylactic colchicines for chronic gout;
5.d. Etoricoxib for gout;
5.e. How low has serum uric acid got to be? <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/booths/gout.html>
6. Gorter KJ, Tan G, Verstappen WHJM, Cirkel JW, Kolnaar BGM, Oosterberg E, Romeijnders ACM. NHG Standaard Jicht (juni 2001). <http://nhg.artsennet.nl/standaarden/M72/start.htm>
7. Harris MD, Siegel LB, Alloway JA. Gout and hyperuricemia. American Academy of Family Physicians, February 15,1999. <http://www.aafp.org/afp/990215ap/925.html>
8. Prodigy Clinical Recommendation. Gout. NHS, UK, April 2002. <http://www.prodigy.nhs.uk/clinicalGuidance/ReleasedGuidance/list.as>
9. Anonymus. La benzbromarone (DESURIC) ne sera bientôt plus disponible. Centre Belge d'information Pharmaco-thérapeutique. http://www.cbip.be/nieuws/index.cfm?welk=22&keyword=benzbr*&thisYear=2003
10. Repertoire Commenté des Médicaments 2003. Centre Belge d'information Pharmaco-thérapeutique.
11. Martindale. The Complete Drug Reference. Thirty-third edition. Pharmaceutical Press 2002.
12. Rott KT, Agudelo CA. Gout. JAMA 2003;289:2857.
13. Terkeltaub RA. Gout. N Engl J Med 2003;349:1647-55.
14. Emmerson BT. The management of gout. New Engl J Med 1996;334:445-51.
15. Sturrock RD. Gout. Easy to misdiagnose. BMJ 2000;320:132-3.
16. Fam AG. Treating acute gouty arthritis with selective cox 2 inhibitors. Preliminary evidence supports their relative efficacy and safety. BMJ 2002;325:980-1.
17. Schumacher HR, Boice JA, Daikh DI, Mukhopadhyay S, Malmstrom K, Ng J, Tate GA, Molina J. Randomised double blind trial of etoricoxib and indomethacin in treatment of acute gouty arthritis. BMJ 2002;324:1488-92.
18. O'Duffy, Hunder GG, Kelly PJ. Decreasing prevalence of tophaceous gout. Mayo Clin Proc 1975;50:227-8.
19. Ahern MJ, Reid C, Gordon TP, Mc Credie M, Brooks PM, Jones M. Does colchicine work? The results of the first controlled study in acute gout. Aust NZ J Med 1987;17:301-4.
20. Schlesinger N, Detry MA, Holland BK, Baker DG, Beutler AM, Rull M, Hoffman BI, Schumacher HR. Local ice therapy during bouts of acute gouty arthritis. J Rheumatol 2002;29:331-4.
21. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. Lancet 2004;263:1277-81.
22. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. N Engl J Med 2004;350:1093-103.
23. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study. Arch Intern Med 2005;165:742-8.
24. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyssönen K, Alfthan G, Lakka HM, Lakka T, Salonen JT. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men. Arch Intern Med 2004;164:1546-51.
25. Morris I, Varughese G, Mattingly P. Colchicine in acute gout. BMJ 2003;327:1275-6.
26. Rubin BR, Burton R, Navarra S, Antigua J, Londono J. Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout. Arthritis Rheum 2004;50:598-606.
27. Becker MA, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. N Engl J Med 2005;353:2450-61.
28. Moreland LW. Febuxostat – treatment for hyperuricemia and gout? N Engl J Med 2005;353:2505-7.
29. Underwood M. Gout. Clin Evid 2006;15:1561-9.
30. Anonymus. Bon à savoir. À propos de la récente "Lettre à l'attention des professionnels de la santé" concernant le piroxicam. Folia Farmacotherapeutica 21/09/2007 <http://www.cbip.be/nieuws/index.cfm?welk=234&keyword=piroxicam&thisYear=2007>
31. Anonymous. Colchicine+fluindione: risque hémorragique? La Revue Prescrire 2005;263:511.

32. Anonymous. Bon à savoir. Informations récentes novembre 2007. *Folia Pharmacotherapeutica* 8/11/2007. http://www.cbip.be/nieuws/index.cfm?welk=239&keyword=benzbr*&thisYear=2007
33. Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ* 2008; 336: 309-312. Met editoriaal: Underwood M. *BMJ* 2008; 336: 285-286.) Besproken in: Mueller PS. Fructose consumption and risk for gout. *Journal Watch General Medicine* February 26, 2008.
34. Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD et al. Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1104-10.
35. Janssens HJEM, Lucassen PLBJ, Van de Laar FA et al. Systemic corticosteroids for acute gout. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD005521. DOI: 10.1002/14651858.CD005521.pub2.
36. Man CY, Cheung IT, Cameron PA, Rainer TH. Comparison of oral prednisolone/paracetamol and oral indomethacin/paracetamol therapy in the treatment of acute goutlike arthritis: a double blind, randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med* 2007; 49 (5): 670-677. Besproken in: Boss GR. Prednisolone plus paracetamol was as effective as indomethacin plus paracetamol but had fewer adverse effects in gout-like arthritis. *EBM* 2007; 12: 175 en in Kerst AJFA. Corticosteroiden bij acute jicht. *Geneesmiddelenbulletin* 2007; 41: 119-120.
37. Janssens HJEM, Janssen M, van de Lisdonk EH et al. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double blind, randomised equivalence trial. *Lancet* 2008; 371: 1854-1860. Commentaar: Rainer TH, Graham CA. *Lancet* 2008; 371: 1816-1817. Besproken in: Anonymous. Corticosteroiden bij acute jichtaanval. *Folia Pharmacotherapeutica* 2008; 35: 98.
38. Anonymous. Colchicine: pancytopenies mortelles à doses thérapeutiques. *Rev Prescrire* 2007; 27: 829.
39. Anonymous. Colchicine: interactions graves. *Rev Prescrire* 2008; 28: 267-70.
40. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008;359:1811-21.
41. Brett AS. Uric Acid Levels during acute gout attacks. *Journal Watch General Medicine*. June 30, 2009. Comment on: Schlesinger N et al. Serum urate during acute gout. *J Rheumatol* 2009;36:1287.
42. Choi HK, Gao X, Curhan G. Vitamin C intake and the risk of gout in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2009;169:502-7.
43. Janssens HJEM, Lagra HAHM, Van Peet PG, et al. NHG-Standaard Artritis. *Huisarts en Wetenschap* 2009;52:439-54.
44. Kesselheim AS, Solomon DH. Incentives for drug development – The curious case of colchicine. *NEJM.org* April 14, 2010 (10.1056/NEJMp1003126).
45. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, et al. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: twenty-four hour outcome of the First multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum* 2010;62:1060-8.
46. Brett AS. Revisiting colchicine for acute gout. *Journal Watch General Medicine* April 16, 2010. Commentary on: Terkeltaub RA. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: twenty-four hour outcome of the First multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum* 2010;62:1060-8.
47. Anderson A, Singh JA. Pegloticase for chronic gout. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 3. Art. No.: CD008335. DOI: 10.1002/14651858.CD008335.pub2.
48. Anonymus. Colchicine-intoxicatie ten gevolge van interactie met CYP3A4-inhibitoren of inhibitoren van P-glycoproteïne. *Folia Pharmacotherapeutica* 2009;36:99.
49. Anonymus. Allopurinol: syndromes d'hypersensibilité et de Stevens-Johnson. *La Revue Prescrire* 2009;29:833.