

UNIVERSITÉ DE NANTES
UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

ANNÉE 2016

N°

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par
Emeline HERVÉ

Présentée et soutenue publiquement le 02 mai 2016

Le colchique et la goutte

Président : Mr François POUCHUS, Professeur de Cryptogamie et de Botanique

Membres du jury : Mme Claire SALLENAVE-NAMONT, Maître de Conférences de
Cryptogamie et de Botanique

Mr Hugo MÉAS, Pharmacien

Remerciements

A Monsieur François POUCHUS,

Pour me faire l'honneur de présider le jury de ma thèse, pour ses enseignements tout au long de ces six années d'études.

A Madame SALLENAVE-NAMONT,

Pour avoir accepté de diriger ce travail, pour sa disponibilité tout au long de l'élaboration de cette thèse et de ces années d'études, mais également pour ses conseils et ses enseignements.

A Monsieur Hugo MÉAS,

Pour avoir accepté de participer à mon jury. Mais surtout pour ses enseignements, ses conseils et son expérience apportés lors des cours et pendant les stages.

A Monsieur le Docteur Alain WIPF,

Pour m'avoir accordé du temps et eu la gentillesse de m'apporter les informations pour rédiger la partie sur l'homéopathie.

A toute l'équipe de la pharmacie JOYAU-MÉAS,

Pour votre accueil au sein de l'équipe pendant ces six mois de stage, pour votre gentillesse et toutes les connaissances que vous avez pu me transmettre. Un grand merci à vous : Valérie, Hugo, Réjane, Adeline et Sophie.

A mes parents, mes sœurs Noémie et Léonie et le reste de la famille,

Pour votre soutien et votre confiance que vous avez su m'apporter jusqu'à maintenant. Vous avez su me supporter et m'encourager pendant les moments les plus difficiles. Tout simplement merci.

Et enfin à vous les amis,

Pour le soutien et la motivation que l'on s'est apporté et les supers moments passés ensemble et les prochains à venir. Des petites mentions spéciales :

- à Solenn pour les cinq années de colocation, pour les bons moments (et je suis sûre qu'il y en aura d'autres), pour ta relecture attentive et surtout ton amitié ;
- à Camille, ma binôme, pour m'avoir si souvent aidée et éclairée ;
- à Emeline, pour ton soutien tout au long de ces années, et dernièrement pour ton aide informatique. Merci pour tout.
- à Clémence, dixit « Manouchette », pour ta relecture attentive malgré les nombreux kilomètres qui nous séparent.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	6
LISTE DES FIGURES.....	8
LISTE DES TABLEAUX	10
INTRODUCTION.....	11
I. HISTORIQUE.....	12
A. Étymologie	12
1. L'Ephémère	12
2. Le doigt d'Hermès	12
3. Surugen	13
4. Herbstzeitlose.....	13
5. Colchique.....	13
B. Classification.....	15
C. Goutte et colchicine	16
1. La goutte au cours du temps	16
2. Colchicine et autres traitements	19
II. DESCRIPTION BOTANIQUE.....	21
A. Classification.....	21
1. Les différentes unités systématiques	21
a) L'espèce et le genre	21
b) La famille	22
c) L'ordre.....	22
d) Les groupements supérieurs à l'ordre.....	22
2. Place du colchique dans la classification	23
a) La classification de Cronquist (1981).....	23
b) La classification phylogénétique ou APG II.....	23
B. Etude botanique du colchique	25
1. Caractéristiques des Liliales.....	25
2. Caractères végétatifs de <i>Colchicum autumnale</i>	26
a) Les organes souterrains	27
b) La tige et les feuilles	27
c) L'inflorescence	28
d) La fleur	28
e) Le fruit.....	30
C. Cycle de vie du colchique.....	30

D. Répartition géographique et milieu de culture	30
E. Quelques autres espèces	32
III. GOUTTE.....	34
A. Définition et épidémiologie	34
1. Définition.....	34
2. Epidémiologie.....	34
a) L'âge.....	35
b) Le sexe.....	36
c) L'ethnie	36
B. Physiopathologie.....	37
1. Métabolisme de l'acide urique	37
2. Les gouttes primitives	40
3. Les gouttes secondaires.....	42
a) L'insuffisance rénale chronique	42
b) Les médicaments	42
c) Le syndrome métabolique	43
d) Alcool	43
e) Alimentation	44
f) Autres étiologies	46
C. Evolution naturelle et complications	48
1. Histoire naturelle de la goutte	48
a) L'accès aigu.....	48
(1) Déclenchement de l'accès aigu	49
(2) Inflammasome et immunité innée.....	50
(3) Amplification de la réaction inflammatoire	51
(4) Résolution spontanée de l'inflammation aiguë	51
b) Inflammation inter-critique et chronique	52
c) Inflammation chronique et activation chondrocytaire	52
2. Complications chroniques.....	53
3. Impact sur la qualité de vie	54
D. Diagnostic.....	55
1. Clinique.....	55
2. Examens complémentaires.....	57
a) La biologie.....	57
b) Ponction de liquide synovial.....	58
c) L'imagerie	58
IV. COLCHICINE ET AUTRES TRAITEMENTS	60
A. Zoom sur la colchicine	60
1. Propriétés chimiques.....	60
2. Mécanisme d'action	61
3. Propriétés pharmacocinétiques	62
4. Effets indésirables	64
5. Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses	64
6. Surdosage.....	66

B. Recommandations	67
1. Mesures hygiéno-diététiques.....	67
2. Traitement de la crise.....	69
a) Colchicine.....	70
b) Anti-inflammatoires.....	70
(1) Les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens	70
(2) Les corticoïdes	72
c) Nouveaux traitements	74
3. Traitement de fond.....	76
a) Les inhibiteurs de la xanthine oxydase	77
(1) L'allopurinol	77
(2) Le fébuxostat	80
b) Les uricosuriques.....	81
c) Les uricolytiques	82
4. Place de l'homéopathie	83
a) Le traitement de l'accès goutteux	83
b) Le traitement de fond.....	83
 CONCLUSION.....	 85
 ANNEXE	 86
 LEXIQUE	 87
 BIBLIOGRAPHIE	 95

Liste des abréviations

°C : degré Celsius

aa : acide aminé

ABCG2 : *Adenosine triphosphate (ATP) – Binding Cassette transporter 2*

ACR : *American College of Rheumatology*

ACTH : Hormone AdrénoCorticoTrophine

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMP : Adénosine MonoPhosphate

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

Ap : après

APRT : Adénosine PhosphoRibosylTransférase

ARIS : *Atherosclerosis Risk in Community Study*

ASAT : ASpartate Amino Transférase

ATP : Adénosine TriPhosphate

Av : avant

CH : Centésimale Hahnemannienne

Cm : centimètre

COX : cyclo-oxygénase

DH : Décimale Hahnemannienne

Env. : environ

EULAR : *EUropean League Against Rheumatism*

G6PD : glucose-6-phosphate déshydrogénase

GLUT9 : *Glucose Transporter 9*

GMP : Guanosine MonoPhosphate

HGPRT : Hypoxanthine-Guanosine PyrophosphoRibosyl Transférase

HPLC : *High Performance Liquid Chromatography* (chromatographie en phase liquide de haute performance)

HTA : HyperTension Artérielle

IFN : Interféron

Ig : Immunoglobuline

IL- : InterLeukine

INNTI : Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

JC : Jésus-Christ

MAPK : *Mitogen-Associated Protein Kinases*

mL : millilitre

MTP : MétaTarsoPhalengienne

NFS : Numération-Formule Sanguine

NHANES : *National Health And Nutrition Examination Survey*

pH : potentiel Hydrogène

PLA2 : PhosphoLipase A2

PNN : PolyNucléaire Neutrophile

PRPP : PhosphoRibosyl-PyroPhosphate

ROS : radicaux libres dérivés de l'oxygène

TNF- α : *Tumor Necrosis Factor*

UMS : Urate MonoSodique

URAT1 : *Urate Anion Transporter 1*

USA : *United States of America*

vs : *versus*

XMP : Xanthosine MonoPhosphate

XO : xanthine oxydase

Liste des figures

Figure 1 : Carte du pays de Colchide (5)	14
Figure 2 : Portrait de Médée (6)	14
Figure 3 : Portrait de Carl von Linné (8).....	16
Figure 4 : Principale œuvre de Linné, <i>Systema naturae</i> (9).....	16
Figure 5 : Classification phylogénétique des angiospermes d'après Bessey (10)	15
Figure 6 : Représentation de la crise de goutte par James Gilray, 1799 (13).....	17
Figure 7 : Classification phylogénétique des Liliales (21).....	24
Figure 8 : Planche botanique de <i>Colchicum autumnale</i> (24)	26
Figure 9 : Schéma d'une coupe longitudinale d'un bulbe de <i>Colchicum autumnale</i> (25)	27
Figure 10 : Feuilles de colchique (26).....	28
Figure 11 : Feuilles de colchique autour du fruit (26).....	28
Figure 12 : Diagramme floral des Colchicacées (27).....	28
Figure 13 : Vue du dessus d'une fleur de colchique (28)	29
Figure 14 : Fleur de <i>Colchicum autumnale</i> (29)	29
Figure 15 : Etamines de <i>Colchicum autumnale</i> (28).....	29
Figure 16 : Tableaux rassemblant les optimums de culture de <i>Colchicum autumnale</i> (33)	31
Figure 17 : Fleur de <i>Colchicum longifolium</i> (35).....	32
Figure 18 : Fleur de <i>Colchicum alpinum</i> (36)	33
Figure 19 : Représentation de l'incidence de la goutte en fonction de l'uricémie (48)	35
Figure 20 : Représentation de l'évolution de la prévalence de la goutte en fonction des années et de l'âge chez les hommes aux USA (51)	35
Figure 21 : Représentation de la prévalence de la goutte en fonction de l'âge et du sexe des patients aux USA dans les années 1990 USA (51)	36
Figure 22 : Métabolisme de l'acide urique (54).....	38
Figure 23 : Mouvements de l'acide urique (55).....	39
Figure 24 : Régulation rénale de l'acide urique (53)	41
Figure 25 : Voies de synthèse de l'acide urique (53).....	44
Figure 26 : Schéma représentation l'implication de l'alimentation dans l'hyperuricémie	45
Figure 27 : Représentation schématisée de l'histoire naturelle de la goutte (62)	48
Figure 28 : Mécanismes de maturation de l'IL-1 β (65).....	50
Figure 29 : Schéma de représentation d'une crise de goutte, de l'initiation à la résolution (53)	52
Figure 30 : Goutte tophacée d'un patient souffrant de psoriasis (10).....	53
Figure 31 : Tophus du pavillon de l'oreille (70).....	54
Figure 32 : Schéma représentant une crise de goutte touchant l'articulation MTP (74)	56
Figure 33 : Crise de goutte touchant l'articulation MTP (75)	56
Figure 34 : Cristaux d'UMS vus en lumière polarisée issus de l'aspiration d'un tophus (39) ..	58
Figure 35 : Formule chimique des colchicinaïdes (81).....	61
Figure 36 : Représentation schématisée du métabolisme de la colchicine (84)	63
Figure 37 : Règles hygiéno-diététiques à favoriser (91)	68
Figure 38 : Liste des aliments riches en purines (91).....	68

Figure 39 : Action des AINS et corticoïdes sur l'inflammation (96)	71
Figure 40 : Schéma représentant l'action des différents inhibiteurs de l'IL-1 β (104)	75
Figure 41 : Lieu d'action des différents traitements hypo-uricémians (106)	77
Figure 42 : Formule de l'hypoxanthine (107).....	78
Figure 43 : Formule de l'allopurinol (108).....	78
Figure 44 : Schéma d'une étamine (111).....	89
Figure 45 : schéma d'un ovaire supère (111)	92
Figure 46 : schéma d'un ovule anatrope (112)	92
Figure 47 : schéma d'une placentation axile (111).....	93

Liste des tableaux

Tableau 1: Récapitulatif des deux principales classifications.....	24
Tableau 2 : Tableau résumant les causes de diminution de l'élimination d'acide urique	47
Tableau 3 : Tableau résumant les sources d'augmentation de la synthèse de l'acide urique....	47
Tableau 4 : Liste des molécules interagissant avec le CYP 3A4	65
Tableau 5 : Tableau des adaptations posologiques en cas d'insuffisance rénale.....	78

Introduction

Pour beaucoup d'entre nous, le colchique évoque la chanson « Colchiques dans les prés ». Mais avant tout, il s'agit d'une plante connue depuis l'Antiquité et dont l'usage a traversé les siècles. De cette plante, on y extrait un alcaloïde, la colchicine.

La goutte est, quant à lui, le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent dans les pays développés, malgré l'utilisation de traitements hypo-uricémiants. Sa prévalence et son incidence augmentent depuis quarante ans, liées au vieillissement de la population, aux changements d'habitudes alimentaires, ... Elle est liée à des dépôts d'acide urique, conséquence d'une hyperuricémie prolongée. Les facteurs de risques sont bien connus, de même que la maladie dans sa globalité. Cependant, sa prise en charge reste difficile avec une mauvaise adhésion des patients. Des médicaments relativement anciens et d'autres très récents, aussi bien pour le traitement de l'accès aigu que pour l'hyperuricémie, coexistent.

L'EULAR et l'ACR ont publié des recommandations sur la maladie goutteuse, qui ont été révisées en 2014 ; elles concernent aussi bien la prise en charge médicamenteuse que les règles hygiéno-diététiques, qui sont aussi importantes que les traitements.

Cette thèse a pour but de faire un lien entre le colchique et la maladie goutteuse grâce à la colchicine. Dans une première partie, nous allons retracer l'histoire de la classification botanique ainsi que celle de la goutte et de son traitement de toujours, la colchicine. Dans une seconde partie, nous étudierons le colchique du point de vue botanique, en s'attardant sur *Colchicum autumnale*, espèce majoritaire de la famille. Dans une troisième partie, nous verrons la maladie goutteuse, de sa physiopathologie à son diagnostic en passant par les facteurs de risque avant de terminer, dans une quatrième partie, par les différents traitements disponibles, en différenciant ceux de l'accès aigu et ceux du traitement de fond, tout en insistant sur les différentes recommandations en place.

I. Historique

A. Étymologie

Le colchique, au cours de son histoire a eu plusieurs appellations. Quelques termes reviennent comme « l'Ephémère », « Hermodactyl » ou « le doigt d'Hermès », « Surugen » ou encore « Herbstzeitlose », D'autres noms peuvent paraître plus étranges comme « la Taupe » pour les Grecs ou « naked lady » soit « la Dame en blanc » pour les Anglais. Cependant la notion de « *Colchicum* » a traversé les siècles. (1) (2)

1. L'Ephémère

Cette désignation date probablement de l'antiquité. Théophraste (371 av JC – 287 av JC), dans son œuvre « *History of Plants* » utilise le terme d'« Ephheromon » dans sa description. En effet, cela semble faire référence à son poison capable d'entraîner la mort, en un court intervalle, par suffocation. Cependant, il décrit la plante comme ressemblant à l'hellébore sans pour autant donner de détails botaniques. Nicandre de Colophon (II^{ème} siècle av JC), médecin et poète grec, dans « *Alexipharmaca* » qui évoque les poisons et leurs antidotes, fait référence à l'Ephémère uniquement comme poison. Les premières références de lien entre l'Ephémère et le colchique sont dans les traductions de l'œuvre de Dioscoride notamment par la sœur de l'empereur de l'Empire romain de l'Ouest, Anicius Olybrius au début du VI^{ème} siècle ap. JC dans *Julianae Aniciae Codex*. Cette description est accompagnée d'une illustration montrant une fleur avec des feuilles, ce qui ne semble pas correspondre à *Colchicum autumnale* mais une plante relativement proche comme un iris sauvage, ou encore un crocus. D'autres traductions s'en suivront. Ainsi au cours du temps, l'appellation d'Ephémère a pu être rapprochée au colchique alors qu'il s'agissait de plantes proches. Mais la notion de poison reste vraie dans toutes les descriptions. (1) (2)

2. Le doigt d'Hermès

Ce terme peut avoir diverses interprétations : cela peut rappeler la forme allongée qui surmonte la fleur ou l'image du doigt déformé par la maladie, voire même les risques encourus en cas d'absorption (effet purgatif).

Alexandre de Tralle (525 ap JC – 605 ap JC), médecin grec, accorde, dans son traité « *Therapeutica* », toute une partie (livre XII) sur la maladie goutteuse pour laquelle il recommande le doigt d'Hermès comme plante de choix. Cependant à aucun moment il ne mentionne le terme d'éphémère ou de *Colchicum*. Il y décrit également la plante et ses effets sur la douleur, mais également sur les troubles intestinaux. Plus tard, Paul d'Egine (625 ap JC

– 690 ap JC), également médecin grec, fait référence aux trois termes pour leur action sur les rhumatismes ou pour son action purgative. Au Moyen-Age, Gilbertus Anglicus, physicien anglais du XIII^{ème} siècle, dénomme la racine du doigt d'Hermès comme principe actif de ses formules appelées « *Pilulae Artheticae Salernitorum* » ou « *Pilulae Arabice* ». (1) (2)

3. Surugen

Ce terme est introduit par des écrivains arabes et a de nombreuses traductions possibles. John Mesue (928 – 1018) dans son œuvre « *De re medecina libri tres* », parle du doigt d'Hermès et de *Surguren* comme deux synonymes. Il est le premier à mentionner le fait que la racine doit être consommée sèche, depuis au moins six mois, car fraîche elle peut être extrêmement dangereuse.

Cependant, la similarité des termes (éphémère, doigt d'Hermès, Surugen, ... et colchique) est reconnue pour la première fois par Sérapion le Jeune, médecin arabe, à la fin du XII^{ème} siècle. (1) (2)

4. Herbstzeitlose

Au cours de la Renaissance, une nouvelle appellation apparaît, mentionnant le fait qu'il ne dépende pas d'une saison. Cela reste un nom vernaculaire mais est considéré peu à peu par les botaniques comme un synonyme des autres termes. (2)

5. Colchique

Colchicum fait référence au pays de Colchide, sur la rive orientale de la mer Noire. Cette région correspond au Caucase actuel et plus exactement à la région de Mingrélie en Géorgie. En effet, dans l'Antiquité, cette région est réputée comme un pays fréquenté par les sorcières et les empoisonneuses. Entre autres, elle a vu les amours tumultueuses de Jason venu conquérir la Toison d'Or et de Médée, la fille du roi de Colchide, Eétés. Cette dernière devient magicienne et prêtresse, comme sa tante Circé, si bien qu'elle utilise les effets de la plante pour se venger de ses rivales. (1) (3) (4) (2)

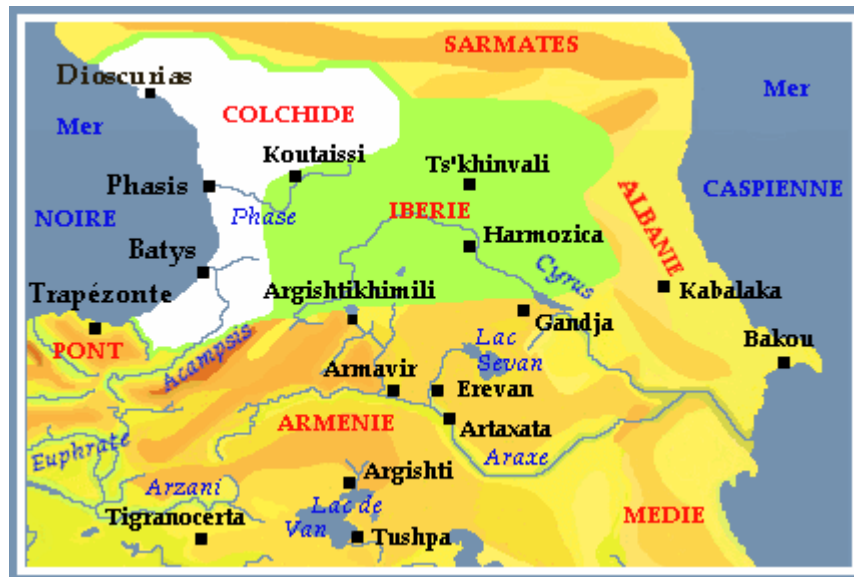


Figure 1 : Carte du pays de Colchide (5)



Figure 2 : Portrait de Médée (6)

Au cours des siècles, de nombreuses appellations ont désigné la plante. Cependant, de nombreuses confusions ont été faites avec des plantes voisines (iris, crocus). Carl von Linné garde *Colchicum* pour dénommer les plantes de ce genre. Ce terme est toujours utilisé de nos jours.

B. Classification

Plus de 300 000 espèces végétales sont répertoriées. Il a donc été important de trouver un moyen de les identifier et surtout de les classer.

Dès l'antiquité, on peut retrouver des tentatives de classifications dans les œuvres de Théophraste, de Dioscoride (env. 25 ap JC – env. 90 ap JC) ou encore de Pline l'Ancien (23 ap JC – 79 ap JC). Cependant, à cette époque, les anciens ne connaissaient qu'une centaine de plantes qu'ils divisaient en arbres, arbustes et herbes. Cette classification persistera jusqu'au XVIII^{ème} siècle.

Au cours du XVI^{ème} siècle, les botanistes (Brunfels en 1530 (Allemagne), Fuchs en 1542 (Allemagne) ou encore De l'Obel en 1576 (Belgique)) commencent à décrire les plantes. Cette description reste maladroite mais toujours très minutieuse. Ainsi, chaque botaniste s'intéresse aux plantes cultivées ou connues de son pays. Peu à peu, le nombre de plantes cataloguées augmente (jusqu'à dix-huit-mille espèces dans l'œuvre de l'anglais J. Ray en 1703), et ce grâce aux différentes explorations à travers l'Europe mais aussi transcontinentales. Cependant, les botanistes n'intègrent toujours pas la notion d'espèce, de genre ou même de famille. Malgré tout, ils sont amenés à rassembler des espèces qui leur paraissent voisines, ce qui pourrait se rapprocher des premières familles végétales.

Parallèlement, Césalpino (juin 1519 – février 1603) donnait une âme aux végétaux et la situait dans la moelle. Ainsi, sa classification est basée sur les caractères de la semence car pour lui, les graines, qui permettent la reproduction des plantes, sont une émanation de l'âme. On est donc sur une classification artificielle, basée sur un seul caractère, mais qui ne survivra pas. S'ensuivent d'autres classifications basées sur un seul caractère botanique choisi arbitrairement, principe des classifications artificielles. Par exemple, Gaspard Bauhin (janvier 1560 – décembre 1624) dans *Pinax Theatri botanici* présente une classification moins savante mais beaucoup plus naturelle qui regroupe les plantes entre elles et qui pourrait être considérée comme l'ébauche de nos familles actuelles.

Ces classifications vont vite évoluer au cours du XVII^{ème} par l'utilisation du microscope, la découverte de la sexualité des fleurs et du rôle que joue chaque pièce florale. Ainsi, l'anglais John Ray (novembre 1627 – janvier 1705) distingue les monocotylédones des dicotylédones en fonction du nombre de cotylédons de la graine. Quant à lui, Tournefort (juin 1656 – décembre 1708), botaniste français, est à l'origine de la notion de genre, rassemblant des espèces de plantes, ayant de nombreux caractères communs, et en décrit plus de mille-huit-cents. Selon le même principe, il rassemble des genres proches en famille. Enfin, il crée des groupes supérieurs en s'appuyant sur les caractères tirés de la corolle et des rapports avec les autres verticilles floraux. Cependant la classification en arbres, arbustes et herbes persiste toujours. Tournefort est également à l'origine des groupes « apétales », « dialypétales » et « gamopétales ».

Carl von Linné (mai 1707 – janvier 1778), naturaliste suédois, est à l'origine de la notion actuelle d'espèce. Il en a décrit et nommé plus de huit-mille dans les nombreuses éditions de son œuvre *Systema naturae* dont la première est publiée en 1735. Pour cela, il se fonde sur des caractères morphologiques très précis, si bien qu'ils servent toujours de bases à nos classifications actuelles. Dans sa dixième édition de 1758, il généralise également une nomenclature des genres et des espèces, nomenclature latine binaire qui reste toujours d'actualité de nos jours. En effet, au préalable les plantes étaient désignées par un nom vulgaire ou une expression pouvant faire référence soit à leurs propriétés supposées, soit à des analogies de forme, soit à la mythologie ou à l'histoire. Peu à peu, les diagnoses se font de plus en plus courtes, et font référence aux traits essentiels de la plante. Linné va attribuer à chaque plante deux noms latins équivalents au nom et prénom. Le premier nom avec une majuscule, désigne le genre de la plante et la deuxième, accordé avec le premier, son espèce. Cependant, il s'essaie également à la classification des plantes en fonction du nombre d'étamines, leur taille et leur disposition mais cela n'aboutit pas. Il tente ensuite d'établir un système basé sur les affinités naturelles mais ne peut le terminer. [3] (7)

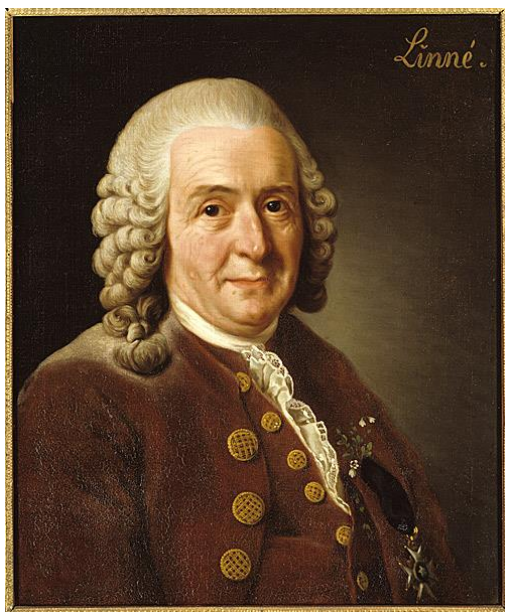


Figure 3 : Portrait de Carl von Linné (8)

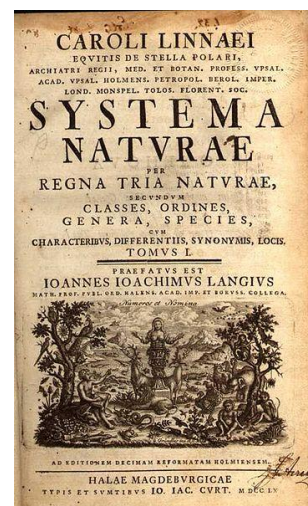


Figure 4 : Principale œuvre de Linné, *Systema naturae* (9)

Bernard (août 1699 – novembre 1777) et Antoine-Laurent (avril 1748 – septembre 1836) de Jussieu posent les principes de la méthode naturelle. Ainsi, ils regroupent les espèces et les genres en famille en se basant sur plusieurs caractères communs. Cette méthode s'oppose à la classification artificielle. Ils décrivent ainsi une centaine de familles. Les grandes lignes de la classification sont alors quasiment fixées. Cependant, la distinction entre « angiospermes » et « gymnospermes » ne se fait que plus tardivement par l'écossais Brown (décembre 1773 – juin 1858) qui s'intéresse à l'ovule des plantes. Au XIX^{ème} siècle,

Augustin Pyrame de Candolle (février 1778 – septembre 1841) oppose les plantes vasculaires aux plantes non vasculaires également dépourvues de racines. Les botanistes de la fin du XIX^{ème} et du XX^{ème} siècle s'intéressent plutôt à la classification phylogénétique. On peut citer Engler (mars 1844 – octobre 1930) à l'origine de cette notion, mais aussi Bessey (mai 1845 – février 1915), Hutchinson (avril 1884 – 1972), Cronquist (mars 1919 – mars 1992) Cette classification s'appuie sur le principe d'évolution de Lamarck et Darwin : ainsi la notion de similitude est remplacée par l'idée de parenté et de filiation. Pour cela, les données de paléobotanique sont nécessaires, afin d'établir l'ordre d'apparition des différents types de végétaux : les plantes archaïques en voie de disparition sont les plus simples et les moins évoluées. Au cours du temps, les plantes se sont perfectionnées pour s'adapter aux conditions et résister au milieu, Ainsi les plantes les plus jeunes sont les plus abouties. Pour établir cette classification, Bessey et Hutchinson s'appuient sur des indicateurs morphologiques :

- 1 - le port, l'anatomie ;
- 2- les inflorescences ;
- 3- le périanthe ;
- 4- les organes sexuels.

Cependant, cette classification peut rencontrer des difficultés, car les phénomènes d'évolution des différentes parties végétales ont pu se dérouler de façon indépendante, les uns par rapport aux autres, d'où la possibilité d'avoir des enchevêtrements de descendance. (10)

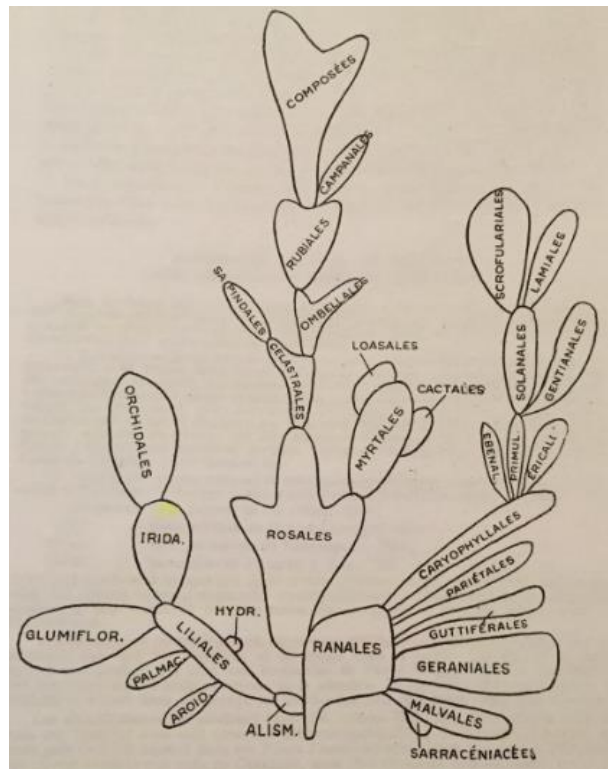


Figure 5 : Classification phylogénétique des angiospermes d'après Bessey (10)

C. Goutte et colchicine

1. La goutte au cours du temps

La goutte est l'une des plus vieilles maladies à être identifiée comme entité clinique et ce dès l'Égypte antique (env. 2 640 av JC). Les médecins grecs décrivent le podagre (du latin *podager* « qui a la goutte aux pieds »), confirmant ainsi que la maladie est connue depuis bien longtemps. Au V^{ème} siècle av JC, Hippocrate (env. 460 av JC – env. 370 av JC) décrit la goutte comme une maladie handicapante (avec laquelle on ne peut marcher) et fait le lien avec une alimentation riche : ainsi, il associe le podagre à l'arthrose des riches et l'oppose aux rhumatismes, l'arthrite des pauvres. Cette notion restera longtemps figée puisque durant de nombreux siècles, elle est surnommée la « maladie des rois ». Il observe également que la maladie est absente chez les castrats et les femmes non ménopausées. Aulus Cornelius Celsus, francisé Celse, décrit, en 30 ap JC, le lien avec l'alcool et avec les problèmes rénaux, ainsi que l'apparition plus tardive chez la femme. Six siècles plus tard, Galien est le premier à décrire le tophus avec les dépôts de cristaux d'UMS suivant une longue période d'hyperuricémie. Il mentionne également une notion d'hérédité.

Randolphus de Bocking, (1197-1258) moine anglais dominicain, utilise pour la première fois le terme de « goutte », dérivant du terme latin « *gutta* ». Cela se réfère aux croyances médiévales dont le maintien de santé est lié à l'équilibre des quatre humeurs (le sang, la pituite ou lymphe, la bile jaune et la bile noire ou atrabile). Si l'une de ces humeurs est en excès, dans certaines conditions, la goutte se projette dans une articulation à l'origine de la douleur et de l'inflammation.

Plus tard, Thomas Sydenham, médecin anglais (10 septembre 1624 – 29 décembre 1689) décrit, en 1683, la maladie goutteuse, lui-même en souffrant :

« Le patient se couche et dort tranquillement. Vers deux heures du matin, il est réveillé par une douleur classiquement localisée dans le gros orteil, mais parfois au niveau du talon, le mollet ou la cheville. La douleur ressemble à une luxation, ... et est immédiatement suivie par des frissons et un peu de fièvre, ... la douleur, ... qui est modérée au début ..., devient de plus en plus forte, ... si délicieusement douloureux pour ne pas supporter le poids des vêtements ni les tremblements de la chambre d'une personne y marchant vivement ».

En 1679, Antoni van Leeuwenhoek (24 octobre 1632 – 26 août 1723), savant néerlandais et pionnier de la microscopie, décrit l'apparence des cristaux sans pour autant connaître leur composition. Il faut attendre 1776 et le chimiste suédois Scheele (24 décembre 1742 – 21 mai 1786) pour identifier l'acide urique dans les calculs rénaux et l'anglais William Hyde Wollaston (6 août 1766 – 22 décembre 1828) qui, en 1797, démontre la présence d'acide urique dans son propre tophus localisé à l'oreille. (11) (12)

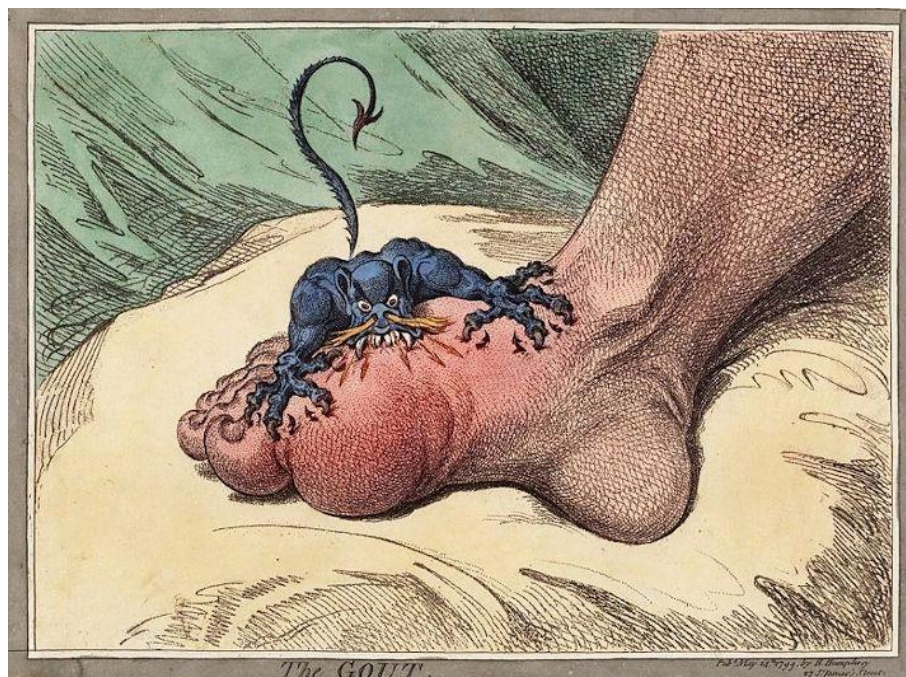


Figure 6 : Représentation de la crise de goutte par James Gilray, 1799 (13)

Cinquante ans plus tard, Sir Alfred Baring Garrod (3 mai 1819 – 28 décembre 1907) propose une méthode semi-quantitative pour doser l'acide urique dans le sang et les urines. Peu à peu, les expérimentations ont démontré que les crises de goutte s'accroissaient suite à l'injection de cristaux d'UMS en intra-articulaire jusqu'à ce que McCarty (9 juin 1911- 2 janvier 2005) et Hollander publient, en 1961, que le liquide synovial de patients atteints de goutte est composé de cristaux d'UMS, souvent associés à la présence de neutrophiles. Ils expliquent également comment identifier ces cristaux en lumière polarisée. (14) (11)

Depuis le XVIII^{ème} siècle, la goutte n'est plus associée uniquement à l'alimentation et l'hérédité mais aussi à des facteurs externes et des caractères physiques. En 1931, Sir Archibald Garrod (25 novembre 1857-28 mars 1936), fils du Sir Alfred Baring Garrod, introduit la notion que les désordres peuvent provenir d'une « erreur innée du métabolisme ». Jusqu'en 1967, aucune association entre un déficit d'une enzyme du métabolisme des purines et le développement de la goutte n'est identifiée. Ce n'est que plus tard que J. Edwin Seegmiller (22 juin 1920-31 mai 2006) et ses collègues décrivent le rôle d'une production excessive d'urates et un défaut d'élimination à l'origine de l'hyperuricémie. (11)

Suite à l'approfondissement des connaissances, des critères de classification ont été définis pour aider et orienter les praticiens au diagnostic. Ces classifications datent d'avant 1977 :

- La classification de Rome (1963)
 - Uricémie > 70 mg/L (soit 420 µmol/L)
 - Tophus
 - Cristaux d'urate dans le liquide synovial
 - Antécédents de fluxion articulaire brève

Deux critères positifs permettent de poser un diagnostic positif de goutte. Cependant, ces critères ne prennent pas suffisamment en compte les accès aigus et restent donc discutables.

- La classification de New-York (1966)
 - Au moins deux accès de mono-arthrite d'un membre
 - Antécédent bien décrit ou observation par un médecin : début brutal, douleur importante, rémission clinique complète en moins de deux semaines
 - Au moins deux accès touchant le gros orteil (podagre)
 - Tophus (cliniquement décelable)
 - Colchicino-sensibilité
 - Antécédent bien décrit ou observation par un médecin d'une réduction majeure des signes objectifs d'inflammation articulaire en moins de quarante-huit heures

Deux critères sont nécessaires pour avoir un diagnostic positif. Cette classification insiste plus sur les critères de l'accès aigu et introduit la localisation du gros orteil et la sensibilité à la colchicine, seul molécule utilisée à l'époque.

- La classification de l'ACR (1977)

Un sujet est classifié comme ayant la goutte si

- Des cristaux d'urate de sodium sont présents dans le liquide articulaire
- Ou des cristaux d'urate de sodium sont présents dans un tophus
- Ou au moins six des onze critères restants
 - Plus d'un accès d'arthrite aiguë
 - Développement maximal d'inflammation articulaire en vingt-quatre heures
 - Accès de mono-arthrite
 - Rougeur péri-articulaire
 - Douleur ou gonflement de la première articulation MTP
 - Accès inflammatoire unilatéral de la première articulation MTP
 - Accès inflammatoire unilatéral du tarse
 - Hyperuricémie

- Gonflement articulaire asymétrique d'une articulation sur une radiographie
- Image kystique sous-corticale sans érosion sur une radiographie standard
- Liquide articulaire stérile lors d'un accès

Cette classification reste utilisée encore très régulièrement pour aider au diagnostic de l'accès aigu car les critères sont très sensibles et relativement spécifiques (en fonction de l'affection opposée). D'autres classifications ont ensuite été proposées afin d'améliorer le diagnostic sans pour autant être retenues. Cependant, récemment l'EULAR a défini de nouveaux critères d'aide au diagnostic, ainsi qu'un score orientant les praticiens au diagnostic, en l'absence de ponction articulaire. (15) (16)

2. Colchicine et autres traitements

La colchicine est utilisée depuis plus de deux-mille ans pour son action purgative. Cependant, c'est l'essor de la médecine byzantine qui a permis le début de l'utilisation de la colchicine dans la goutte grâce à un médecin grec, Alexandre de Tralles. Ceux qui l'absorbent sont souvent atteints de renvois, si bien qu'ils l'associent à du cumin, du gingembre voire même à de l'euphorbe pour contrer l'effet laxatif et narcotique. Ces effets sont peu à peu décrits, notamment sur la sphère digestive.

Cependant, il faudra attendre plusieurs siècles pour reconnaître l'étendue de ses propriétés thérapeutiques. Au Moyen-âge, Gilbertus Anglicus le prescrit en cas de podagre sous forme de « *Pilulae Arthreticae* ». Mais Thomas Sydenham a une grande influence : du fait des effets digestifs et de sa toxicité, il rejette tous les médicaments et la colchicine ne sera pas utilisée pendant cent-cinquante ans. Elle est réintroduite, en 1783, par Nicolas Husson, un militaire de l'armée française sous forme de « *Eau médicinale* » et a un tel succès que la police interdit la vente pour la rétablir cinq jours plus tard. Sa composition reste secrète jusqu'à ce qu'un pharmacien, Want, découvre qu'il ne s'agissait que d'une infusion de bulbe de colchique. C'est au XIX^{ème} siècle, en France, que des travaux d'exploration du colchique débutent : en 1820, les français Joseph Pelletier (22 mars 1788 – 24 juillet 1842) et Joseph-Bienaimé Caventou (30 juin 1795 – 5 mai 1877) isolent la colchicine. En 1884, Alfred Houdé (24 mai 1854 – 1919) met au point un procédé d'extraction. Peu à peu, l'utilisation de la colchicine s'est progressivement étendue en découvrant ses propriétés, et reste, de nos jours, le médicament de choix de la maladie goutteuse malgré l'introduction, dans l'ère moderne, des anti-inflammatoires. (1) (2) (11) (17)

Suite à la découverte de l'implication de l'hyperuricémie dans la goutte, Sir Alfred Baring Garrod suggère la mise en place d'un régime alimentaire pauvre en purines. A la fin du XIX^{ème} siècle, on commence à utiliser des agents uricosuriques en introduisant des fortes

doses de salicylés. Cependant, cela engendre une certaine toxicité notamment digestive impliquant leur remplacement par le probénécide, la sulfinpyrazone puis plus récemment, par d'autres agents uricosuriques. De plus, en 1957, London et Hudson publient un rapport sur l'utilisation de l'uricase, pour mimer l'action de l'enzyme présente chez de nombreux mammifères. Mais l'avancée principale dans le traitement de l'hyperuricémie est probablement la découverte de l'allopurinol par George Hitchings (1905 - 1998) et Gertrude Elion (1918 – 1999) en 1963. Ils recevront même le prix Nobel de médecine en 1988 pour la découverte de nombreuses molécules. (18) (11) (1)

II. Description botanique

A. Classification

De ces classifications, on a défini un certain nombre d'unités systématiques qui permettent de regrouper les plantes en groupes, plus ou moins grands, en fonction de caractères communs. Ces groupes restent cependant abstraits y compris l'espèce et seul l'individu constitue une réalité concrète. Des règles de nomenclatures, pour qualifier ces groupes, ont été définies au XVIII^{ème} siècle par Linné et restent encore aujourd'hui utilisées bien qu'elles aient été codifiées au cours de congrès internationaux. Chaque unité peut être désignée par le terme de « taxon » sans notion de rang.

1. Les différentes unités systématiques

a) *L'espèce et le genre*

L'espèce et le genre correspondent aux deux plus petites unités de la classification et sont celles qui regroupent le moins de plantes. La première constitue l'unité élémentaire qui repose principalement sur des critères morphologiques. On ne parle jamais d'espèce sans désigner le nom du genre qui rassemble un certain nombre d'espèces qui se ressemblent. En effet, il n'existe qu'une seule espèce alors qu'un genre peut regrouper un nombre plus ou moins important de plantes.

Autrefois désignés par des phrases latines, ils sont désormais définis par un binôme latin, dont le premier nom écrit avec une majuscule correspond au nom du genre et le deuxième tout en minuscule (sauf s'il fait référence à une personne et est donc mis au génitif ou à un ancien nom de genre) à celui de l'espèce. Ce dernier s'accorde avec le nom du genre comme un binôme nom-adjectif. Le nom de genre se rapporte souvent à un ancien nom vulgaire utilisé, ou alors fait allusion à un caractère ou aspect important de ces plantes, ou même fait référence à un savant. Le nom de l'espèce est, quant à lui, un adjectif. Ce dernier qualifie le genre, fait souvent référence à un caractère important de la plante (tige/ feuille/ inflorescence/ époque de floraison/ corolle/ androcée/ station/ origine géographique/ origine géographique/ propriétés ou utilisation/ ...).

Les hybrides sont quant à eux désignés par un « x » entre les deux espèces génitrices.

Enfin, la définition du genre est parfois arbitraire, si bien que selon les auteurs une même espèce peut se retrouver dans différents genres. Ainsi, il a été défini que le nom de l'espèce soit suivi du nom de l'auteur qui l'a décrit, souvent en abrégé, afin d'éviter toutes erreurs. Une priorité est tout de même donnée à la description la plus ancienne, mais cela n'est pas toujours appliqué. (10)

b) La famille

Cette unité réunit des genres proches. Cependant elles sont plus ou moins homogènes : en effet, certaines regroupent des genres avec des caractères frappants, alors que d'autres restent éloignés du type moyen mais peuvent servir de transition avec une autre famille proche. De plus, certaines familles regroupent de très nombreuses espèces et d'autres beaucoup moins. Pour ces familles qui comprennent de nombreuses espèces avec des formes relativement différentes, des sous-groupes ont été définis : on parle de sous-famille ou de tribus basées sur de petits caractères et parfois considérées par certains de famille distincte.

Alors que le genre et l'espèce font appel à des caractères morphologiques externes, les familles reposent sur des caractères anatomiques, parfois même à la structure de la graine.

Le nom de la famille est souvent composé du nom du genre prédominant auquel on ajoute la terminaison « ...acées » soit « ...aceae » en latin. Certaines familles vont, quant à elles, garder leur dénomination primitive (ex : les crucifères, ombellifères, ...). Quant à elles, les sous-familles sont caractérisées par la terminaison « ...oidées » et les tribus « ...ées » ou « ...inées » pour les sous-tribus. (19) (10)

c) L'ordre

Cette unité rassemble un certain nombre de familles. Comme toute unité, les ordres restent très hétérogènes entre eux en fonction du nombre de famille dans chacun. De plus, les limites restent floues et peu définies donc variable d'un système à un autre. En effet, les caractères communs à l'intérieur d'un même ordre sont moins apparents que ceux qui délimitent les autres unités.

Le nom de l'ordre est composé à partir du nom de la famille prédominante (racine du nom) suivi du suffixe « ...ales ». Comme pour toutes unités, certains ordres conservent un nom ancien. (19) (10)

d) Les groupements supérieurs à l'ordre

Effectivement, les ordres sont regroupés en classe et les classes en divisions ou embranchement. On peut définir également des sous-classes et sous-embranchements. Ainsi, le règne végétal est constitué de la totalité des embranchements.

Ces unités sont basées sur des caractères fondamentaux et primordiaux comme par exemple le mécanisme de la fécondation.

Elles ne répondent plus à une nomenclature précise mais leur nom rappelle, en général, un caractère essentiel permettant d'identifier le groupe. Malgré tout, souvent le nom de la classe se termine en « ...opsida » (en latin) ou « ...idées » (pour les sous-classes) et celui de l'embranchement par « ...phytes ». (19) (10)

2. Place du colchique dans la classification

Le colchique appartient à l'embranchement des Spermaphytes, c'est-à-dire les plantes à graine. On distingue deux types de classifications :

a) La classification de Cronquist (1981)

Cette classification permet de classer les angiospermes en fonction de caractères morphologiques, anatomiques et chimiques. Cette classification reste encore utilisée dans de nombreuses bases de données et ouvrages. (20)

Règne : *Plantae* soit le règne végétal ;

Division : *Magnolophyta* ;

Classe : *Liliopsida* ;

Sous-classe : *Liliidae*

Ordre : Liliales ;

Famille : *Liliaceae* ou Liliacées ;

b) La classification phylogénétique ou APG II

Cette classification permet de comprendre l'évolution des espèces en s'appuyant sur des données de paléobotanique et ainsi de créer des liens de parenté entre les plantes. Pour créer un arbre généalogique des angiospermes, elle repose sur la comparaison des séquences d'ADN. Il existe plusieurs versions. Cela reste relativement complexe, ce qui explique des regroupements des plantes différents des anciennes classifications. Ainsi, on sépare les Liliacées des Colchicacées. (20)

Clade : Angiospermes ;

Clade : Monocotylédones ;

Ordre : Liliales ;

Famille : *Colchicaceae* ou Colchicacées ;

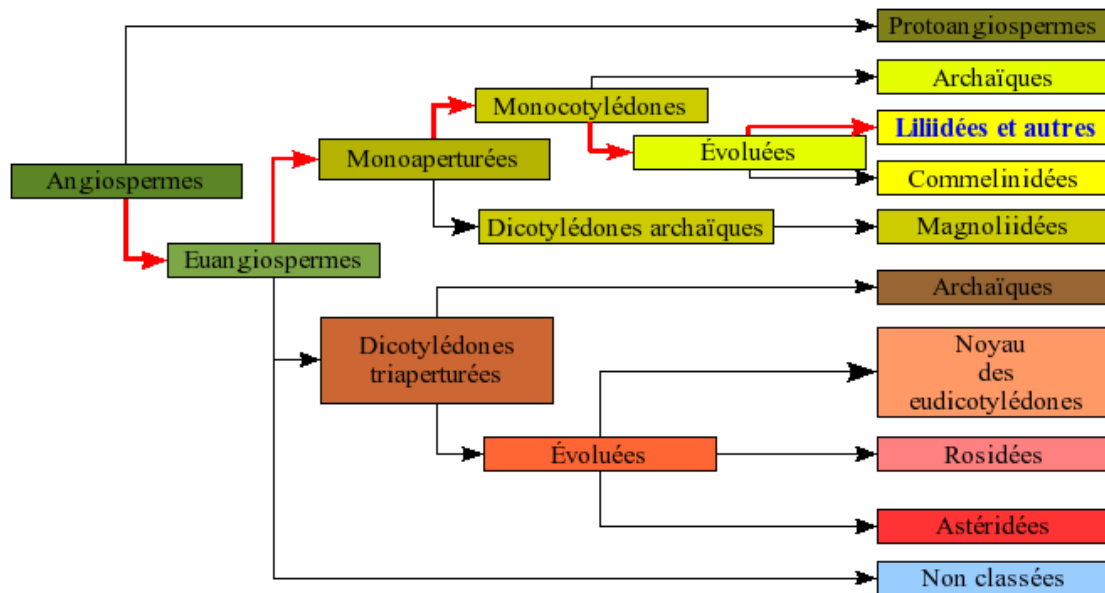


Figure 7 : Classification phylogénétique des Liliales (21)

	Classification de Cronquist	Classification phylogénétique
Classe	<i>Magnolophyta</i>	Angiospermes
Sous-classe	<i>Liliopsida</i>	Monocotylédones
Ordre	<i>Liliidae</i>	
Famille	Liliales	Liliales
	Liliacées	Colchicacées

Tableau 1: Récapitulatif des deux principales classifications

B. Etude botanique du colchique

1. Caractéristiques des Liliales

Les Liliales rassemblent onze familles soit environ mille-cinq-cent-cinquante espèces. Elles se caractérisent par le fait que ce sont des plantes herbacées vivaces, souvent à inflorescence simple, avec de grandes fleurs actinomorphes à ovaire supère, qui donne une capsule ou une baie comme fruit. Les fleurs sont vivement colorées et à périanthe double trimère. La famille principale est les Liliacées, famille qui a éclaté en plusieurs familles selon les nouvelles classifications dont les Colchicacées, mais qui reste très typique des Monocotylédones. (20)

Les Colchicacées regroupent quant à elles quinze genres dont le principal est *Colchicum*. Cela représente cent-soixante-cinq espèces réparties de l'ouest européen au centre asiatique sans oublier l'Australie, le Nord de l'Afrique et l'Afrique du Sud. En France, on retrouve principalement cinq espèces du genre *Colchicum*. (22) (23)

2. Caractères végétatifs de *Colchicum autumnale*



Figure 8 : Planche botanique de *Colchicum autumnale* (24)

Légende :

- | | |
|--|---------------------------------------|
| A – bulbe ou corne et sa coupe longitudinale | 4 – étamine et sa coupe longitudinale |
| B – fleur | 5 – fruit : capsule |
| C – tige et feuilles avec le fruit | 6 – coupe transversale de la capsule |
| 2 – coupe longitudinale de la fleur | 7 - graine |
| 3 – gynécée | |

a) Les organes souterrains

Le colchique est une plante vivace, géophyte par un bulbe qui est dit plein ou solide. Il s'agit d'une forme évolutive des bulbes écailleux pour lesquelles les feuilles sont devenues des bractées protectrices et le plateau se développe pour permettre l'accumulation de réserves. En effet comme le rhizome, il est constitué de pousses successives. Mais ici, seule la pousse précédente persiste et est riche en réserve nutritive, notamment de l'amidon (jusqu'à 20%). Il est de la taille et de la forme d'une châtaigne, avec une face arrondie et une face opposée plane, d'où sort la hampe florale de l'année et qui se renflera à son tour pour former le tubercule suivant. Il est entouré d'une gaine brun-noirâtre. A la base, se forment des petites racines permettant de puiser des nutriments dans le sol. L'ensemble forme un sympode. Les parties les plus anciennes se détruisent peu à peu si bien que le bulbe ne sort jamais du sol. (23) (20) (22) (10) (25)

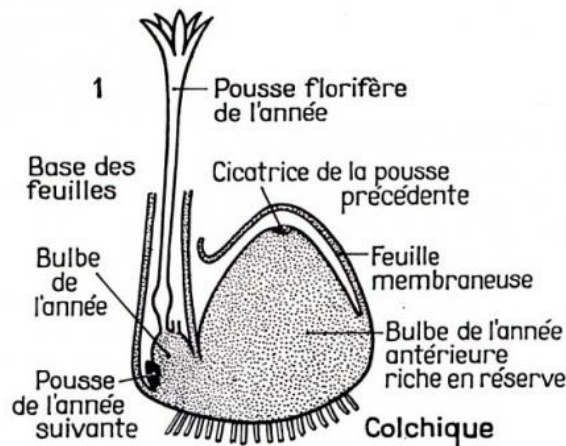


Figure 9 : Schéma d'une coupe longitudinale d'un bulbe de *Colchicum autumnale* (25)

b) La tige et les feuilles

La tige est annuelle, arrondie, sans ramification. A sa base, elle porte un bourgeon latéral. Elle porte des feuilles planes, engainantes et peu nombreuses ; elles peuvent être quatre ou plus autour du fruit. Elles sont dressées, et de grande taille : vingt à quarante centimètres de longueur pour deux à quatre centimètres de largeur. Le limbe vert-foncé et luisant est ovale et lancéolé, un peu charnu. Les nervures sont parallèles. Elles apparaissent au printemps et jamais en même temps que les fleurs. [5] (23) (20) (10)



Figure 10 : Feuilles de colchique (26)



Figure 11 : Feuilles de colchique autour du fruit (26)

c) *L'inflorescence*

L'inflorescence est réduite à une fleur solitaire.

d) *La fleur*

La fleur apparaît d'août à octobre de façon solitaire ou groupée par deux ou trois et protégée par une gaine membraneuse à la base. Elle est hermaphrodite. Elle est concolore, plutôt rosée ou lilacée : cette fleur très voyante et qui plus est riche en nectar permet une pollinisation entomophile. Elle est régulière et complète si bien qu'elle répond à la formule florale caractéristique de la famille :

$$(3+3) T, (3+3) E, \underline{3C}.$$

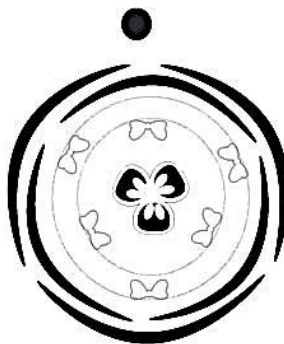


Figure 12 : Diagramme floral des Colchicacées (27)

Les tépales sont répartis sur deux verticilles alternes et soudés à leur base en un tube très long. Au fond de ce dernier se trouve l'ovaire en position supère. Les lobes ovales, libres, lancéolés forment un entonnoir allongé : on parle alors de périanthe infundibuliforme.



Figure 13 : Vue du dessus d'une fleur de colchique (28)



Figure 14 : Fleur de *Colchicum autumnale* (29)

L'androcée se présente également en deux verticilles de trois étamines. Elles sont insérées à la base du périanthe. Les étamines sont tridynames, avec des filets courts directement insérés sur le réceptacle floral et des anthères ayant une déhiscence introrse.



Figure 15 : Etamines de *Colchicum autumnale* (28)

Le gynécée est constitué de trois carpelles soudés formant l'ovaire. Cependant, les styles restent libres jusqu'à la base et sont prolongés par les stigmates qui sont recourbés et arrivent à hauteur des étamines. L'ovaire est en position supère et triloculaire, dont chaque loge contient de nombreux ovules anatropes à placentation axile. (10) (22) (23) (30) (31)

e) Le fruit

Le fruit est une capsule de la taille d'une noix entourée de feuilles. Cette capsule est à déhiscence septicide. Elle contient de nombreuses graines (soixante à quatre-vingts par loges) brunâtres, globuleuses, de deux à trois millimètres de diamètre. Ces graines ont un albumen dur et corné, non amylofère. Autour du hile, elles ont un petit arille charnu. (22) (23) (10) (32)

C. Cycle de vie du colchique

Les Colchicacées ont un cycle de vie qui est original et non commun chez les végétaux. Comme le précise la chanson (annexe 1), à l'automne (parfois plus tôt selon l'espèce), le bulbe émet une à plusieurs fleurs sans feuille mais dont l'ovaire reste au niveau de celui-ci : ainsi, seuls le bulbe et l'ovaire persistent tout l'hiver sous terre. Au printemps suivant, des grandes feuilles apparaissent, qui entoureront l'ovaire fécondé qui sort peu à peu de terre. Ce dernier évolue progressivement pour arriver à maturité vers le mois de juin et former alors le fruit. Cette tige florifère se renfle pour former le bulbe de réserve de l'année suivante, qui donnera une nouvelle hampe florale par la formation d'un bourgeon. Parallèlement, le bulbe de l'année précédente se flétrit pour disparaître.

Ce cycle permet ainsi de résister à la rigueur de l'hiver en l'absence de structure ligneuse : on parle alors de plante géophyte. (22) (23) (10)

D. Répartition géographique et milieu de culture

Le colchique d'automne est une plante vivace des prairies humides de France : on le retrouve un peu partout dans le pays mais de façon inégale. Il reste relativement rare dans le pourtour méditerranéen, les Pyrénées et le grand-ouest notamment le Finistère et le Morbihan mais plutôt dans les basses montagnes de France et d'Europe. On le retrouve présent encore à plus de deux-mille mètres d'altitude dans les Alpes. Il pousse également en Afrique du Nord. Cela dépend des conditions écologiques permettant ou non la pousse de la plante. (23) (30)

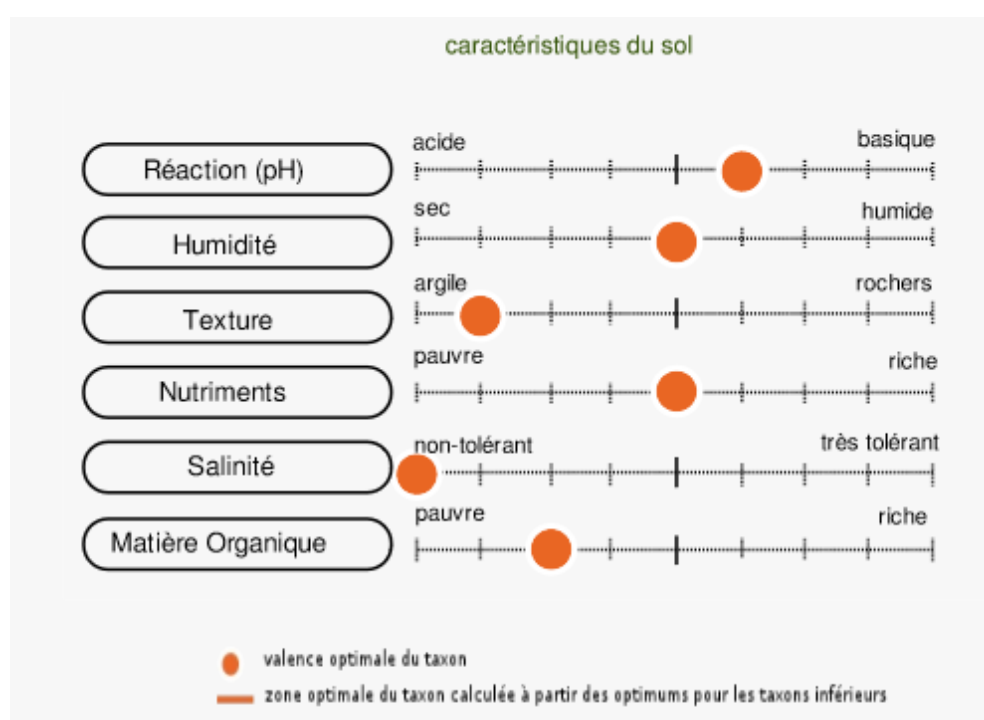
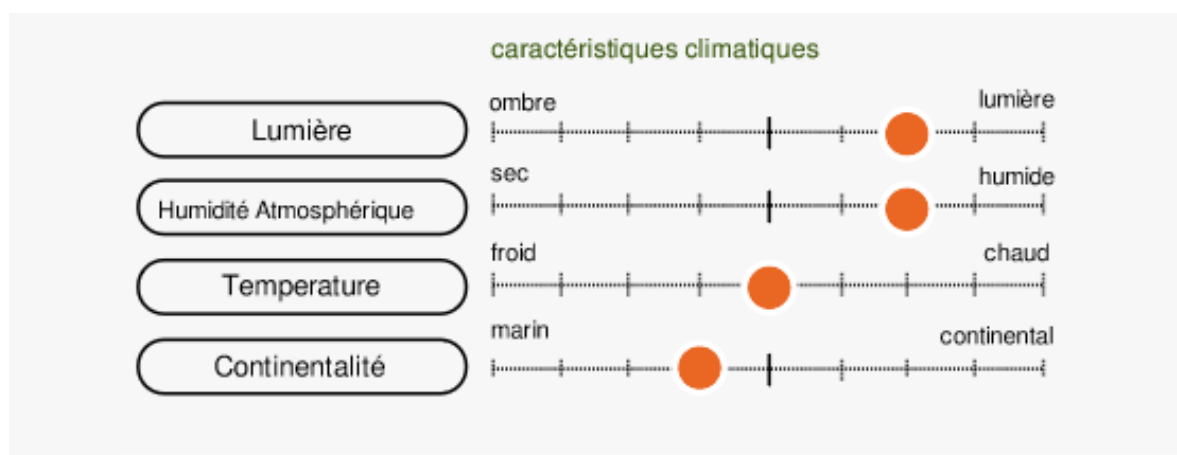


Figure 16 : Tableaux rassemblant les optimums de culture de *Colchicum autumnale* (33)

E. Quelques autres espèces

En dehors de *Colchicum autumnale*, il existe d'autres espèces du même genre (entre cent-sept et cent-quatorze espèces). Ces dernières présentent les mêmes caractères généraux que le colchique d'automne mais se différencient par quelques critères botaniques ainsi que leur localisation. Prenons quelques exemples :

- *Colchicum longifolium* (synonyme : *C. arenarium*) ou Colchique des sables est légèrement de plus petite taille (jusqu'à trente cm) tout comme les feuilles et le fruit (taille d'une noisette). Les fleurs sont roses ou violet clair. Une gaine membraneuse vient entourée la base de la fleur qui pousse isolée. Le bulbe est quant à lui enveloppé d'une membrane plutôt noire. (23) (34) (35)



Figure 17 : Fleur de *Colchicum longifolium* (35)

Ce colchique pousse préférentiellement dans les endroits secs et sablonneux, si bien qu'on le retrouve dans le Midi en France et surtout le pourtour méditerranéen mais aussi dans la Drome ou l'Aveyron.

- *Colchicum alpinum* ou Colchique des Alpes est encore de plus petite taille (cinq à vingt cm). Les feuilles sont très rétrécies vers le bas si bien qu'elles donnent l'impression d'être creusées en gouttière et sont souvent au nombre de deux et rarement plus. La fleur est rose et pousse plutôt en juillet ou août et isolée. Les étamines sont de même taille et dépassent les stigmates qui sont courts et peu courbés. Le fruit est de petite taille et légèrement en pointe. (23) (36)



Figure 18 : Fleur de *Colchicum alpinum* (36)

Il est relativement rare mais reste présent principalement dans les pâturages élevés des Alpes, d'où son nom. Il préfère les terrains siliceux et résiste jusqu'à deux-mille mètres d'altitude.

III. Goutte

A. Définition et épidémiologie

1. Définition

La goutte désigne l'ensemble des affections ostéo-articulaires dues à la formation et au dépôt de cristaux d'urate monosodique au niveau des articulations. Ces cristaux peuvent également se déposer sur certains tissus. Il s'agit d'une forme très fréquente d'inflammation articulaire et est la première cause de rhumatisme articulaire. (37) (38) (39)

Elle s'explique par une hyperuricémie prolongée, toujours présente, et qui se définit par une concentration sérique en acide urique supérieure à 70 mg/L soit 416,5 $\mu\text{mol/L}$, aussi bien chez l'homme que la femme. Ainsi, le métabolisme de l'acide urique joue un rôle important dans la maladie. (40) (41) (42)

2. Epidémiologie

La prévalence et l'incidence de la goutte ne cesse d'augmenter. L'hyperuricémie, facteur nécessaire pour développer la goutte, est relativement fréquente dans la population. Sa prévalence est estimée à 5 à 15% de la population générale et 20 à 30% aurait une uricémie comprise entre 60 et 70mg/L (soit entre 360 et 416 $\mu\text{mol/L}$). Cependant, seulement 10 à 15% d'entre eux développeront une crise de goutte. (43)

Peu d'études ont eu lieu en France. Cependant, en 2013, la prévalence est estimée à 0,9% de la population et ce, de façon homogène entre les régions. Récemment, une étude menée en Angleterre et en Allemagne a évalué la prévalence de la goutte à 1,4% de la population. Aux USA, la NHANES a évalué cette prévalence à 3,9% de la population âgée de plus de vingt ans en 2007-2008. (44) (45) (46) (47)

Ces études ont également permis de voir que la prévalence de la goutte est en augmentation permanente. En effet, la *National Health Interview Survey* a démontré que la prévalence est passée de 0,48% en 1969 à 0,94% en 1996 dans la population générale. Cela s'explique, entre autres, par un vieillissement général de la population, l'accroissement de pathologies associées et des changements d'habitudes alimentaires amenant à une augmentation de l'uricémie. (48) (40) (44)

L'incidence de la goutte est étroitement liée à la concentration en acide urique dans le sang. Une étude a montré que celle-ci était relativement stable en Angleterre entre 1990 et 1999. (49)

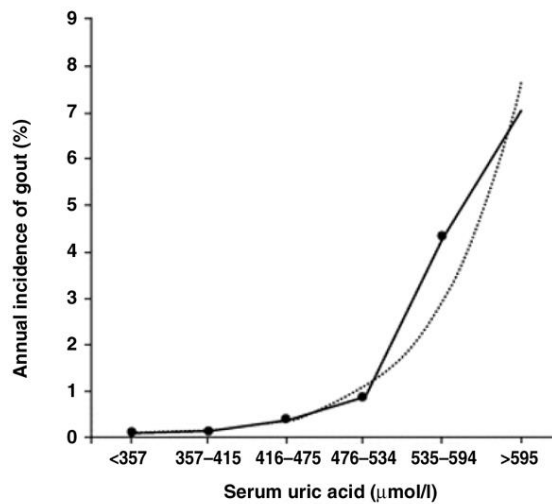


Figure 19 : Représentation de l'incidence de la goutte en fonction de l'uricémie (48)

a) L'âge

La prévalence de la goutte augmente de façon linéaire avec l'âge. En effet, la NHANES a évalué en 1996 la prévalence à 1,8‰ dans la population âgée de dix-huit à quarante-quatre ans, à 22,4‰ dans celle âgée de quarante-cinq à soixante-cinq ans et à 30,8‰ au-delà de soixante-cinq ans. Parallèlement, les autres facteurs associés au risque de goutte augmentent, notamment le diabète, l'hypertension artérielle associée à l'utilisation des diurétiques et également le risque d'hyperuricémie. Ainsi, la prévalence est estimée à 7% chez les hommes et à 3% chez les femmes âgés de plus de soixante-cinq ans. (48) (50) (46)

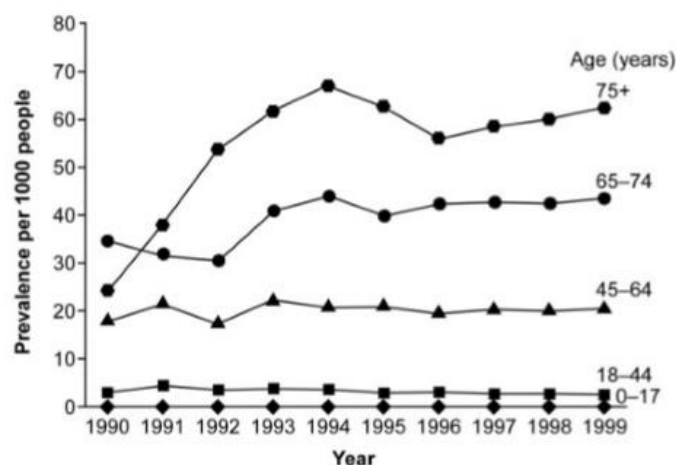


Figure 20 : Représentation de l'évolution de la prévalence de la goutte en fonction des années et de l'âge chez les hommes aux USA (51)

b) Le sexe

Dans la population âgée de moins de soixante-cinq ans, la prévalence est quatre fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes aux Etats Unis. En Europe, les résultats semblent relativement proches puisque 80% sont des hommes. (50) (44)

Cet écart semble être diminué avec l'âge : en effet au-delà de 65 ans, le ratio passe à 3 : 1 voire même une répartition égalitaire entre les sexes. Cela s'explique chez les femmes par la ménopause entraînant une diminution des œstrogènes. Ces derniers ont un effet sur l'uricémie en favorisant l'excrétion rénale de l'acide urique par l'expression de transporteurs (URAT1, GLUT9, Smct1 et ABCG2). De plus, la diminution de l'usage des traitements hormono-substitutifs entraînent une augmentation de l'incidence chez la population féminine. (50) (49) (51)

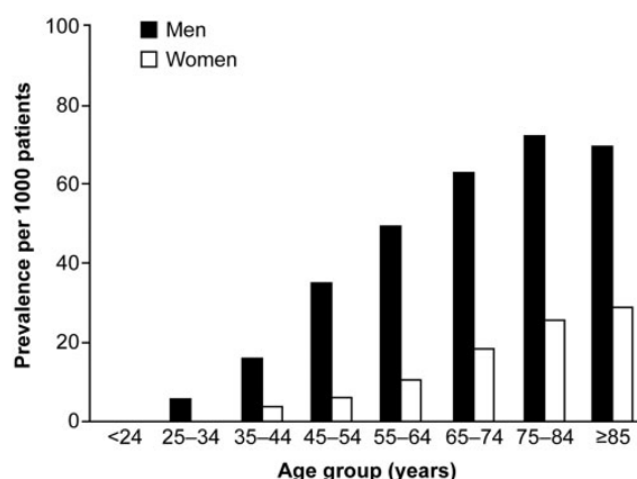


Figure 21 : Représentation de la prévalence de la goutte en fonction de l'âge et du sexe des patients aux USA dans les années 1990 USA (51)

Les hommes, comparés aux femmes, développeront leur première crise en moyenne dix ans plus tôt que les femmes. Ainsi, les femmes souffrant de goutte sont plus âgées que les hommes (soixante-dix vs cinquante ans). (48)

c) L'ethnie

Le risque de développer de l'hyperuricémie et de la goutte varie selon les populations. Les facteurs environnementaux semblent jouer un rôle important. (50)

Ainsi, aux Etats Unis, la population africaine a deux fois plus de risque d'avoir de la goutte : effectivement, l'incidence est de 3,11 contre 1,82 pour 1 000 personnes-années. Cela semble s'expliquer par un accroissement de l'incidence de l'HTA ou par des revenus plus faibles ; la prévalence est inversement proportionnelle aux revenus dans cette population, contrairement à l'idée que l'on se fait. (50) (49)

En Nouvelle Zélande, les Maori ont une prévalence de la maladie beaucoup plus élevée qu'ailleurs dans le monde : en effet celle-ci s'élève à 6,4% contre 2,9% pour les populations caucasiennes. Cela s'explique par une prévalence de l'hyperuricémie plus importante, liée à une prévalence également plus importante des comorbidités (HTA, obésité, diabète), favorisée par une prédisposition génétique et augmentée par les changements alimentaires apportés par les Européens quand ces populations migrent dans des centres urbains (alcool et aliments riches en purines). (39) (50)

Jusque dans les années 1980, l'ouest de la Chine était peu sujet à la goutte (très rare). Mais, suite à la guerre du Vietnam (1954 – 1975) et l'introduction de l'alcool et d'une alimentation riche en purines, la prévalence a augmenté pour atteindre les 1,14% en 2008. Une étude américaine montre également que les Hmong, population originaire du sud de la Chine, a toujours eu une prévalence supérieure aux autres populations, avec un taux plus élevé d'acide urique (6,1 *versus* 2,5%), sans pour autant noter une augmentation de la prévalence des autres comorbidités ; la prédisposition génétique semble alors être la cause la plus probable. (50) (39)

B. Physiopathologie

1. Métabolisme de l'acide urique

L'acide urique provient du métabolisme des bases puriques de l'ADN soit l'adénine et la guanine. Elles ont diverses origines :

- l'alimentation (un tiers) ;
- le catabolisme des cellules de l'organisme ;
- la synthèse hépatique de novo.

Ces mécanismes constituent un pool miscible de 1000mg dont 650 mg sont échangeables. Ce métabolisme aboutit à la formation de xanthine qui est transformée en acide urique grâce à une enzyme, la xanthine oxydase, fortement exprimée par les hépatocytes, les cellules épithéliales et intestinales. Une différence est faite avec d'autres mammifères : en effet, chez l'homme, on note l'absence d'une enzyme, l'uricase, qui permet la conversion de l'acide urique en allantoïne. Ce produit terminal est plus soluble dans le plasma que l'acide urique à pH physiologique. Cependant, une grande partie de la guanine et de l'hypoxanthine

est récupérée pour permettre la synthèse des nucléotides puriniques en se liant, grâce à une enzyme, la HGPRT, à la PRPP. (52) (53)

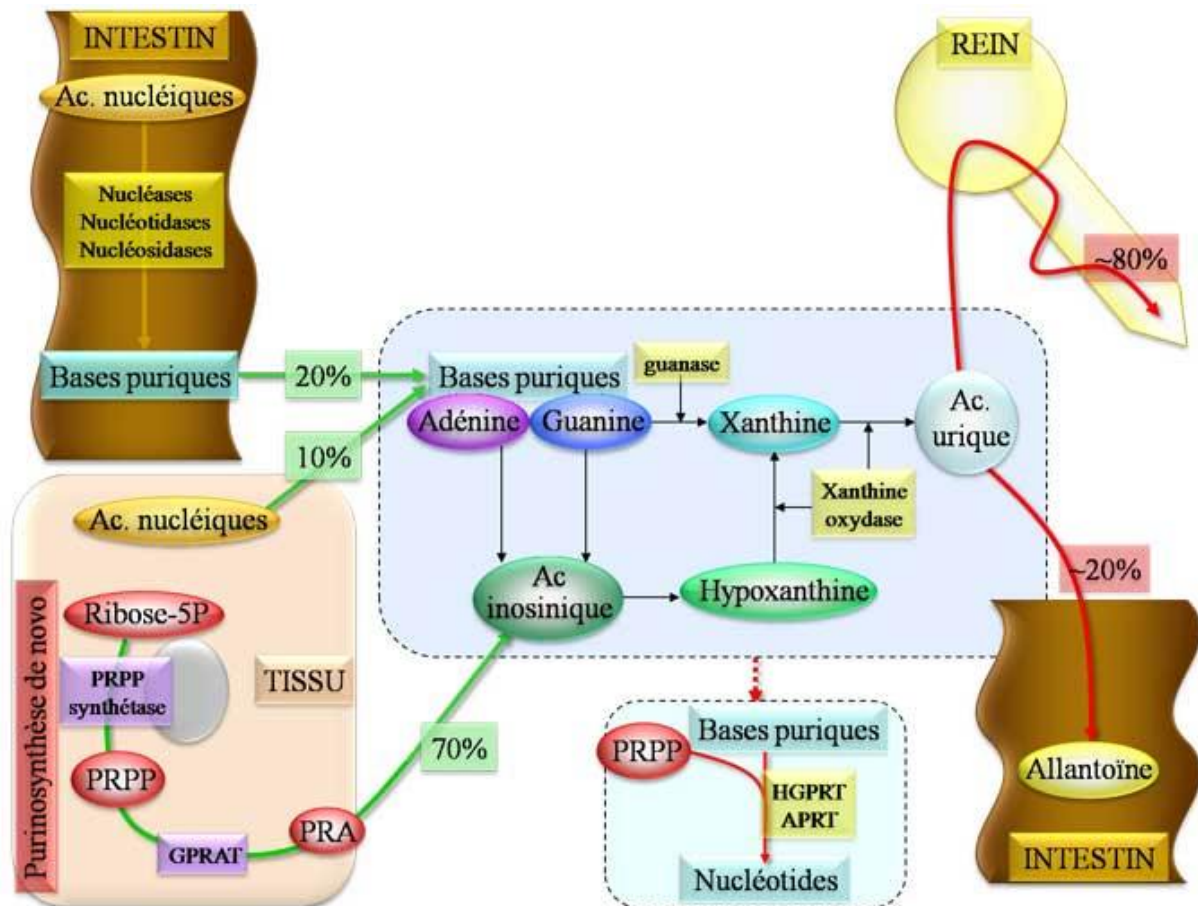


Figure 22 : Métabolisme de l'acide urique (54)

L'élimination de l'acide urique est majoritairement rénale (environ 70 à 80%). Cependant, la totalité de l'acide urique est filtrée par le glomérule. Au niveau du tube contourné proximal, ce dernier est ensuite réabsorbé puis sécrété. Une nouvelle réabsorption est également possible au niveau du TCP, ainsi que plus loin. Cela est possible grâce à l'action de transporteurs présents au niveau apical ou basal des cellules en échange d'anions ou hexoses. L'élimination digestive complète cette élimination rénale (20 à 30%). Par la présence des bactéries intestinales, l'acide urique est transformé en allantoïne. Cependant, ce mécanisme reste très minoritaire, si bien qu'un défaut d'élimination digestive aura peu d'influences sur l'uricémie. (52)

L'acide urique est un acide faible dont le pKa est de 5,8 : selon le pH il peut être présent sous forme d'acide ou d'urate de sodium. Au pH sanguin, il est majoritairement sous forme ionisée et libre, alors qu'une faible partie est liée à l'albumine ou à une α -globuline.

Les valeurs normales sont de 50 à 60 $\pm$ 10 mg/L (soit 297,5 à 357 $\pm$ 59,5 μ mol/L) chez les hommes et 40 à 45 $\pm$ 10 mg/L (soit 238 à 257.7 $\pm$ 59,5 μ mol/L) chez les femmes.

A pH physiologique, l'urate de sodium a un seuil de solubilité proche de 70 mg/L, valeur définie comme seuil de l'hyperuricémie. Au-delà de cette concentration, l'urate de sodium a tendance à cristalliser.

Au niveau urinaire, le pH a également des influences, puisque l'urate de sodium est plus soluble que l'acide urique. Ainsi, en alcalinisant les urines (pH proche de 7), on favorise la forme ionisée (90%) et donc on limite le risque de lithiase urique. (40) (43)

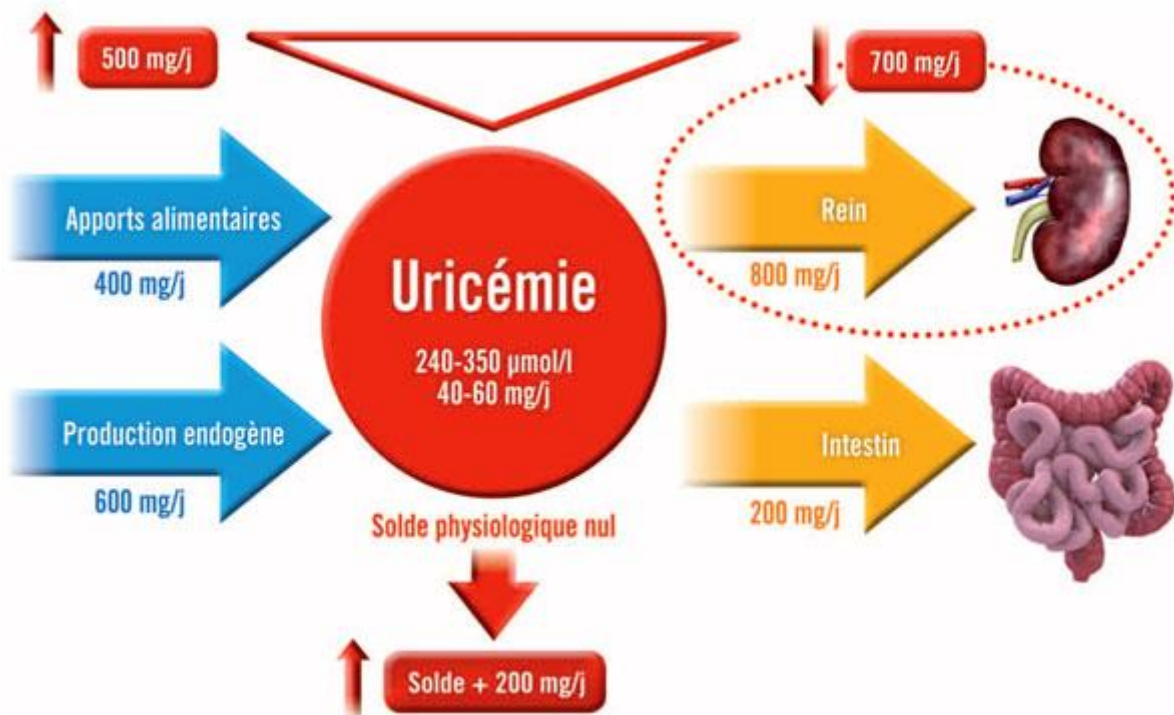


Figure 23 : Mouvements de l'acide urique (55)

Il y a donc une balance entre les entrées et les sorties. Un déséquilibre, causé par des excès alimentaires, par des facteurs génétiques, ... engendre une hyperuricémie.

2. Les gouttes primitives

Elles représentent 95% des hyperuricémies et des crises de gouttes. Elles sont liées, soit à une hypersynthèse hépatique *in novo*, soit à une hypoexcrétion rénale. Mais, dans la majorité des cas (70%), il s'agit d'une association des deux mécanismes. Ainsi, 90% des cas sont associés à une diminution de l'élimination rénale. (53)

Cela perturbe ainsi la balance entre la synthèse et les éliminations : les mécanismes ne se compensent pas suffisamment pour maintenir une uricémie comprise dans les valeurs normales.

Des facteurs génétiques sont ainsi évoqués : en effet, 25 à 30% des patients atteints de goutte ont au moins un parent souffrant d'hyperuricémie et 40% ont un parent également goutteux. Des gènes connus sont impliqués, notamment dans la diminution de la clairance rénale. (49)

Parmi ces gènes connus, certains sont responsables de l'hyperuricémie :

- Le gène SLC22A12 code pour le transporteur URAT 1. Ce dernier est localisé au niveau de la bordure en brosse de la membrane apicale des cellules du TCP. Il agit en synergie avec deux autres transporteurs apicaux, SMCT1 et 2 qui fournissent à URAT 1 des substrats permettant l'échange de l'urate. Il permet la réabsorption des ions urates en échange d'un anion organique comme un lactate, butyrate, nicotinate ... L'ensemble formé par ces trois transporteurs est nommé transportosome de l'acide urique. Ce polymorphisme est retrouvé chez plusieurs ethnies : japonais, chinois, mexicains, européens. (49) (53) (50) (40) (56)

- Le gène SLC2A9 code, quant à lui, pour le transporteur GLUT 9 localisé à la fois au niveau des membranes basale et apicale des cellules tubulaires. Ce transporteur a deux isoformes : une forme longue de 540 aa au niveau de la membrane basale et une forme courte de 512 aa sur la membrane apicale. Il permet la réabsorption de l'urate (membrane apicale), puis sa sécrétion au niveau sanguin (membrane basale). Il intervient également dans la réabsorption du glucose et du fructose. (53) (49) (50) (56)

- Le gène ABCG2 code pour un transporteur portant le même nom et qui permet la sécrétion dans les urines de l'urate au niveau de la membrane apicale des cellules tubulaires proximales. La substitution de la glutamine en lysine en position 141 (Q141R) de l'exon 5 est responsable d'une diminution de 53% de la sécrétion de l'urate, et expliquerait 10% des gouttes de la cohorte américaine ARIS. (50) (49) (53) (56)

- D'autres gènes interviennent dans la sécrétion de l'urate au niveau de la membrane apicale du TCP pouvant être associés à une hyperuricémie. Par exemple, le gène SCL22A11 code pour le transporteur OAT4 ou encore le gène SCL17A1 pour le transporteur NPT1. (53) (50) (49) (37)

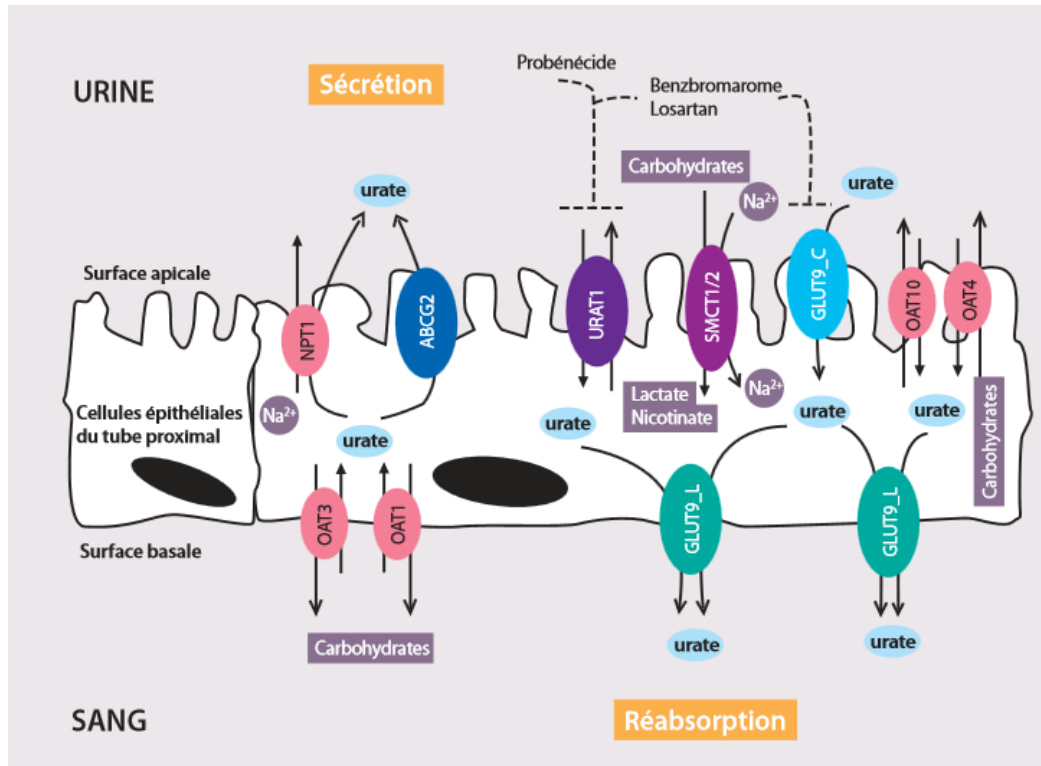


Figure 24 : Régulation rénale de l'acide urique (53)

L'hyperuricémie peut également s'expliquer par des enzymopathies, qui restent exceptionnelles. Ce sont des maladies récessives liées au chromosome X touchant ainsi que les garçons. Le déficit complet en HGPRT est responsable de l'encéphalopathie hyperuricémique de Lesch Nyhan (gène en position q26-q27 sur le chromosome X). Il engendre une accumulation de guanine et d'hypoxanthine, augmentant ainsi l'uricémie et ce, dès la plus petite enfance. En plus de cette hyperuricémie et de lithiase urique, on observe des troubles neurologiques avec un retard mental, des automutilations, un syndrome pyramidal, une dystonie et dysarthrie. Ce déficit peut être incomplet avec une goutte précoce (avant vingt-cinq ans), une uricémie > 100 mg/L et une uricurie > 1 000mg/24h, expliquant le risque de lithiase urique. Cependant, les symptômes mentaux sont peu ou pas marqués.

L'augmentation de l'activité de la PRPP synthétase augmente la synthèse hépatique des bases puriques au niveau des hépatocytes. Elle est plus rare que le syndrome de Lesch Nyhan mais touche également essentiellement les garçons et est responsable d'une goutte précoce avec hyperuricémie. Elle peut également s'accompagner de troubles neurologiques comme une surdité. (37) (57) (53) (56) (58)

Cela peut également s'expliquer par les néphropathies hyper-uricémiantes familiales. Il s'agit d'une maladie autosomique dominante, touchant les deux sexes, et liée à une mutation de l'uromoduline ou glycoprotéine de Tamm-Horsfall exprimée dans la partie ascendante de l'anse de Henlé. Cette protéine est la protéine la plus présente au niveau urinaire jouant un rôle dans la prévention des infections des voies urinaires. Ces mutations se traduisent par une hyperuricémie avec une goutte infantile, puis progressivement, une insuffisance rénale. (37) (40)

3. Les gouttes secondaires

Diverses causes peuvent entraîner des crises de gouttes. Cependant, elles ne représentent que 5% de l'ensemble des gouttes.

a) L'insuffisance rénale chronique

Elle en est une des principales causes. Elle engendre une diminution de la filtration glomérulaire, et donc de l'élimination de l'acide urique, ayant pour conséquence une augmentation de l'uricémie et du risque de développer une crise de goutte. Cette uricémie augmente en fonction du degré de l'insuffisance rénale. Deux néphropathies sont connues pour engendrer une hyperuricémie : la polykystose rénale et la néphropathie saturnine (diagnostiquée grâce à une plomburie provoquée).

Cette insuffisance rénale peut être cause et/ou conséquence de l'hyperuricémie. (41) (49)

b) Les médicaments

L'utilisation de certains médicaments a également un impact sur l'uricémie. Les plus concernés sont les diurétiques : ainsi les diurétiques de l'anse (furosémide, bumétanide) et thiazidiques ou analogues (hydrochlorothiazide, indapamide, bendrofluméthiazide, hydrofluméthiazide, chlortalidone) influent sur l'accroissement de l'uricémie. L'utilisation de diurétiques épargneurs potassiques ne semble pas avoir de conséquences sur l'acide urique. Les β -bloquants peuvent également avoir un effet hyper-uricémiant. De même, alors que l'aspirine à forte dose (>3 g/L) a un effet uricosurique, à faible dose (1 à 2 g/L) elle a un effet contraire. (48) (41)

D'autres médicaments semblent avoir un effet hyper-uricémiant mais à moindre mesure, notamment la ciclosporine et le tacrolimus (immuno-modulateur) par diminution de la sécrétion tubulaire de l'acide urique, l'éthambutol (antibiotique), le pyrazinamide (antituberculeux) ou encore les traitements cytolytiques des leucoses aiguës et des lymphomes. D'autres sont moins connus pour cet effet, mais une augmentation de l'acide urique est également possible avec le lévodopa (traitement anti-parkinsonien), la ribavirine et interférons (traitement antiviral pour l'hépatite B).

Au contraire certains médicaments peuvent diminuer l'uricémie (autres que ceux utilisés dans le traitement de la goutte) : la calcitonine (hormone sécrétée par la thyroïde), les œstrogènes, le fénofibrate (hypcholestérolémiant), le losartan (anti-HTA),

c) Le syndrome métabolique

L'hyperuricémie semble également régulièrement associée à un syndrome métabolique se caractérisant par :

- une obésité centrale (tour de taille ≥ 94 cm pour les hommes et ≥ 80 cm pour les femmes d'origine européenne ou un IMC > 30 kg/m²) ;
- une HTA ($\geq 130/85$ mmHg) ;
- une intolérance au glucose (glycémie veineuse à jeun $\geq 5,6$ mmol/L soit 1 g/L) ou diabète de type 2 ;
- dyslipidémie avec hypertriglycémie ($\geq 1,7$ mmol/L) et diminution des HDL cholestérol ($< 1,03$ mmol/L chez les hommes et $< 1,29$ mmol/L chez les femmes).

En effet, l'hyperinsulinémie engendre une augmentation de la réabsorption de l'acide urique. Ce risque est d'autant plus important avec l'utilisation de diurétiques pour traiter ces comorbidités. (59) (48)

d) Alcool

Toutes les études démontrent une augmentation de la prévalence et de l'incidence de la maladie goutteuse en cas de consommation chronique d'alcool. Ainsi, suite à une consommation supérieure à 207 mL d'alcool pur par semaine, l'incidence de la maladie est deux fois plus élevée chez l'homme et trois fois chez la femme. (41)

En effet, la transformation de l'éthanol en acétyl-coenzyme A consomme de l'ATP et conduit à la formation d'AMP, qui intervient dans les voies de synthèse de l'acide urique. De plus, l'alcool engendre une augmentation de l'acide lactique qui a un effet anti-uricosurique. (53)

Cette augmentation est particulièrement observée avec les alcools forts et la bière. Des études ont montré que la consommation de bière, même sans alcool, engendre une augmentation de l'uricémie car elle est riche en guanosine, précurseur de l'acide urique.

Cependant, le vin semble avoir peu de conséquence sur la concentration en acide urique mais agit sur d'autres facteurs de risques. (48)

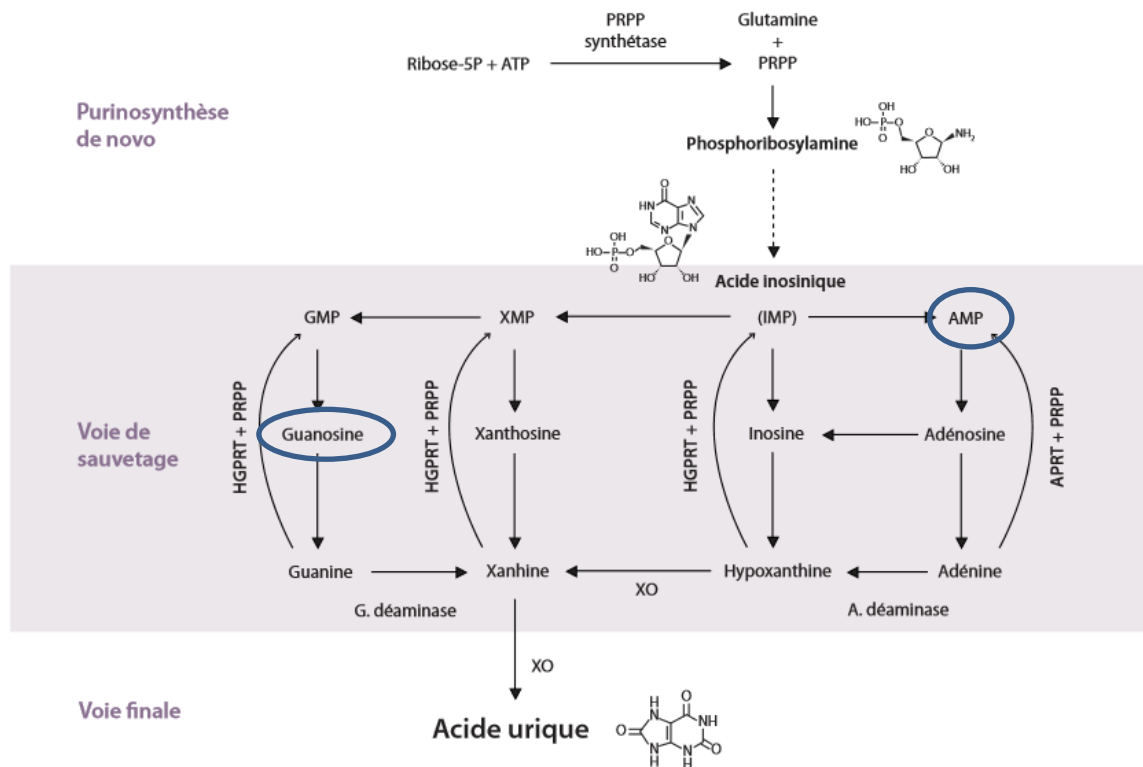


Figure 25 : Voies de synthèse de l'acide urique (53)

e) Alimentation

Les apports alimentaires ont un impact sur la production d'acide urique car ils sont une source de bases puriques, précurseurs de la synthèse de cet acide. Sont notamment concernés les aliments riches en purines : les abats (ris de veau, foie, cœur, tripe, langue, cervelle, ... quel que soit l'animal), la charcuterie et les saucisses, le gibier et l'oie sont des aliments très impactants.

Pour les produits de la mer, certains sont également à éviter : certains poissons (anchois, sardines, harengs, maquereaux), les fruits de mer de façon générale et plus particulièrement les coquilles Saint-Jacques, les moules. (50) (60)

Les boissons riches en fructose, notamment les sodas ou jus de fruits, augmentent le risque de goutte. En effet, le fructose peut induire un hyperinsulinisme, engendrant une diminution de l'excrétion rénale de l'acide urique. De plus, la phosphorylation du fructose par la fructokinase engendre la production d'AMP via la consommation d'ATP. (53)

Au contraire certains aliments jouent un rôle protecteur :

- La vitamine C et les produits laitiers allégés engendrent une augmentation de l'excrétion rénale de l'acide urique par compétition sur le transporteur URAT 1 (compétition avec l'acide urique au niveau de la réabsorption au niveau du TCP). Les produits laitiers auraient également un effet anti-inflammatoire par diminution de l'interleukine 1. De plus, la vitamine C aurait aussi une action anti-oxydante diminuant ainsi la réaction inflammatoire. Ainsi, une supplémentation par 500 mg/jour en vitamine C diminuerait l'uricémie de 20% ;
- Le café engendrerait une diminution de l'absorption digestive du glucose entraînant une diminution du pic insulinaire. De plus, il augmenterait la sensibilité des cellules à l'insuline. Il pourrait également jouer un rôle inhibiteur sur la xanthine oxydase. Cet effet serait plus important chez les hommes que chez les femmes et ne semble pas liés à la caféine ;
- Les cerises, riches en polyphénols et en vitamine C, ont un effet anti-oxydant. Elles pourraient également avoir une action au niveau de la filtration glomérulaire et sur la xanthine oxydase. (50) (51) (53)

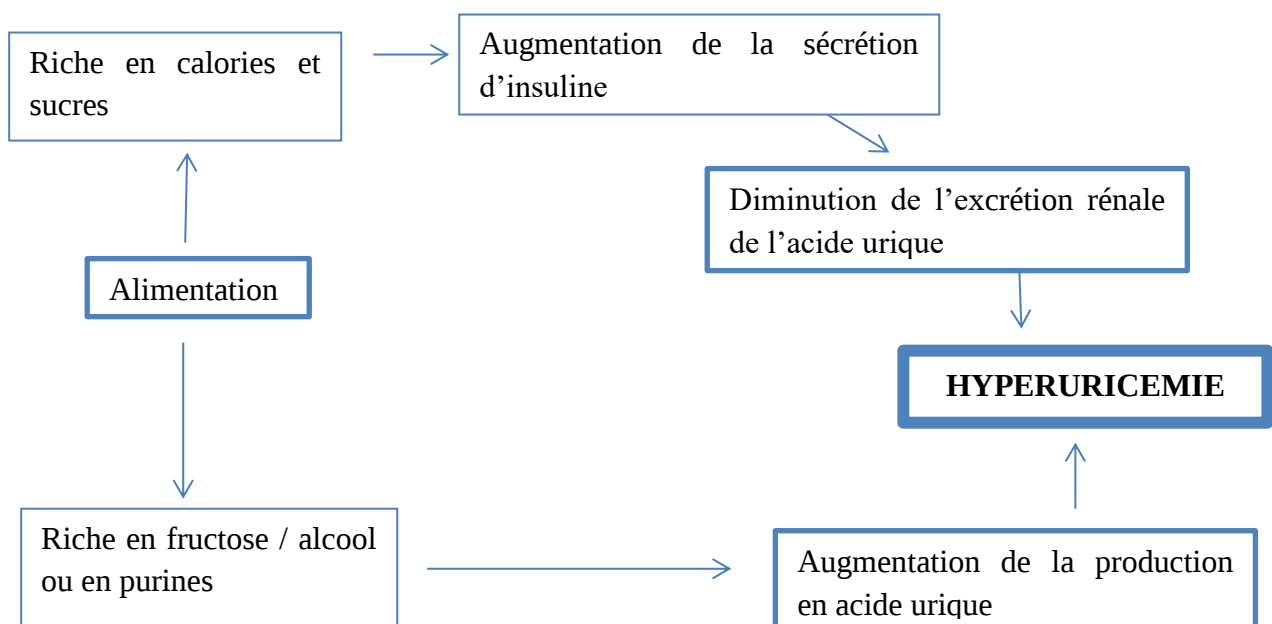


Figure 26 : Schéma représentation l'implication de l'alimentation dans l'hyperuricémie

f) Autres étiologies

D'autres causes sont à l'origine d'une augmentation de l'uricémie mais restent relativement rares.

- Hémopathies notamment les polyglobulies, la splénomégalie myéloïde, la leucémie myéloïde chronique ainsi que certains traitements. Cette hyperuricémie peut être prévenue par une diurèse alcaline abondante et par l'administration de pegloticase (Krystexxa®) (uricase permettant la dégradation de l'acide urique) ;

- La glycogénose hépatique de type 1 ou maladie de Von Gierke se caractérise par un déficit en glucose-6-phosphate qui, par un mécanisme complexe, engendre une diminution de l'élimination rénale de l'acide lactique et une augmentation de la production de l'acide urique entraînant ainsi une hyperuricémie. Il s'agit d'une maladie génétique rare récessive (chromosome 17). (53)

- Intolérance au fructose ;
- Psoriasis étendu ;
- Myxœdème ;
- Hyperparathyroïdie ;
- Mongolisme ;
- Effort musculaire par augmentation de l'acide lactique ;
- Jeûne et/ou déshydratation. (40)

Tableau 2 : Tableau résumant les causes de diminution de l'élimination d'acide urique

Primaires	Secondaires
Réduction de l'élimination rénale de l'urate	Réduction de l'élimination rénale de l'urate
- Idiopathique - Néphropathies hyper-uricémiantes familiales - Gouttes liées à une enzymopathie	- Hypertension - Hyperparathyroïdie - Myxœdème - Augmentation des acides organiques (exercice, jeûne, alcool,...) - Néphropathie saturnine - Polykystose rénale - Sarcoïdose - ...
	Administration de médicaments
	- Diurétiques à doses thérapeutiques - Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, β-bloquants - Aspirine à faible dose - Pyrazinamide - Ethambutol - Ciclosporine, tacrolimus - ...
	Diminution de la masse rénale fonctionnelle
	- Maladie rénale chronique
	Diminution de la filtration glomérulaire
	- Déshydratation - Diabète insipide

Tableau 3 : Tableau résumant les sources d'augmentation de la synthèse de l'acide urique

Primaires	Secondaires
Augmentation de la synthèse des purines	Augmentation du catabolisme des nucléotides puriniques engendrant une augmentation de la synthèse des purines
- Idiopathique - Déficit en HGPRT - Hyperactivité de la PRPP synthétase - Hyperproduction en ribose-5-phosphate	- Déficit en glucose-6-phosphatase - Intolérance héréditaire au fructose - ...
	Augmentation du turn-over des purines
	- Maladies lympho et/ou myéloprolifératives - Médicaments cytotoxiques - Hémopathies (polyglobulie secondaire, anémie hémolytique chronique, ...) - Psoriasis sévère - ...
	Augmentation de l'apport en purine
	- Alimentation

C. Evolution naturelle et complications

1. Histoire naturelle de la goutte

La maladie goutteuse a une histoire naturelle bien connue et qui commence par une hyperuricémie. Celle-ci peut rester asymptomatique pour une durée plus ou moins longue, durant laquelle des dépôts progressifs d'UMS se forment. En effet, quand la concentration en acide urique devient trop importante, l'urate n'est alors plus soluble et va ainsi cristalliser dans les tissus sursaturés. Cela dépend, certes de la concentration en acide urique, mais également du pH sanguin et de la température de l'organisme notamment. (61)

Suite à cette première crise, l'intervalle avec la prochaine est plus ou moins long et dépend de chaque individu. Durant cette période, il est possible d'avoir des crises d'inflammations dites « inter-critique » puisqu'elles n'entraînent pas de symptomatologie. Puis, ces crises sont de plus en plus rapprochées et deviennent plus longues et plus sévères. Au fur et à mesure, la goutte s'installe pour engendrer diverses complications. Cela est en lien direct avec la durée et le degré de l'hyperuricémie. (62)

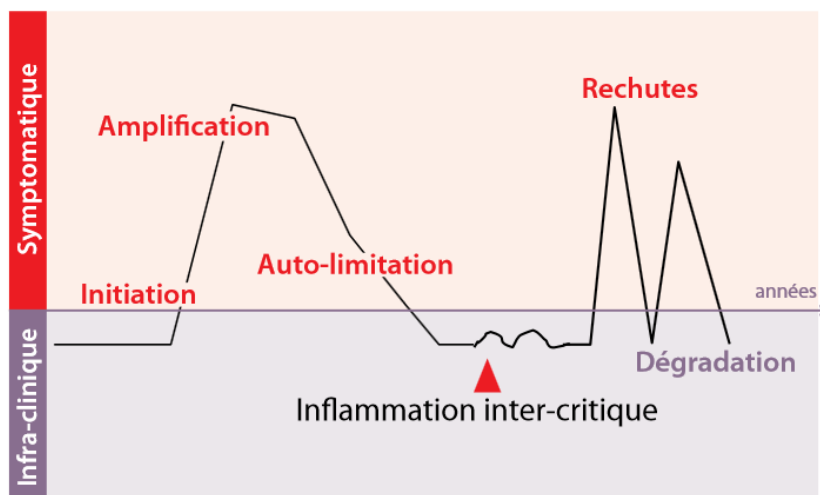


Figure 27 : Représentation schématique de l'histoire naturelle de la goutte (62)

a) L'accès aigu

Il s'agit d'une réaction inflammatoire microcristalline dont les acteurs principaux sont les polynucléaires neutrophiles et les monocytes/macrophages. L'immunité innée joue un rôle important. Cette crise est spontanément résolutive en sept à quinze jours. (61)

(1) Déclenchement de l'accès aigu

La réaction inflammatoire est déclenchée par la présence de cristaux d'UMS dans la cavité articulaire et qui vont peu à peu infiltrer la synoviale ou les cartilages. Celle-ci est composée de plusieurs étapes.

1. Irruption intra-articulaire des cristaux depuis les dépôts cartilagineux ou synoviaux grâce à des cellules pré-activées comme des acides gras libres alimentaires ;
2. Activation des cellules de la membrane synoviale ;
3. Production de cytokines pro-inflammatoires et des chémokines notamment l'IL-8 ;
4. Stimulation des cellules endothéliales capillaires et des mastocytes qui expriment une molécule d'adhésion, la E-sélectine ;
5. Recrutement synovial de monocytes sanguins et articulaire de PNN par diapédèse grâce à la E-sélectine ;
6. Amplification de la réaction ;
7. Résolution spontanée. (62)

Mais suite à une diminution de l'uricémie, d'une variation de la température et/ou du pH sanguin, d'un traumatisme local, d'une déshydratation, ... les cristaux alors libérés dans l'articulation vont activer les cellules de l'immunité (monocytes et PNN) selon deux mécanismes :

- la **phagocytose** des cristaux d'UMS : elle est favorisée par l'opsonisation des cristaux par les IgC, des protéines matricielles et/ou des fractions du complément. Cette phagocytose est faite par les macrophages puis par les PNN. Elle induit une libération d'enzymes lysosomiales et une activation des cytokines pro-inflammatoires, de prostaglandines et de ROS ;
- **interaction directe entre cellules et cristaux nus, non recouverts de protéines** (par liaisons électrostatiques ou par liaison directe avec un récepteur membranaire) **ou avec les cristaux revêtus de protéines** grâce à une protéine absorbée à la surface des cristaux suite à l'opsonisation comme par exemple le CD14. Ces interactions activent de nombreuses voies de signalisation intra-articulaires comme les protéines G, des tyrosines kinases, les MAPK, les phospholipases C, D, A2, (62)

(2) Inflammasome et immunité innée

L'immunité innée dépend en grande partie des cellules phagocytaires, notamment les monocytes, les macrophages et les PNN. L'IL-1 β et l'inflammasome jouent un rôle prépondérant.

L'inflammasome est un complexe formé par certaines protéines comme NALP3, qui appartient à la famille des NLRs ou *NOD-like receptors*. Ces NLRs sont des récepteurs intracellulaires qui vont détecter les microbes.

Ainsi, suite à leur phagocytose, les cristaux d'UMS sont capables d'activer cet inflammasome grâce à la libération d'enzymes lysosomales et la libération de ROS. Cette activation se fait grâce aux NLRs. Cette activation engendre une autre activation, celle de la caspase-1. S'ensuit l'activation de l'IL-1 β en trois étapes :

1. Production d'un précurseur pro- IL-1 β via le Nf-kB ;
2. Maturation du pro-IL-1 β via la caspase-1 activée grâce à l'inflammasome ;
3. Sécrétion de l'IL-1 β qui va pouvoir se lier à différents récepteurs afin de stimuler d'autres cytokines inflammatoires et chémokines.

Cependant, l'IL-1 β peut être activée par d'autres protéases, comme par exemple la protéinase-3 (PNN) ou encore la chymase (mastocytes), si bien que l'inflammasome n'aurait pas de rôle exclusif pour la maturation du pro-IL-1 β . (62) (61) (63) (64) (42)

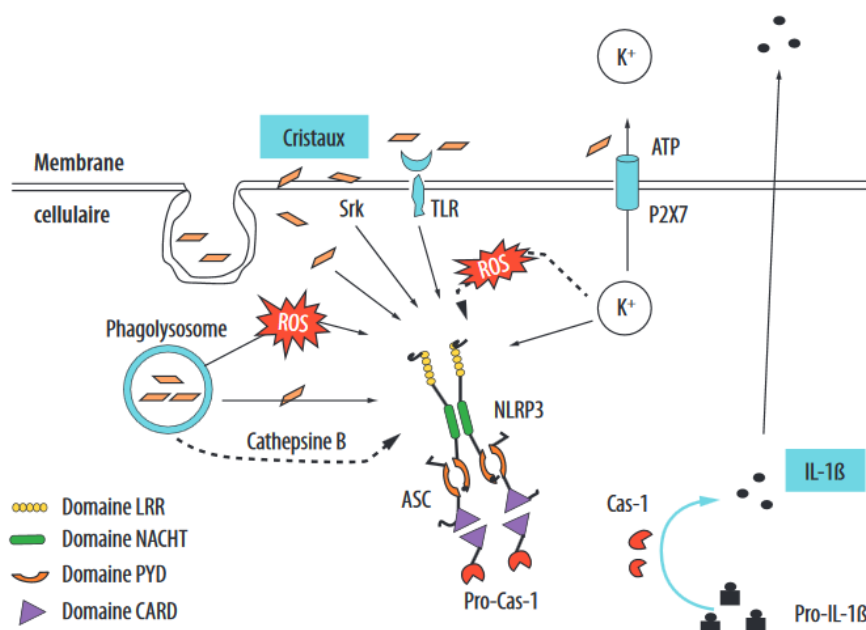


Figure 28 : Mécanismes de maturation de l'IL-1 β (65)

(3) Amplification de la réaction inflammatoire

Dans cette chaîne de réactions inflammatoires, ce sont les monocytes sanguins et les mastocytes résidents qui sont activés en premier. Ils vont ainsi libérer leurs granules préformés contenant de l'histamine, des cytokines inflammatoires (IL-1 β et TNF- α). Cela a pour conséquence d'activer les cellules endothéliales qui vont exprimer la E-sélectine pour recruter les PNN. Ces derniers sont attirés par un gradient chimotactique (C5a et IL-8).

Ainsi, l'amplification de ce phénomène inflammatoire est due à l'interaction PNN-cristaux d'UMS et à la phagocytose de ces derniers. (61) (62) (64) (42)

(4) Résolution spontanée de l'inflammation aiguë

Il y a tout d'abord une modification des cristaux d'UMS : diminution de la taille, perte de charges électriques, changement du revêtement protéique de surface (l'albumine et lipoprotéines ApoE remplacent les Ig). Ce dernier rend les cristaux incapables de déclencher une réponse inflammatoire.

Un second mécanisme concernant les macrophages et les monocytes entre en jeu. En effet, ces acteurs représentent la cellule régulatrice. Selon l'état de différenciation du monocyte vers le macrophage, le phagocyte fait pencher la balance d'un état asymptomatique à une inflammation aiguë, et inversement. Ainsi, ce « *switch* » monocyte/macrophage engendre une perte de capacité à produire des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF- α) et, à l'inverse, un gain à sécréter des cytokines anti-inflammatoires (IL-10, TGF- β), et ce après avoir phagocyté des cristaux d'UMS. Ce TGF- β 1, sécrété suite à l'ingestion de cellules apoptiques par les macrophages, va réduire le recrutement des PNN et des monocytes dans le tissu synovial, en diminuant l'activation cellulaire, ainsi que l'expression de l'IL-1 et de son récepteur.

L'apoptose des PNN et leur phagocytose par les macrophages permettent de limiter la réaction inflammatoire aiguë. Suite à l'activation des cristaux d'UMS, d'autres molécules inhibitrices peuvent être libérées : le monoxyde d'azote, le PPAR- γ (régulateur de transcription de certains gènes), l'IL-10 (cytokine anti-inflammatoire). (62) (61) (42)

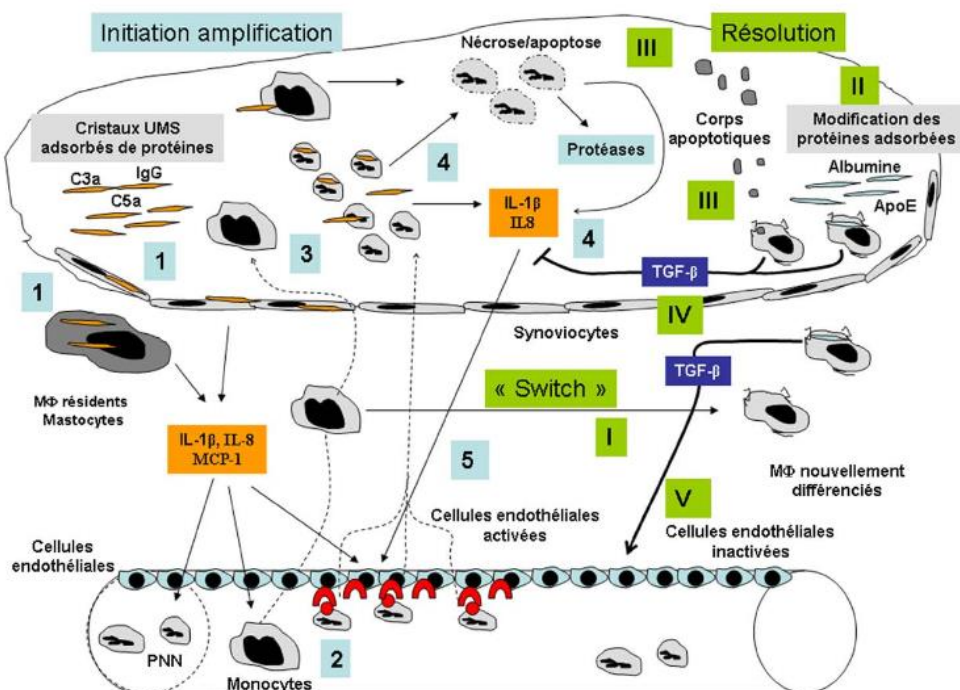


Figure 29 : Schéma de représentation d'une crise de goutte, de l'initiation à la résolution (53)

b) Inflammation inter-critique et chronique

Les cristaux d'UMS sont alors présents dans les liquides synoviaux. Cependant, ils sont trouvés durant la phase de résolution. Ils ont ainsi perdu leur capacité à déclencher une réaction inflammatoire ou le tissu synovial a perdu la capacité de répondre, et ce de façon temporaire. Malgré tout, une réaction inflammatoire de bas grade semble avoir lieu au niveau de la synoviale, mais pas suffisamment importante pour être symptomatique. (62)

c) Inflammation chronique et activation chondrocytaire

Les patients vont pouvoir développer une arthropathie goutteuse après des années d'hyperuricémie non traitée. Celle-ci se caractérise par des tophus intra et péri-articulaires. Ces derniers sont entourés d'une réaction granulomateuse de type réaction à un corps étranger. Ils vont croître en dégradant au fur et à mesure le cartilage et l'os, provoquant ainsi peu à peu une synovite chronique.

Selon l'étape de différenciation, on retrouve la présence de monocytes : les monocytes migrés autour des vaisseaux et les macrophages organisés en granulome. Ils vont exprimer le $TNF-\alpha$ et les métalloprotéases (MMP-2 et -9). Certains macrophages semblent être en apoptose, limitant ainsi leur activité protéasique.

Les macrophages CD68+ expriment à la fois l'IL-1 et le TGF-1 dans la première couronne cellulaire qui entoure le tophus ; ainsi le tophus contribue activement au cycle inflammatoire chronique, dépassé par les tentatives de résolution des accès et de réparation tissulaire.

Des suspicions sont faites sur des voies physiopathologiques supplémentaires pouvant être activées : activation de l'ostéoclastogénèse (destruction osseuse), inhibition des ostéoblastes (viabilité et activité), inflammation chronique en lien à la taille du tophus et son rôle dans le développement de l'athérosclérose, (62) (66) (67) (68) (69)

2. Complications chroniques

La goutte tophacée chronique se caractérise par la destruction et l'érosion progressive de l'os avec une atteinte polyarticulaire et parallèlement par la formation de tophi. Elle s'installe en cinq à dix ans après la première crise.

Le tophus est la conséquence d'une hyperuricémie prolongée, souvent en l'absence de traitement. Il s'agit de dépôts d'urate de sodium s'organisant en nodules indolores, de consistance dure et de couleur blanche ou chamois lorsqu'ils envahissent le derme. Ils siègent au niveau des tissus mous ou des épiphyses osseuses (préférentiellement au pavillon de l'oreille, articulations interphalangiennes, olécrâne, genou, structures tendineuses, ...) mais la plupart des tissus sous-cutanés, articulaires et para-articulaires peuvent être concernés. Plus ces tophi sont éloignés de l'articulation d'origine, plus la maladie est évoluée.



Figure 30 : Goutte tophacée d'un patient souffrant de psoriasis (10)



Figure 31 : Tophus du pavillon de l'oreille (70)

Ils sont isolés ou réunis et leur volume augmente progressivement. Cependant, ils peuvent s'ulcérer libérant une bouillie blanchâtre, qui s'écoule pendant plusieurs mois. Selon leur localisation, ils peuvent s'infiltrer et engendrer des troubles fonctionnels, comme par exemple des syndromes du canal carpien.

L'atteinte articulaire se caractérise par des synovites aiguës persistantes, symétriques ou non. Toutes les articulations peuvent être atteintes, y compris les articulations axiales ; cependant, les hanches et épaules semblent épargnées. On parle alors d'arthropathie goutteuse. Elle se traduit par une raideur, des douleurs à la mobilisation, des tuméfactions, (15) (16) (66)

L'évolution chronique de ces atteintes articulaires aboutit à la destruction progressive de l'articulation pouvant aller jusqu'à l'amputation. Ce phénomène peut être amplifié par la présence de comorbidités (HTA, syndrome métabolique, insuffisance rénale, risque cardiovasculaire, ...), causes ou conséquences de l'hyperuricémie.

3. Impact sur la qualité de vie

Des outils et des échelles sont mises en place pour évaluer le handicap (global ou localisé) et/ou la qualité de vie. Ces études ont montré que les patients atteints de goutte ont une tendance à s'isoler aussi bien de leur entourage familial, qu'amical et professionnel. En effet, l'accès goutteux engendre un impact physique et psychologique. La douleur engendre des arrêts de travail (chez le sujet jeune), en moyenne 4,6 jours de plus qu'un sujet sain. Le

fait que ces accès soient imprévisibles rend difficile la planification d'activités, renforçant ainsi l'isolement. L'affection impacte également la qualité de sommeil et sur la perception de soi (manque de confiance, sensibilité, sentiment d'incompréhension vis-à-vis de l'entourage, ...). (51) (71)

D. Diagnostic

En 2006, l'EULAR a publié des recommandations sur la goutte afin d'aider au diagnostic, pour avoir une prise en charge plus précoce et optimiser la prise en charge des patients.

1. Clinique

La crise aiguë est précédée de prodromes, souvent identiques chez un même patient, pouvant permettre de prévoir et prévenir l'accès de goutte. Ils sont d'ordre général (sensation de malaise, irritabilité, dyspepsie, frissons, ...) et local (paresthésies à type de picotements, crampes musculaires, lourdeur, ...). De plus, elle survient généralement suite à un facteur déclenchant : excès alimentaire (abats, gibier, viande en sauce, fruits de mer, ...) ou alcoolique, traumatisme ou microtraumatismes répétés (type chaussure trop serrée), infection, intervention chirurgicale ou prise de médicament, surmenage ou émotion vive, (15) (43)

La crise goutteuse se caractérise la plupart du temps par une apparition souvent nocturne et rapide (six à douze heures) :

- Douleurs intenses, violentes, exacerbées au contact et à la moindre tentative de mobilisation et généralement mono-articulaire (85% des cas) ;
- L'articulation présente des stigmates inflammatoires avec un œdème, un érythème et une chaleur locale et parfois même une peau qui desquame ;
- Des signes généraux peuvent être associés : fièvre jusqu'à 39°C, insomnie, malaise général pouvant rappeler ceux d'une arthrite septique. (72) (39) (73)

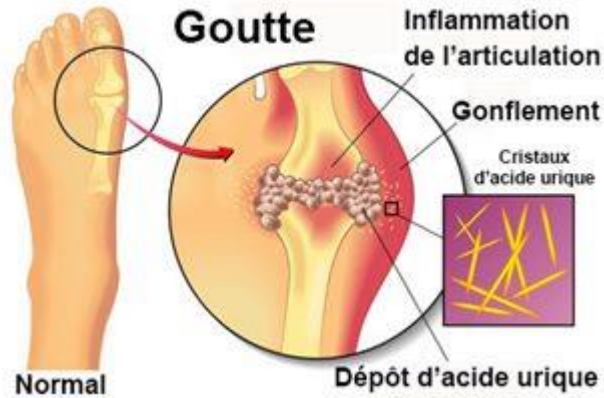


Figure 32 : Schéma représentant une crise de goutte touchant l'articulation MTP (74)

Le premier accès touche principalement le membre inférieur (articulation MTP, médio-tarsienne, tibio-tarsienne et le genou) (85 à 90% des cas) et plus précisément la première MTP du gros orteil (50% des cas). Cependant, elle peut se localiser à d'autres endroits comme le genou, le rachis, la hanche, les articulations interphalangiennes distales des doigts déjà atteints d'arthrose (notamment chez le sujet âgé avec une atteinte polyarticulaire)... Cette première crise est rarement polyarticulaire (3 à 14% des cas). (39) (15) (43)



Figure 33 : Crise de goutte touchant l'articulation MTP (75)

Reconnue précocement, la crise va céder en vingt-quatre à quarante-huit heures après la prise de colchicine (test diagnostique), sinon elle durera entre cinq à dix jours, puis la fonction articulaire reprend son activité normale. La régression de cet accès goutteux ne laisse aucune séquelle.

60% des patients auront une nouvelle crise dans l'année suivant cette première crise. Les récurrences interviennent à une fréquence variable entre chaque individu mais, peu à peu, se rapprochent dans le temps. De plus, l'accès goutteux devient de moins en moins franc mais aussi plus long dans la durée. Les récurrences ont une tendance à devenir poly-articulaires et à s'étendre au membre supérieur notamment la main et le poignet. Elles peuvent également être extra-articulaire voire même sous la forme de bursites oléocrâniennes ou pré-patellaires, de tendinites (surtout le tendon d'Achille) ou ténosynovites. [43] (39)

Un score a été établi pour permettre le diagnostic de la crise de goutte en médecine générale, en l'absence de ponction articulaire. Il repose sur plusieurs questions simples. Si le score est inférieur à quatre, alors la goutte est improbable. Au contraire, si celui-ci est supérieur à 8, alors la goutte est probable. Mais entre les deux, la goutte est incertaine. (43)

Facteur	Score
Sexe masculin	2
Antécédent de crise de goutte > 1	2
Survenue de la crise en moins de 24 heures	0,5
Localisation de l'arthrite en MTP 1	2,5
Rougeur associée	1
HTA ou >1 affection cardiovasculaire*	1,5
Uricémie > 35 µmol/L	3,5

* Angine de poitrine, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire ou maladie vasculaire périphérique.

2. Examens complémentaires

a) La biologie

Il est conseillé de doser l'uricémie, étant le facteur de risque principal de la goutte. Une hyperuricémie est constatée dans les deux tiers des cas. Cependant, il est possible d'observer un taux normal. Il est alors recommandé de vérifier cette uricémie à distance de l'accès (au moins quatorze jours après) pour confirmer une hyperuricémie chronique. (76)

b) Ponction de liquide synovial

Une ponction de liquide synovial est recommandée pour rechercher des cristaux d'UMS pour toute arthrite inflammatoire d'origine indéterminée. Ce prélèvement a lieu à même de l'articulation touchée. Ce liquide synovial montre la présence de nombreux éléments ($> 5\,000/\text{mm}^3$ voire même $100\,000/\text{mm}^3$), principalement des polynucléaires : cela pose le problème de diagnostic différentiel de l'arthrite septique. (43)

Pour avoir confirmation, la présence de cristaux d'UMS doit être mise en évidence dans le liquide synovial ou le tophus. Cette recherche doit se faire assez rapidement après le prélèvement puisque la solubilité des cristaux dépend de la température et du pH. Ces microcristaux d'UMS sont longs (2 à 20 μm), en forme d'aiguille, extra et intracellulaire, très biréfringents en lumière polarisée. (39) (76)

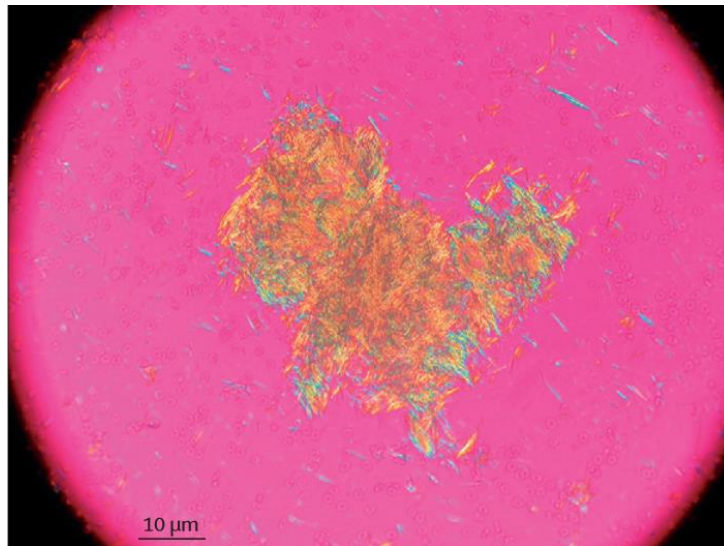


Figure 34 : Cristaux d'UMS vus en lumière polarisée issus de l'aspiration d'un tophus (39)

La présence de ces cristaux ne peut exclure la présence d'une arthrite septique puisque les deux affections peuvent coexister. Il est donc nécessaire de mettre le liquide synovial en culture. (77)

Cette recherche peut également se faire en période inter-critique, dans les articulations asymptomatiques pour confirmer le diagnostic.

c) L'imagerie

La radiographie conventionnelle n'a aucun intérêt dans l'accès aigu puisque les signes interviennent plus tardivement, mais peut permettre le diagnostic différentiel (fracture, bursite, sarcoïdose, ...). Cependant, elle retrouve sa place dans le diagnostic de la chronicité,

notamment dans la goutte tophacée avec des lésions très typiques (tophus intra-osseux avec un aspect troué ou encoché - lésions destructrices et reconstructrices avec des géodes épiphysaires sans condensation périphérique et respect de l'interligne articulaire, qui évoluent vers des signes d'arthrose à terme). (15)

L'échographie peut contribuer au diagnostic de la crise aiguë avec des signes évocateurs : l'aspect en « double contour » (épais liseré hyperéchogène à la surface du cartilage) ou en « tempête de neige » (aspect hétérogène du liquide articulaire dans lequel flottent des agrégats hyperéchogènes). Elle peut également aider au diagnostic des tophi avec des plaques d'échogénicité différente. En mode doppler, l'échographie montre une couronne hypervascularisée autour de ce tophus. (76) [43]

L'IRM et la tomodensitométrie sont, quant à elles, des techniques émergentes pouvant être utilisées pour une crise de goutte ou son suivi, mais cela reste encore rare. (39)

IV. Colchicine et autres traitements

A. Zoom sur la colchicine

La colchicine est principalement indiquée dans le traitement de l'accès aigu de goutte mais également en prévention des crises. Effectivement, elle est prescrite pendant les premiers mois de l'instauration d'un traitement hypo-uricémiant ou uricosurique car des crises peuvent survenir durant cette période. Elle sera utilisée jusqu'à normalisation de l'uricémie ou disparition des dépôts tophacés. Elle peut être utilisée également comme test diagnostique et thérapeutique lors d'une première crise. [54, p. 1532-1533] (79)

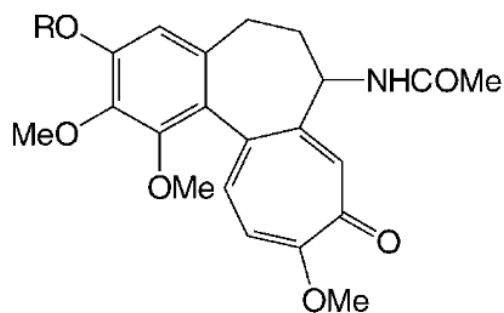
D'autres indications sont possibles, mais sont moins fréquentes que la goutte : lors d'accès aigus microcristallins (notamment pour la chondrocalcinose articulaire en traitement de la crise et en prévention car elle n'a pas d'indication dans une tendinopathie à cristaux d'apatite de calcium), la maladie périodique (en prévention des accès inflammatoires ou l'apparition d'amylose AA) ou encore la maladie de Behçet. Elle est parfois prescrite hors AMM dans l'aphtose vulgaire récidivante, la sclérodermie, le psoriasis ou autre maladie de peau impliquant l'infiltration de neutrophiles. (78) (79) (80)

En France, la colchicine est présente sous deux présentations : COLCHICINE OPOCALCIUM[®], comprimés dosés à 1 mg de colchicine et COLCHIMAX[®] où la colchicine cristallisée à 1 mg est associée à du méthylsulfate de tiémonium (parasympholytique) (50 mg) et à de la poudre d'opium (12,5 mg), ajoutés pour contrer les troubles digestifs pouvant être induits par la colchicine. (78)

1. Propriétés chimiques

La colchicine est un alcaloïde tricyclique isoquinoléique, extrait de plantes du genre *Colchicum* mais également d'autres plantes de la famille des Colchicacées, comme le genre *Gloriosa* par exemple. La meilleure source de colchicine reste tout de même *Colchicum autumnale*. Les alcaloïdes sont présents dans toute la plante mais la colchicine est principalement concentrée dans les graines (0,6 à 1,2% de colchicine) et le bulbe (environ 0,6%). L'industrie pharmaceutique utilise principalement les graines pour extraire les dérivés colchicinoïdes, puisque la teneur en colchicine est variable au cours du cycle de vie dans les organes souterrains. En effet, outre la colchicine, le colchique produit la 3-déméthylcolchicine et le colchicoside. Ce dernier sert de précurseur à la synthèse du thiocolchicoside, dérivé soufré semi-synthétique utilisé comme myorelaxant dans les contractures musculaires.

La colchicine a pour formule chimique : (S)-N-(5,6,7,9-tétrahydro-1,2,3,10-tétraméthoxy-9-oxobenzo-[a]-heptalen-7-yl) acétamide soit C₂₂H₂₅NO₆.



- | | | |
|-----|----------------------|------------------------|
| (1) | Colchicine | R = Me |
| (2) | 3-Demethylcolchicine | R = H |
| (3) | Colchicoside | R = β -D-Glucose |

Figure 35 : Formule chimique des colchicinoïdes (81)

Il s'agit d'une poudre de couleur jaune pâle/blanche qui noircit à la lumière. Elle a un goût amer. Sa masse moléculaire est de 399,44 g/mol, son pKa est de 1,7 et son poids de fusion est situé entre 155 et 157°C. Elle est soluble dans l'eau, l'alcool et le chloroforme mais très peu dans l'éther. Cela conditionne donc les méthodes d'extractions et leurs conditions optimales d'extraction et de séparation (utilisations de solvants, la température, la durée, ...) des autres alcaloïdes et autres composés (inuline, amidon, ...) contenus dans les graines. Différentes méthodes peuvent ainsi être utilisées : extraction conventionnelle (par reflux, par macération, ...), extraction par le dioxyde de carbone supercritique (méthode plus récente), HPLC suivie par une détection par absorbance UV (préférentiellement pour la séparation), par exemple. (32) (81) (82) (83)

2. Mécanisme d'action

La colchicine agit en se fixant sur les molécules de tubuline β intervenant dans la multiplication cellulaire. Cette fixation empêche la polymérisation en microtubules, constituants du cytosquelette, bloquant ainsi la division cellulaire au stade de la métaphase (activité antitumorale), mais ayant également d'autres conséquences. En effet, ces microtubules interviennent également dans la transduction de signal, la régulation de l'expression de gènes, la migration mais aussi la sécrétion des cytokines. (80)

Cela engendre donc une :

- inhibition de la motilité des leucocytes dont les PNN qui, en temps normal, convergent vers les cristaux d'acide urique et participent à la réaction inflammatoire : cela réduit ainsi la phagocytose de ces cristaux d'UMS et donc l'inflammation associée puisque la production et donc l'activité de l'IL-1 β est inhibée. Cette inhibition de la phagocytose diminue ainsi la production d'acide lactique, ce qui permet de maintenir un pH local normal puisque l'acidité favorise la précipitation de cristaux d'UMS.
- inhibition de la dégranulation des mastocytes ;
- modulation de l'activité des cyclo-oxygénases COX-1 et COX-2 jouant un rôle majeur dans la production des prostaglandines pro-inflammatoires ;
- modulation de la maturation et de la production de cytokines ;
- diminution de l'expression des récepteurs au TNF- α à la surface des macrophages et des cellules endothéliales ;
- inhibition de la production d'anion superoxyde appartenant aux ROS ;
- plus récemment, à fortes doses, il a été montré que la colchicine a une action inhibitrice sur l'inflammasome et donc sur l'activation de la caspase-1 et par conséquent celle de l'IL- β .

Ainsi la colchicine n'a pas d'effet direct anti-inflammatoire mais indirect puisqu'elle inhibe la migration de certains éléments pro-inflammatoires et permet d'interrompre la boucle d'auto-entretien du processus inflammatoire. (80) (84) (85)

3. Propriétés pharmacocinétiques

Suite à l'administration par voie orale, la colchicine est absorbée au niveau du jéjunum et de l'iléum. Sa biodisponibilité varie entre chaque individu, mais semble inférieure à 50% puisqu'étant lipophile, elle est retenue par la barrière intestinale. Le pic plasmatique est atteint en trente à quatre-vingt-dix minutes. Des différences peuvent s'expliquer par la présence de CYP 3A4 (métabolisme de la colchicine) et de glycoprotéine P ABCB 1 (sécrétion de la colchicine de l'entérocyte vers la lumière intestinale) au niveau des entérocytes. De plus, les diarrhées, nausées et vomissements induits par la colchicine peuvent également influencer sur cette absorption.

Elle a une bonne distribution qui s'étend au-delà du compartiment extracellulaire. En effet, son volume de distribution est de 7 à 10 L/kg. Elle diffuse dans de nombreux tissus par la présence de la glycoprotéine P (muqueuse intestinale, foie, rein, cerveau, ... à l'exception du myocarde, des muscles squelettiques et des poumons), ainsi que dans les leucocytes. Cette diffusion peut être limitée par la saturation du transporteur par d'autres médicaments ou molécules ou par toute autre cause de dysfonction. Elle traverse la barrière placentaire. Elle se

fixe principalement à l'albumine (40%) et de façon négligeable à l' α 1-glycoprotéine acide, γ -globulines et lipoprotéines. Le pic de concentration intracellulaire est atteint après quarante-huit heures, ce qui explique l'effet sur les leucocytes (inhibition du chimiotactisme ou de l'adhésion) vingt-quatre à quarante-huit heures après l'administration de colchicine.

Elle subit un métabolisme hépatique. Seule la fraction plasmatique libre est extraite par le foie. Elle est déméthylée en 2-, 3- et 10-déméthylcolchicine par le CYP 3A4. Suite à cette métabolisation, la colchicine subit une élimination biliaire puis un cycle entéro-hépatique dans lequel la glycoprotéine P ABCB1 joue un rôle important, notamment pour la sécrétion hépatique. Cela représente la voie majeure d'élimination par voie fécale. Parallèlement, elle peut être éliminée par voie rénale (5 à 20%) avec une filtration glomérulaire et une sécrétion tubulaire. Sa clairance rénale est d'environ 4L/heure. Sa demi-vie d'élimination est approximativement de seize heures mais l'arrêt de l'effet biologique est observé en vingt-quatre à quarante-huit heures.

Ainsi, les autres médicaments ou autres molécules qui vont agir sur le CYP 3A4 ou sur la glycoprotéine P ABCB 1 auront une influence sur le métabolisme de la colchicine, avec des risques de diminution de l'efficacité ou au contraire de surdosage. (80) (84) (86)

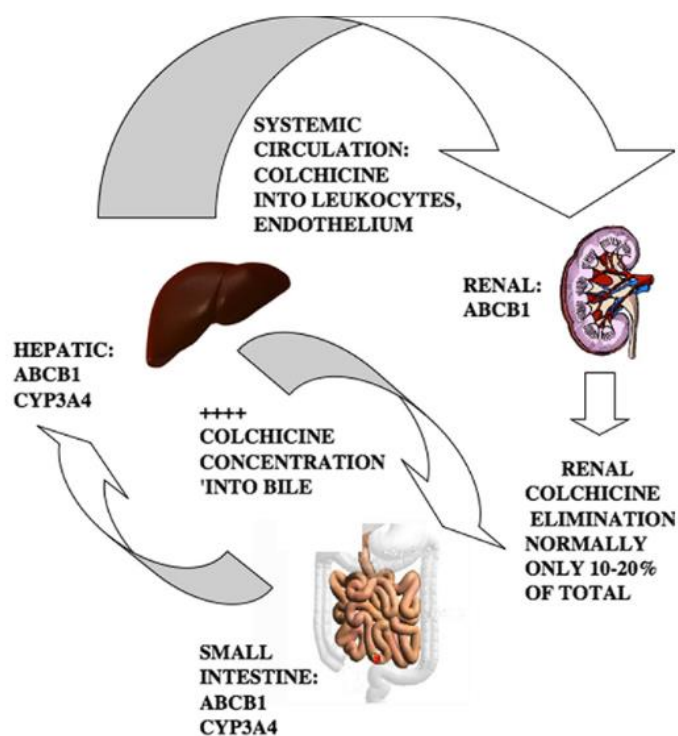


Figure 36 : Représentation schématique du métabolisme de la colchicine (84)

4. Effets indésirables

Les effets indésirables, dose-dépendants, les plus fréquents ($\geq 1/10$) sont d'ordre gastro-intestinal avec des nausées, vomissements et surtout diarrhées pouvant apparaître dès douze à quarante heures après l'instauration du traitement. Ce sont les premiers signes d'un surdosage, si bien qu'il n'est pas conseillé de l'associer systématiquement avec un anti-diarrhéique. En cas de diarrhées, il est conseillé de réduire les doses ou d'arrêter le traitement. Il est alors important de rappeler les mesures hygiéno-diététiques de la prise en charge de la diarrhée et éventuellement la mise en place d'un traitement anti-diarrhéique type lopéramide, puisque la cause est d'origine mécanique. (79)

D'autres effets sont possibles mais peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$) voire rares ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$) réversibles à l'arrêt du traitement :

- affections musculosquelettiques à type de neuromyopathies voire rhabdomyolyse ;
- affections dermatologiques avec une urticaire ou des éruptions morbilliformes ;
- affections hématologiques pouvant être graves avec leuco-, neutro- et/ou thrombopénie. Des rares cas de pancytopenies ont été rapportés par toxicité médullaire (patients à risque de surdosage ou ayant un traitement capable d'induire une toxicité médullaire) ;
- troubles de la reproduction avec une azoospermie. (79) (78)

Certains autres effets peuvent apparaître, mais sont liés au tiémonium et donc présents qu'avec la spécialité COLCHIMAX[®] ; il s'agit d'effets anticholinergiques (sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire, épaississement des mucosités bronchiques, diminution de la sécrétion lacrymale, troubles de l'accommodation) ainsi qu'un risque de confusion mentale chez la personne âgée. (79)

5. Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses

De par sa métabolisation hépatique et son élimination en partie rénale, la colchicine est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance à la créatinine < 30 mL/min) et/ou hépatique sévère. Ainsi, avant toute instauration de traitement, cela nécessite de faire un bilan hépatique, rénal (clairance de la créatinine) et une NFS. Devant une insuffisance rénale, il est nécessaire d'adapter la posologie et de réévaluer régulièrement cette clairance à la créatinine, la NFS, puisque le risque d'apparition d'effets indésirables est majoré. (87) (79)

Quant à lui, le COLCHIMAX[®] est contre-indiqué en cas de glaucome à angle fermé ou de troubles urétroprostatiques (risque de rétention urinaire), du fait des effets anticholinergiques du tiémonium. Pour les mêmes raisons et en plus de celles déjà citées, il est à utiliser avec prudence en cas d'hypertrophie bénigne de la prostate, d'insuffisance coronarienne, de troubles du rythme, de bronchite chronique ou encore d'atonie intestinale,

Les macrolides, à l'exception de la spiramycine, ainsi que la pristinamycine, puissants inhibiteurs du CYP 3A4, sont contre-indiquées en association avec la colchicine, puisqu'ils augmentent le risque de surdosage.

Il est donc important, avant d'instaurer un traitement, de vérifier le traitement déjà en place du patient pour éviter le risque d'interactions et notamment de surdosage en colchicine. En effet, il est déconseillé, de façon générale, d'utiliser conjointement un inhibiteur du CYP 3A4 avec la colchicine pour un risque de surdosage par diminution du métabolisme de la colchicine. Le risque est semblable avec le vérapamil, qui est également un inhibiteur de la glycoprotéine P. De plus, avec la ciclosporine, on observe une compétition au niveau de l'élimination rénale (inhibition par la ciclosporine) engendrant un risque majoré de troubles neuromusculaires.

Enfin, certaines associations nécessitent une surveillance particulière :

- Avec les anti-vitamines K on a un risque majoré d'hémorragie lié à la potentialisation de l'activité des AVK. Cela nécessite donc un suivi plus régulier de l'INR avec une adaptation potentielle de la posologie de l'AVK, et ce jusqu'à 8 jours après l'arrêt de la colchicine ;
- Avec les statines (inhibiteurs de l'HMG-coA réductase), un risque majoré de rhabdomyolyse ou de pancytopenie nécessite un suivi clinique et biologique. (79) (78)

Tableau 4 : Liste des molécules interagissant avec le CYP 3A4

Inhibiteurs du CYP 3A4	Inducteurs enzymatiques
Inhibiteurs puissants du CYP 3A4 : - Les macrolides sauf la spiramycine - Le stiripentol (antiépileptique) - Les antifongiques azolés - Les inhibiteurs de protéases notamment le ritonavir	Inducteurs enzymatiques puissants : - Le millepertuis - Les antiépileptiques (carbamazépine, phénobarbital, primidone, phénytoïne, fosphénytoïne) - Les antituberculeux (rifampicine, rifabutine) - Les INNTI (efavirenz, névirapine)
Autres inhibiteurs : - Les anti-arythmiques (amiodarone, quinidine) - Les inhibiteurs calciques - Le triclabendazole (antiparasitaire) - La cimétidine (anti-H2) - Le bicalutamide (anti-androgènes) - Les antidépresseurs IRSS (fluoxétine, paroxétine) - Le jus de pamplemousse - ...	Autres inducteurs : - L'alcool - Le tabac - La griséofulvine (antifongique)

La marge thérapeutique de la colchicine est étroite, si bien que ces interactions médicamenteuses peuvent entraîner un surdosage en colchicine. (88)

6. Surdosage

La colchicine est un produit toxique pouvant entraîner la mort en cas de surdosage important. La dose toxique est définie à 10 mg et la dose mortelle au-delà de 40 mg de colchicine. Utilisée à posologie normale, dans le traitement curatif ou préventif de la goutte, la colchicine est généralement bien tolérée, mais lors d'intoxications volontaires ou accidentelles, elle entraîne des manifestations toxiques pouvant être extrêmement graves. La clinique dépend de la quantité de colchicine ingérée et apparaît en moyenne trois heures après l'ingestion (latence entre une à huit heures).

- Troubles digestifs : douleurs abdominales, vomissements, diarrhées profuses voire sanglantes nécessitant l'arrêt pendant au moins trois jours. Si cela perdure, on a un risque de déshydratation avec une acidose métabolique et d'hypotension ;
- Troubles hématologiques : atteinte médullaire engendrant tout d'abord une hyperleucocytose suivie d'une leucopénie et thrombopénie et d'une coagulopathie de consommation ;
- Dépression respiratoire ;
- Alopécie au dixième jour ;
- Atteinte rénale aiguë avec oligurie et hématurie ;
- Possibilité de mort par déséquilibre hydroélectrolytique, choc septique, collapsus cardiovasculaire ou encore paralysie neuromusculaire.

Il n'existe pas d'antidote spécifique de la colchicine. Ainsi, le traitement est purement symptomatique (rééquilibration hydroélectrolytique, antibiothérapie générale, assistance respiratoire), après avoir essayé d'éliminer le toxique par lavage gastrique si la prise en charge est précoce puis par aspiration duodénale (l'hémodialyse est inefficace puisque le Vd est trop important). Cela est associé à une surveillance très attentive de la clinique et de la biologie. (79) (78)

B. Recommandations

En 2006, l'EULAR publie des recommandations concernant la prise en charge de la goutte ainsi bien pour la crise que pour le traitement de fond et les mesures hygiéno-diététiques.

1. Mesures hygiéno-diététiques

Il est important que chaque patient :

- Reçoive une éducation thérapeutique concernant la physiopathologie de la goutte avec ses facteurs de risque et les comorbidités associées, les modalités de prises en charge et les différents traitements existants ;
- Obtienne des informations et conseils d'hygiène de vie : perte de poids en cas d'obésité, aliments à limiter et d'autres à éviter, notamment la consommation d'alcool et plus spécialement de bière et de sodas sucrés, et ceux au contraire à privilégier (produits peu gras et activité physique régulière, diurèse alcaline avec de l'eau type VICHY Saint-Yorre[®] ou Célestins[®] sauf si nécessité de faire un régime désodé) ... ;
- Ait un dépistage des comorbidités et des facteurs de risques cardiovasculaires : hyperlipidémie, HTA, diabète, obésité, tabac, insuffisance rénale, maladie coronarienne et cardiaque, artériopathie des membres inférieurs. Cela permet ainsi une prise en charge globale de la maladie ;
- Si nécessaire, ait un changement de traitement, si la goutte est associée à la prise de diurétiques de l'anse ou thiazidique. De plus, en cas d'hyperlipidémie ou d'HTA, on préférera la prescription de fénofibrate et de losartan ou inhibiteur calcique, qui ont un effet hypo-uricémiant. Une supplémentation de vitamine C aura un petit effet uricosurique ; (89) (90)

A privilégier		
	La perte de poids	En cas de surcharge pondérale, elle doit être progressive et l'alimentation doit rester équilibrée. Les régimes trop sévères et les régimes hyperprotéinés peuvent provoquer la survenue de crises de goutte.
	L'activité physique modérée et régulière	Marche rapide (½ h par jour), natation, vélo, en évitant les sports traumatisants pour les articulations comme le tennis ou le football.
	Certaines boissons	Au moins 1,5 litres de liquide par jour. Non alcoolisées, allégées en sucre (sans fructose).
	Certains aliments	Pauvres en purines (laitages allégés, œufs, fruits, légumes, pâtes, pain et céréales...).

Figure 37 : Règles hygiéno-diététiques à favoriser (91)

	À limiter	À éviter
 Soupes	Potages de pois secs, fèves, lentilles	Bouillon de viandes, potages type consommés
 Poissons	- Crevettes, crabes, coquillages - Anguille, truite	- Anchois, sardines, harengs, maquereaux - Moules - Coquilles Saint-Jacques - Autres crustacés - Œufs de poisson
 Viandes	- Viandes de porc, de veau, d'agneau et de bœuf - Volailles, lapin - Jambon	- Abats (ris de veau, rognons, foie, cervelle, langue, tripes, cœur) - Saucisses et autres charcuteries - Gibiers et viandes faisandées - Oie
 Laitages	Beurre	
 Fruits et légumes	Asperges, champignons, chou-fleur, épinards, pois secs, haricots secs, lentilles	
 Céréales	- Germes de blé - Son	
 Boissons	- Vin (y compris le champagne) - Sodas - Jus de fruits riches en fructose (jus de pomme, jus d'orange, jus de raisin)	- Apéritifs et digestifs - Bières (même SANS alcool)

Figure 38 Liste des aliments riches en purines (91)

2. Traitement de la crise

Selon les recommandations de l'EULAR et de l'ACR, la mise en place de ce traitement de l'accès aigu a pour objectif l'antalgie. Pour cela, il est nécessaire que le traitement soit initié le plus rapidement possible (dans les vingt-quatre heures qui suivent le début de la crise). Ainsi, il est important que le patient soit bien informé, afin qu'il puisse reconnaître les signes cliniques pour commencer le traitement avant même d'aller consulter le médecin. En cas de traitement de fond en place, celui-ci doit être poursuivi pendant toute la durée de la crise.

Le traitement mis en place dépend de l'intensité de la douleur évaluée par l'EVA (légère à modérée si $EVA \leq 6$ ou sévère si $EVA > 6$) et du nombre d'articulations touchées.

En cas de crise légère à modérée, une monothérapie est recommandée, avec la possibilité de trois options thérapeutiques :

- La colchicine ;
- Les AINS ;
- Les corticoïdes systémiques en seconde intention.

En cas de crise plus sévère, une bithérapie est recommandée en associant :

- La colchicine avec un AINS ou un corticoïde par voie orale ;
- Un corticoïde intra-articulaire avec la colchicine ou un anti-inflammatoire (AINS ou corticoïde par voie orale).

L'association corticoïdes oraux avec un AINS n'a pas été testée, du fait du risque de toxicité au niveau de l'estomac.

Aucun consensus n'est proposé, si bien que le choix de la molécule ou de l'association est laissé au prescripteur, en tenant compte des comorbidités et contre-indications du patient, des crises précédentes et de l'efficacité des traitements. De nouveaux traitements émergent mais reste encore peu prescrits. (62) (90)

En plus de ce traitement médicamenteux, il est recommandé d'appliquer de la glace sur l'articulation touchée pendant dix à quinze minutes trois fois par jour (jamais à même la peau). Cela permet effectivement de réduire la durée de l'accès goutteux. Un arceau de lit peut également être proposé, afin d'éviter le contact avec le drap qui est très douloureux. De plus, des ponctions-aspirations intra-articulaires peuvent être réalisées chez les patients ayant des contre-indications aux traitements généraux et une atteinte mono ou oligoarticulaire sévère. Cependant, aucune étude n'a été réalisée, mais reste notamment intéressante en cas d'arthrite infectieuse associée. (43) (92)

a) Colchicine

En France, sont disponibles des comprimés sécables de colchicine dosés à 1mg. Ainsi, deux schémas thérapeutiques sont proposés et doivent être mis en place dans les douze heures suivant le début de la crise pour une meilleure efficacité. Ainsi, il est conseillé que chaque patient ait sa colchicine à disposition.

- Soit un traitement de dix à quinze jours selon le schéma :
 - Le 1^{er} jour 3 mg à raison d'un comprimé à chaque repas ;
 - Le 2^{ème} et 3^{ème} jour 2 mg avec un comprimé le matin et un le soir ;
 - Le 4^{ème} et jours suivants 1 mg le soir ; (62) (93)
- Soit 1,5 mg en trois prises espacées d'une heure entre elles le premier jour (ou une dose de charge de 1mg suivie de 0,5 mg une heure plus tard, dose pouvant être répétée sans dépasser 2 mg), suivis d'une dose quotidienne variable en fonction du degré d'inflammation résiduelle. Le traitement durera quinze jours. (90) (94)

La deuxième proposition semble être de plus en plus recommandée notamment par la société britannique de rhumatologie et l'EULAR, qui ont optés pour cette option. En effet, des petites doses semblent être efficaces et permettent de limiter les troubles digestifs, qui peuvent survenir en douze à quarante-huit heures après le début du traitement. Rappelons que la survenue de diarrhée ne contre-indique pas la poursuite du traitement. Il n'y a pas de durée optimale recommandée, mais le traitement doit être progressivement diminué jusqu'à la guérison de l'accès goutteux.

Ces doses doivent être adaptées chez la personne âgée et surtout en cas d'insuffisance rénale : 0,5 mg par jour au maximum en cas de clairance à la créatinine entre 35 et 50 mL/min et 0,5 mg tous les deux voire trois jours si cette même clairance est comprise entre 10 et 35 mL/min. Au-delà ou en cas d'hémodialyse ainsi qu'en cas d'insuffisance hépatique, la colchicine est contre-indiquée (comme cité ci-dessus). A partir de soixante-dix ans, les doses doivent être diminuées de moitié. (90)

b) Anti-inflammatoires

(1) Les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

Les AINS agissent en bloquant les COX, enzymes responsables de la dégradation de l'acide arachidonique en prostaglandines et thromboxane. Ils inhibent donc la synthèse de

prostaglandines, médiateurs pro-inflammatoires, notamment E2 et I2, responsables de la vasodilatation et de l'augmentation de la perméabilité vasculaire. Ils vont pouvoir agir également sur les médiateurs cellulaires de l'inflammation comme sur les PNN en inhibant l'adhérence, le chimiotactisme, la phagocytose, Enfin par l'intermédiaire du NF- κ B, ils vont agir au niveau des facteurs nucléaires.

Les coxibs, vont quant à eux, inhiber uniquement la COX de type 2, empêchant la production des prostaglandines pro-inflammatoires. Cependant, les prostaglandines responsables de mécanismes physiologiques (sur le rein, l'estomac, l'intestin) continuent à être libérées tout comme le thromboxane. Ainsi, ils n'auront pas de toxicité digestive et rénale, ni d'action anti-agrégante. (95) (96)

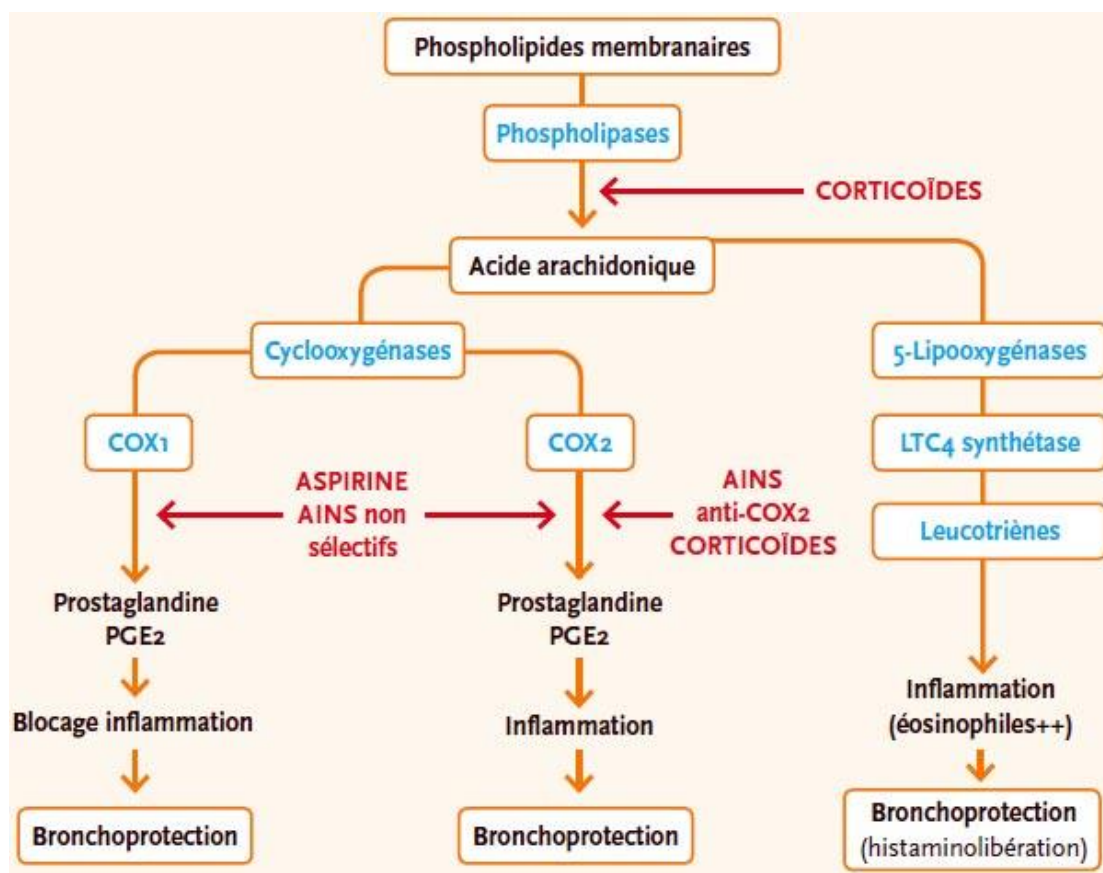


Figure 39 : Action des AINS et corticoïdes sur l'inflammation (97)

Cependant, ces anti-inflammatoires présentent des contre-indications : chez les greffés d'organe, en particulier rein ou cœur (risque d'insuffisance rénale aiguë ou œdème pulmonaire), en cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique sévère, de maladie cardiovasculaire sévère non contrôlée (HTA, antécédant d'infarctus, ...), d'ulcère gastro-duodénal en évolution, au-delà de six mois de grossesse ou encore en cas d'allaitement. Certaines associations avec d'autres médicaments sont à considérer et surveiller : avec les anticoagulants (risque hémorragique), le méthotrexate (augmentation de l'hématotoxicité de

ce dernier), le lithium (risque d'intoxication au lithium par défaut d'élimination rénale) et les salicylés (majoration du risque d'ulcère et d'hémorragie digestive).

Ils peuvent être responsables d'une toxicité digestive, notamment d'épigastralgies, ulcères, voire hémorragies ou perforations digestives, d'une insuffisance rénale aiguë (majorée en cas d'hypovolémie, déshydratation, association avec un ou des diurétique(s).

Tous les anti-inflammatoires peuvent être utilisés mais

- le naproxène (APRANAX[®], NAPROSYNE[®] 500 mg deux fois par jour),
- l'indométacine (INDOCID[®] 150 à 200 mg/jour pendant les trois premiers jours puis 100 mg/jour les quatre jours suivants),
- et le piroxicam (FELDENE[®], BREXIN[®], CYCLADOL[®] 40 mg/jour en une à deux prises par jour),

sont à préférer puisqu'ils ont fait l'objet de différents essais venus valider leur efficacité. Cependant, les AINS, en règle générale, n'ont pas montré de différence d'efficacité entre eux. Ils sont initiés à pleine dose, puis progressivement diminués jusqu'à guérison complète (aucune durée optimale recommandée). Pour limiter la toxicité digestive, notamment d'ulcère, ils peuvent être prescrits associés à un inhibiteur de la pompe à protons. (98) (62) (96)

En France, deux coxibs sont disponibles :

- le célécoxib (CELEBREX[®] jusqu'à 400mg/jour en deux prises) mais n'a pas d'AMM dans la pathologie goutteuse,
- tout comme l'étoricoxib (ARCOXIA[®] 120mg/jour en une prise pendant maximum 8 jours) au niveau européen.

Malgré tout, ils peuvent être utilisés en seconde intention en cas d'intolérance ou de contre-indication aux AINS classiques. (99) (89)

Rappelons que l'aspirine est à éviter puisqu'à faible dose (<3 g/jour), elle diminue la clairance de l'acide urique.

(2) Les corticoïdes

Les corticoïdes, dérivés de glucocorticoïdes de synthèse, agissent en inhibant les COX mais également la PLA2, engendrant une inhibition de la formation des prostaglandines, des leucotriènes et du PAF. En effet, ils augmentent la synthèse de l'annexine, qui entre en compétition avec la PLA2 sur la dégradation des phospholipides membranaires. Ils engendrent également :

- une diminution de l'afflux des neutrophiles et monocytes ainsi que leur activation ;

- une inhibition de la formation et de l'activité des fibroblastes ;
- une diminution de la synthèse de molécules d'adhésion et de la diapédèse bloquant ainsi l'apparition d'une partie des œdèmes.

Ils ont également une action immunodépressive en inhibant la production des cytokines pro-inflammatoires. En effet, ils stimulent la cytokine I κ B-P qui se fixe sur le NF- κ B, précurseur du TNF- α , diminuant ainsi sa production. S'ajoute une diminution de la synthèse de NO-synthétase engendrant une diminution de la synthèse des radicaux libres, ainsi qu'une diminution du taux plasmatique des facteurs du complément.

Ces mécanismes sont liés à une activation des récepteurs aux glucocorticoïdes, récepteurs nucléaires, soit de façon directe (interaction avec l'ADN au niveau des sites « *glucocorticoïds-responsive element* ») et/ou indirecte (activation de la transcription de gènes de nombreux cytokines et médiateurs de l'inflammation). Cela aboutit à l'induction de l'expression des protéines anti-inflammatoires (lipocortine-1, I κ B) et l'inhibition de l'expression des protéines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ , PLA2, COX-2). Ils sont ainsi contre-indiqués en cas d'infection latente.

Ils agissent également sur le métabolisme glucidique, protidique, lipidique et hydro-électrolytique expliquant ainsi ses effets indésirables et donc les précautions à prendre durant le traitement (conseils hygiéno-diététiques).

Les corticoïdes oraux doivent être réservés comme choix en cas de contre-indications à l'emploi de la colchicine ou des AINS, ce qui est fréquent chez le sujet âgé polypathologique, ou en cas d'échec des traitements précédents. Des études ont montré une efficacité équivalente à celle des AINS, avec moins d'effets indésirables notamment digestifs. La dose recommandée est de 30 à 35 mg/jour en équivalent de prednisone (CORTANCYL[®]) pendant trois à cinq jours. Ils ne doivent pas être utilisés de façon prolongée, car ils ont pu être à l'origine de développement de tophus chez certains patients. La posologie doit être progressivement diminuée (décroissance de 5 à 10 mg tous les deux jours). Cependant, on a un risque de récurrence de crise de goutte à l'arrêt du traitement. En alternative à la prednisone orale, l'acétonide de triamcinolone (KENACORT-RETARD[®], HEXATRIONE LD[®]) peut être prescrit en intramusculaire voire intra-articulaire (40 à 80 mg en une seule fois avec une réinjection possible au bout de vingt-et-un à trente jours). En effet, les corticoïdes à longue durée d'action peuvent également être utilisés en intra-articulaire, en cas d'atteinte monoarticulaire sévère. Ils ont démontré une bonne efficacité (antalgie en moins de quarante-huit heures) en l'absence d'effets indésirables. Cependant, toute infection associée doit être éliminée mais ils restent une bonne alternative en cas de contre-indications aux traitements généraux. (90) (62) (89) (100)

L'ACTH (SYNACTHENE IMMEDIAT[®]), hormone à l'origine de la synthèse endogène des glucocorticoïdes, peut être également utilisée à raison de 25 à 200 mg le jour 1 et permet une efficacité rapide. Elle agit en utilisant les mêmes voies que les corticoïdes ainsi que par la voie passant par des récepteurs spécifiques au niveau des synoviocytes (récepteurs de la mélanocortine). [62]

c) Nouveaux traitements

Les inhibiteurs de l'IL-1 β peuvent être utilisés en alternatives aux traitements classiques de la crise de goutte (ceux cités ci-dessus), en cas de crises fréquentes ou de contre-indications à leur utilisation. En effet, le rôle majeur de l'inflammasome et de l'IL-1 β dans le développement de l'accès goutteux a incité à évaluer l'efficacité, dans la crise de goutte, des inhibiteurs de l'IL-1 β , déjà connus dans d'autres indications. Ainsi trois molécules ont montré des résultats encourageants :

- L'anakinra, antagoniste du récepteur de l'IL-1 ;
- Le riloncept, protéine de fusion formée par l'association d'une partie du récepteur de l'IL-1 et du fragment FC d'une immunoglobuline humaine formant ainsi un récepteur soluble à l'IL-1 ;
- Le canakinumab, anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'IL-1 ;

Des études ont successivement été faites permettant de démontrer l'efficacité des différentes molécules. En effet, l'administration de l'anakinra à 100 mg en voie sous-cutanée trois jours de suite a apporté une analgésie rapide (au bout des trois jours) chez neuf patients sur dix (étude chez des patients souffrant de goutte et ayant eu un échec des traitements classiques).

Pour le riloncept (étude chez des patients ayant une mono- ou polyarthrite goutteuse), une diminution significative de la douleur (quantifiée par échelle visuelle analogique) a été montrée dès la première semaine, après une injection en sous-cutanée de 320 mg. Cette injection a été suivie par une injection hebdomadaire de 160 mg de riloncept pendant six semaines : 60% des patients se considéraient améliorés de 50% et 50% des patients trouvaient une amélioration supérieure à 75%.

Enfin, pour le canakinumab (étude chez des patients souffrant d'arthrite goutteuse), on note un effet antalgique supérieur à celui obtenu après l'injection d'acétonamide de triamcinolone (40 mg en intramusculaire), et ce quel que soit la dose injectée en sous-cutanée (10, 25 50, 90 ou 150 mg) au bout de soixante-douze heures. A la dose de 150 mg de canakinumab, l'effet antalgique reste supérieur à celui du corticoïde à tous les intervalles évalués. De plus, on a noté une diminution du risque de récurrence des crises dans les huit semaines ayant suivi l'injection, du fait de la demi-vie longue de la molécule (vingt-huit jours).

Aucun effet indésirable n'a été rapporté, mais le nombre de patients exposés reste trop faible pour conclure sur leur profil de tolérance. Cependant, quelle que soit la molécule, l'administration reste contre-indiquée en cas d'infection active et l'injection doit se faire le plus tôt possible après le début de la crise pour une meilleure efficacité (stopper les effets de la cascade initiée par l'IL-1 β). L'anakinra, en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30mL/min), ne doit pas être utilisé. De plus, avant tout instauration et durant le traitement, il est nécessaire de faire un bilan sanguin (NFS, transaminases et créatinémie). Pour le canakinumab, il est nécessaire de respecter un délai de trois mois entre deux injections. Il est également important de changer de point d'injection pour éviter une réaction (induration). L'injection ne doit pas être faite en cas de fièvre. (89) (101) (78)

Seul le canakinumab (ILARIS®) possède une AMM pour cette indication. En effet, le rilonacept n'est plus commercialisé en Europe et l'anakinra (KINERET®) a une AMM uniquement dans le traitement symptomatique de la polyarthrite rhumatoïde active de l'adulte. Sa prescription initiale est réservée aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne (prescription initiale hospitalière annuelle). Effectivement, depuis avril 2014, l'AMM du canakinumab a été étendu au traitement symptomatique des patients adultes présentant des crises fréquentes d'arthrite goutteuse ($\geq$ trois au cours des douze derniers mois) et chez qui les traitements classiques sont contre-indiqués, mal tolérés ou dont l'efficacité est insuffisante. Il s'agit d'un médicament d'exception à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en dermatologie et en pédiatrie. Ils pourraient également être utilisés en prévention des crises de gouttes lors de l'instauration d'un traitement hypo-uricémiant. (102) (98) (103) (78) (89) (104)

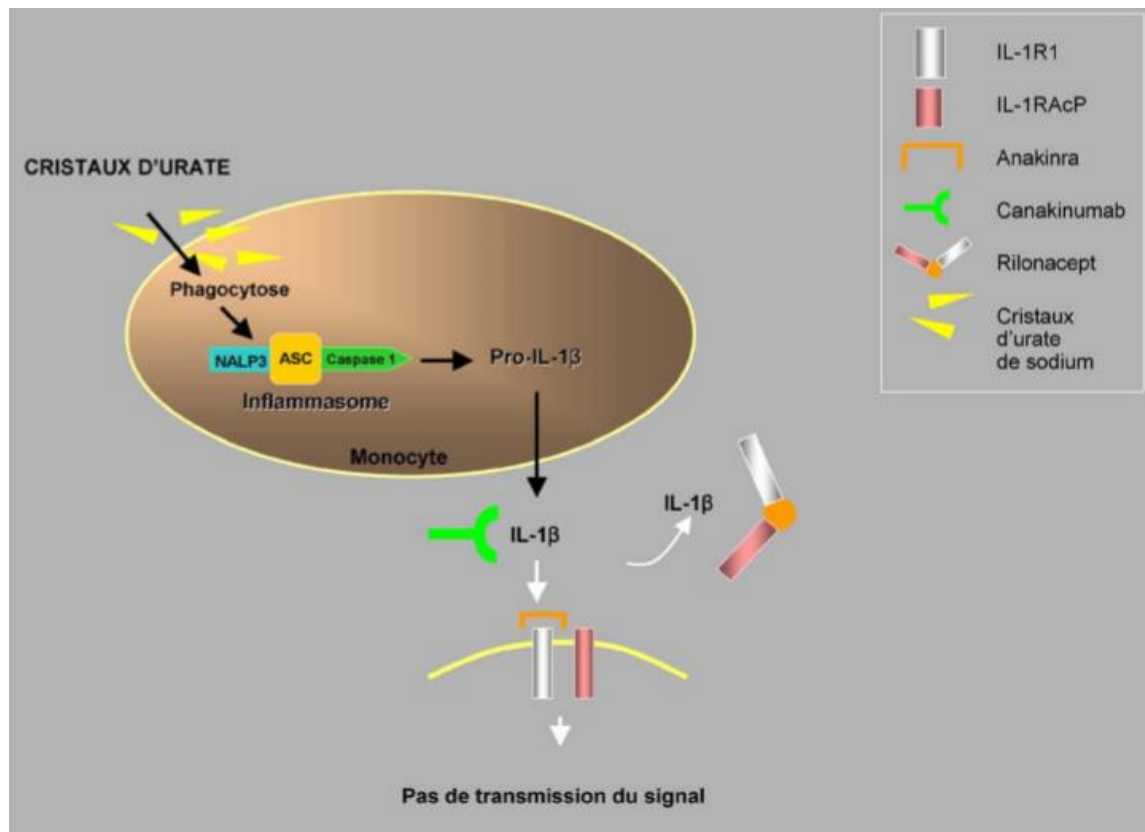


Figure 40 : Schéma représentant l'action des différents inhibiteurs de l'IL-1 β (105)

3. Traitement de fond

Le traitement de première intention de l'hyperuricémie repose sur un régime alimentaire adapté, en prenant compte les comorbidités associées. Un régime alimentaire pauvre en purines permet de diminuer, pour lui seul, l'uricémie de 15 à 20%. Une hyperuricémie non symptomatique ne justifie pas de traitement médicamenteux, mais simplement un effort alimentaire. (106)

L'initiation d'un traitement hypo-uricémiant est à discuter avec le patient dès le diagnostic certain de la goutte. Il a pour but de faire diminuer l'uricémie, qui doit être vérifiée régulièrement jusqu'à atteindre la valeur cible permettant ainsi de prévenir la récurrence des accès goutteux et le dépôt de cristaux d'UMS. Celle-ci est fixée à 357 $\mu\text{mol/L}$ soit 60 mg/L et descendue à 300 $\mu\text{mol/L}$ soit 50 mg/L en cas de goutte sévère (tophus, arthropathie uratique) pour accélérer la dissolution des cristaux. L'objectif est donc la diminution de l'uricémie et le maintien de celle-ci sous cette valeur. Un taux inférieur à 180 $\mu\text{mol/L}$ soit 30 mg/L n'est pas recommandé au long cours.

Il est indiqué en cas de crises récurrentes, de tophus, d'arthropathies uratiques et de lithiase rénale d'origine urique. Cependant, il peut être recommandé dès la première crise chez le patient jeune (moins de 40 ans), ou ayant une uricémie très élevée (supérieure à 480 $\mu\text{mol/L}$ soit 80 mg/L) ou des comorbidités (insuffisance rénale, HTA, insuffisance coronarienne, insuffisance cardiaque). Ce traitement doit être initié à faible dose puis adapté jusqu'à obtenir la valeur cible de l'uricémie puis maintenu tout le temps. (89) (94)

Le traitement hypo-uricémiant doit être initié à distance de l'accès aigu. En effet, on a un risque élevé de faire crise de goutte durant les premiers mois suivant l'instauration du traitement par désagrégation des dépôts uratiques. Ainsi, il doit être accompagné de la prise de colchicine (0,5 à 1 mg par jour, dose pouvant être diminuée en cas d'insuffisance rénale) pendant trois à six mois, surtout s'il existe des tophi. En alternative à la colchicine, on peut utiliser un AINS. Il est important de prévenir le patient pour obtenir son adhésion au traitement. [65, p. 1062]

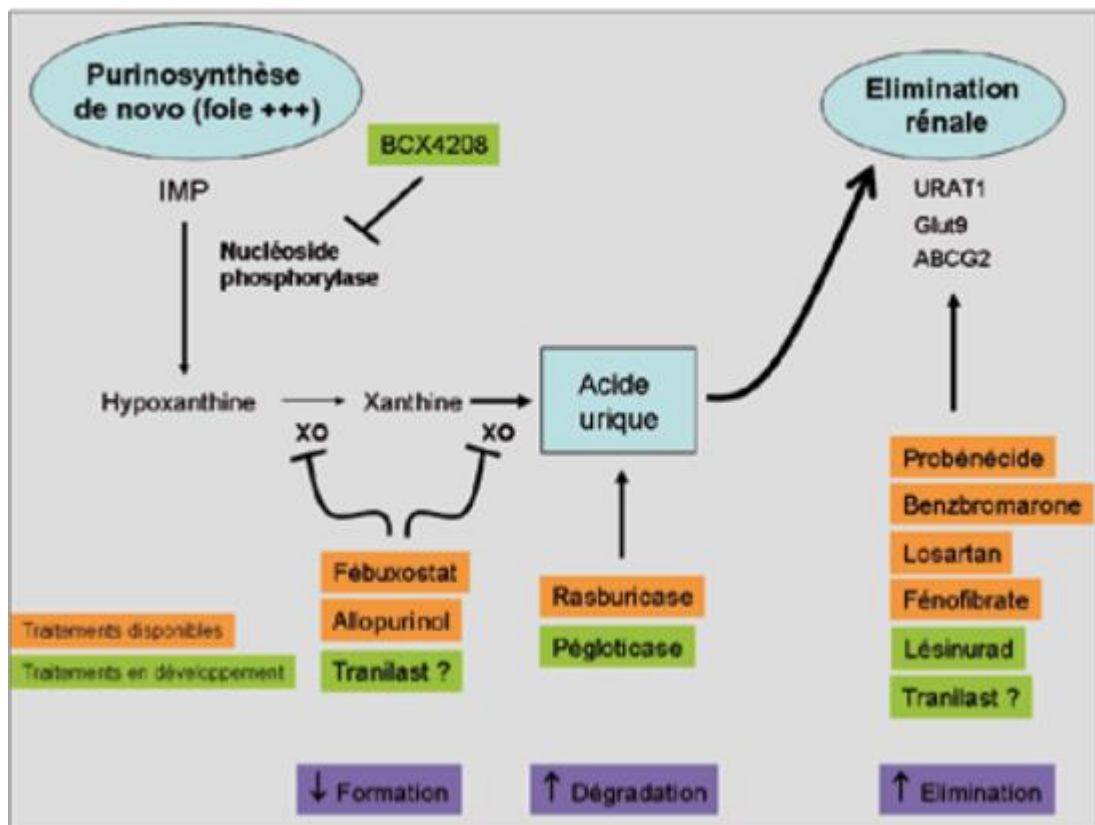


Figure 41 : Lieu d'action des différents traitements hypo-uricémiant (107)

a) Les inhibiteurs de la xanthine oxydase

(1) L'allopurinol

L'allopurinol (ZYLORIC®) est le traitement hypo-uricémiant de première intention chez les patients à fonction rénale normale. Il s'agit d'un inhibiteur de la xanthine oxydase, enzyme responsable de la dégradation des bases puriques en acide urique ; il empêche donc la synthèse de l'acide urique et diminue donc l'uricémie et l'uraturie. En effet, l'allopurinol est un analogue de l'hypoxanthine, substrat de la XO. L'hypoxanthine et la xanthine, étant beaucoup plus solubles que l'acide urique, sont éliminées dans les urines.

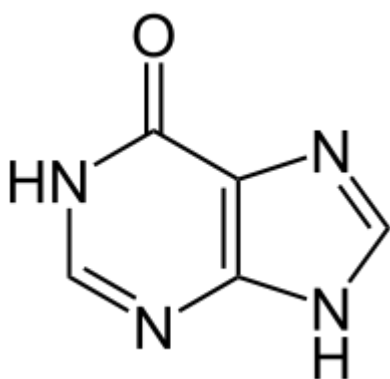


Figure 42 : Formule de l'hypoxanthine (108)

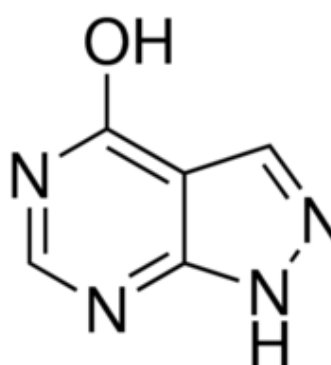


Figure 43 : Formule de l'allopurinol (109)

L'allopurinol est également un substrat pour cette XO, qui le transforme en oxypurinol, qui va pouvoir inhiber cette enzyme et qui est responsable, en grande partie de l'activité. En effet, sa demi-vie est de 20 heures contre une heure pour l'allopurinol. Après administration, l'uricémie diminue en 24 à 48 heures et la concentration minimale est obtenue en deux semaines après une prise quotidienne. Mais celle-ci remonte à sa valeur initiale sept à dix jours après l'arrêt du traitement, ce qui explique son instauration à vie.

Il est initié à une posologie de 100 mg/jour et augmenté de 100 mg toutes les deux à quatre semaines en fonction de l'uraturie et surtout de l'uricémie, jusqu'à atteindre la valeur cible ; le plus souvent, il est prescrit à 300 mg mais la dose maximale est de 800 mg chez les patients ayant une fonction rénale normale. La posologie doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine en cas d'insuffisance rénale, ce qui peut alors être inefficace. Dans ce cas, il est possible d'utiliser le fébuxostat, un uricosurique ou encore une association (allopurinol avec un uricosurique), sauf si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min.

Tableau 5 : Tableau des adaptations posologiques en cas d'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine	Dose maximale préconisée
80 < Clairance créatinine < 100 mL/min	300 mg / jour
40 < Clairance créatinine < 80 mL/min	200 mg / jour
20 < Clairance créatinine < 40 mL/min	100 mg/ jour
Clairance créatinine < 20 mL/min	100 mg un jour sur 2

En cas de dialyse, la prescription d'allopurinol est, en général, inutile puisque l'hémodialyse permet l'épuration de l'acide urique.

En plus d'un suivi de l'uricémie, la surveillance biologique se compose d'un suivi semestriel de la NFS (possibilité d'aplasie médullaire très rare) et de la fonction hépatique, en particulier

les transaminases (ASAT). De plus, une surveillance clinique est nécessaire : en effet, des troubles digestifs peuvent apparaître (gastralgies, nausées, diarrhées pouvant être limitées en prenant le comprimé au moment d'un repas principal). Des réactions cutanées allergiques (chez 2 à 5 % des patients) peuvent être graves telles que des éruptions prurigineuses, papuleuses, vésiculeuses ou bulleuses pouvant aller jusqu'au syndrome de Stevens Johnson/Lyell. Cela implique l'arrêt définitif du traitement car une nouvelle exposition pourrait exposer à un syndrome d'hypersensibilité DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* avec fièvre, atteinte de l'état général, éruption cutanée, polyadénopathie, atteinte hépatique, insuffisance rénale ...) rare (fréquence d'environ 0,1%) mais grave, car il peut être fatal (de l'ordre de 25%). Cela peut intervenir à n'importe quel moment, mais le plus souvent durant les quatre premières semaines et est favorisée en cas de non adaptation posologique chez le sujet âgé ou insuffisant rénal. L'allopurinol peut également engendrer des troubles divers à type d'alopécie réversible, neuropathies sensitives distales (après au minimum dix-huit mois de traitement). (89) (79) [65] (78) (43)

Quelques interactions avec certains médicaments sont à noter :

- Avec l'azathioprine et la mercaptopurine (risque d'aplasie médullaire par diminution du métabolisme des cytostatiques nécessitant un suivi de la NFS et une réduction des anti-métabolites) ;
- Avec la vidarabine (risque majoré de tremblements, confusion par inhibition partielle du métabolisme de l'antiviral) ;
- Avec les pénicillines du groupe A (amoxicilline, ampicilline) (risque accru de réactions cutanées) ;
- Avec les anti-vitamines K (augment du risque hémorragique nécessitant une adaptation posologique et une surveillance plus fréquente de l'INR) ;
- Avec les sulfamides hypoglycémiants (risque d'hypoglycémie sévère notamment en cas d'insuffisance rénale) ;
- Avec la théophylline et l'aminophylline (risque de potentialisation de ces médicaments par inhibition de leur métabolisme nécessitant une surveillance clinique et de la concentration sérique en théophylline ou de ses dérivés afin d'adapter éventuellement la posologie). (79)

(2) Le fébuxostat

Le fébuxostat (ADENURIC[®], AMM obtenue en avril 2008 et commercialisé depuis mars 2010) est un inhibiteur de la xanthine oxydase. Il ne s'agit pas d'un analogue des purines, ce qui le rend plus sélectif de la xanthine oxydase que l'allopurinol.

Deux études (FACT et APEX) menées pour obtenir l'AMM ainsi qu'une troisième (CONFIRMS) ont démontré une efficacité supérieure du fébuxostat, quelle que soit la dose (80 ou 120 mg), comparé à l'allopurinol utilisé à 300 mg/jour. Cela est d'autant plus important en cas d'insuffisance rénale modérée, où souvent la dose d'allopurinol ne permet pas d'atteindre la valeur cible de l'uricémie.

Il est donc recommandé de débiter le traitement à une posologie de 80 mg/jour. Si au bout de quatre semaines de traitement, l'uricémie est toujours supérieure à 60 mg/L, il est nécessaire d'augmenter la dose à 120 mg/jour. Son action étant suffisamment rapide, un nouveau dosage peut être réalisé au bout de deux semaines. La baisse de l'uricémie étant importante et rapide, le risque de survenue de crise de goutte est plus important, nécessitant une prophylaxie pendant les six premiers mois. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale. Cependant, il ne doit pas être utilisé en cas d'insuffisance rénale sévère ou de d'insuffisance hépatique, du fait de sa métabolisation importante hépatique et des troubles pouvant apparaître. Un suivi biologique de la fonction hépatique (dosage des transaminases) doit être réalisé avant l'instauration et au cours du traitement. Des troubles digestifs (2,7%) et/ou cutanés (1,2%) pouvant aller jusqu'au syndrome de Lyell ou d'hypersensibilité (très rare), des céphalées (1,2%) ainsi que des accidents thrombotiques (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) peuvent apparaître sous traitement. Ce risque cardio-vasculaire n'est pas retrouvé dans l'étude CONFIRMS. Malgré tout, sa prescription n'est pas recommandée en cas de cardiopathie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive. Une augmentation de la TSH a été observée suite à une utilisation au long terme (chez 5% des patients), si bien qu'il doit être prescrit avec prudence chez les patients souffrant de dysthyroïdie et nécessite un suivi biologique fréquent. Les interactions médicamenteuses citées pour l'allopurinol sont également à utiliser avec prudence.

Les recommandations actuelles le placent en seconde intention en cas de contre-indication (notamment insuffisance rénale légère ou modérée) ou d'intolérance à l'allopurinol. En effet, le prix est dix fois supérieur à celui de l'allopurinol. De plus, son indication est restreinte au traitement de l'hyperuricémie chronique où un dépôt s'est déjà produit (antécédents ou présence d'un tophus et /ou arthrite goutteuse). (110) (101) (72) (90) (79) (89)

b) Les uricosuriques

Les agents uricosuriques agissent en inhibant la réabsorption tubulaire des urates en bloquant différents transporteurs dont URAT-1, GLUT-9 ou encore OAT-1 et -3. Cependant, cet effet est diminué voire nul si la clairance de la créatinine est inférieure à 80 mL/min, d'où leur contre-indication en cas d'insuffisance rénale. Il va également diminuer l'excrétion de certains médicaments, expliquant ainsi leur indication en association avec d'autres molécules pour augmenter leur activité (notamment avec les pénicillines-retard).

Seul le probénécide (BENEMIDE®) est disponible en France, suite au retrait de commercialisation du benzbromarone (DESURIC®) en 2003 en raison d'une hépato-toxicité. Ce dernier, uricosurique plus puissant, garde son efficacité également en cas d'insuffisance rénale modérée. Cependant, il peut être utilisé chez certains patients intolérants à l'allopurinol et dont l'uricémie n'est pas contrôlée sous probénécide, après demande d'autorisation temporaire d'utilisation nominative auprès de l'ANSM. Le probénécide est indiqué en traitement de fond de la goutte ou en cas d'hyperuricémie secondaire symptomatique. Il est de moins en moins utilisé depuis la commercialisation du fébuxostat. Il est contre-indiqué en cas d'hyper-uraturie (> 700 mg/24 heures) ou de lithiase urique. Sa prescription s'accompagne toujours d'une diurèse alcaline (par des bicarbonates ou du FONCITRIL®) pour limiter le risque de lithiase urique et de coliques néphrétiques et favoriser son excrétion urinaire, et d'un contrôle du pH urinaire. Il est initié à la posologie de 500 mg/jour puis augmenté progressivement de 500 mg toutes les deux semaines jusqu'à atteindre 2 à 3 g/jour. Il peut être responsable de troubles digestifs, céphalées, mictions fréquentes, ... et plus rarement de réactions d'hypersensibilité (prurit, dermite, urticaire, réaction anaphylactique et parfois de la fièvre). Il est contre-indiqué également en cas de déficit en G6PD au risque d'entraîner une anémie hémolytique.

De même, certaines associations médicamenteuses sont à éviter ou même contre-indiquées :

- Avec le méthotrexate (contre-indication) puisqu'il augmente les effets de la toxicité hématologique de ce dernier par inhibition de sa sécrétion tubulaire ;
- Avec les salicylés (effet antagoniste par compétition de l'élimination de l'acide urique) ;
- Avec la diprophylline, foscarnet, zidovudine, ganciclovir par inhibition de leur élimination et donc majoration de leurs effets indésirables.

Il peut être associé à un inhibiteur de la XO : on diminue ainsi la synthèse de l'acide urique tout en favorisant son élimination (effet hypo-uricémiant marqué). Mais cela reste à discuter en fonction des effets indésirables de chaque molécule. (89) (72) (98) (78) (79)

Comme vu précédemment, le fénofibrate et le losartan ont également un effet hypo-uricémiant, mais moindre par rapport aux autres molécules uricosuriques. Ils ne sont donc pas prescrit pour cette indication, mais sont un choix préférentiel en cas de dyslipidémie ou d'hypertension artérielle ou encore de syndrome métabolique. (90)

c) Les uricolytiques

Les uricases correspondent à l'urate oxydase, enzyme permettant la métabolisation de l'acide urique en allantoiné, mais dont le gène est inactivé, suite à une mutation, chez l'Homme.

En France, la rasburicase (FASTURTEC®), une uricase recombinante produite par génie génétique, est commercialisée. Il s'agit d'un médicament de la réserve hospitalière. Cependant, il n'a pas d'AMM dans le traitement de la goutte mais uniquement dans le traitement et la prophylaxie de l'hyperuricémie aiguë, en vue de prévenir l'insuffisance rénale aiguë, chez les patients souffrant d'une hémopathie maligne avec une masse tumorale élevée et ayant un risque de réduction ou lyse tumorale rapide lors de l'initiation de la chimiothérapie (0,2 mg/kg/jour en une perfusion intraveineuse quotidienne de trente minutes sous surveillance médicale). L'effet sur l'uricémie et l'uraturie est rapide et prolongé (deux à quatre jours). Cependant, sa demi-vie reste brève (vingt-quatre heures) et nécessite ainsi des injections rapprochées (hebdomadaires puis bimensuelles) laissant la possibilité de développer des anticorps dirigés contre l'uricase. De plus, des réactions allergiques (rash cutané, bronchospasme, choc anaphylactique), ainsi qu'une anémie hémolytique chez les patients souffrant de déficit en G6PD (contre-indiqué dans ce cas) peuvent apparaître, limitant ainsi son utilisation dans le traitement des tophi. Malgré tout, il pourrait être intéressant en traitement d'attaque d'une goutte tophacée avec des crises récurrentes afin de diminuer rapidement l'uricémie et permettre l'introduction d'un traitement hypo-uricémiant à pleine dose. (111) (79) (90) (101)

Une uricase porcine recombinée pégylée, la pégloticase (KRYSTEXXA®), est commercialisée aux Etats-Unis pour le traitement des gouttes réfractaires aux traitements conventionnels. En France, elle attend son AMM dans les gouttes sévères. Cette pégylation permet d'augmenter la demi-vie de la molécule réduisant ainsi la fréquence des injections (une injection toutes les deux semaines) et de diminuer son antigénicité (mais toujours présente, ce qui peut diminuer son efficacité). Différentes études ont pu montrer que l'uricémie diminue rapidement et de façon importante après la perfusion : elle devient inférieure à 60 mg/L dans les six heures et y reste pendant trois mois. Le schéma thérapeutique ayant le meilleur profil semble être de 8 mg tous les quinze jours en perfusion intraveineuse (la voie sous-cutanée étant trop allergisante). Outre le risque de crise de goutte, on a observé des réactions au point d'injection, des réactions allergiques ou encore des lithiases rénales. Ainsi l'administration du médicament reste en milieu hospitalier et sous surveillance médicale. Elle est contre-indiquée en cas de déficit en G6PD et à utiliser avec prudence en cas d'affections cardiovasculaires ou d'antécédents familiaux (possibilité d'effets indésirables cardiovasculaires devant être précisés par les essais de phase 3). (101) (89) (90)

4. Place de l'homéopathie

L'homéopathie est proposée en alternative à la médecine classique. On distingue le traitement de la crise et le traitement de fond pour éviter les récurrences.

a) Le traitement de l'accès goutteux

Le choix de l'homéopathie se fait dans certaines situations : selon la crise (une crise trop importante qui dure ne pourra être prise en charge par homéopathie), selon la personne (réceptive à l'homéopathie ou voulant limiter au maximum l'utilisation de médicaments allopathiques) ou encore en cas de contre-indication(s) à l'utilisation de la colchicine ou autres.

Ce traitement se compose de :

- *Colchicum* (le colchique) en 4 ou 5 CH ;
- *Colchicinum* (la colchicine) en 4 ou 5CH ;

à raison de trois granules deux à quatre fois par jour pendant quelques jours puis on espace les prises dès l'amélioration des symptômes.

Apis mellifica (l'abeille) en 7 CH est souvent associé puisqu'il s'agit d'un médicament symptomatique utilisé en cas d'articulation rouge, chaude et œdématisée. Il a une durée d'action relativement courte conditionnant sa prise de trois granules quatre à six fois par jour pendant plusieurs jours.

b) Le traitement de fond

Il se compose tout d'abord de doses d'*Uric acid* (l'acide urique) en 7 ou 9 CH à raison d'une dose par semaine pour limiter les récurrences.

S'ajoute des médicaments pour drainer :

- *Berberis vulgaris* (l'épine vinette) pour un drainage rénal ;
- *Hydrastis canadensis* (l'hydraste du Canada) pour un drainage hépatique ;
- *Solidago virga aurea* (la verge d'or) pour les lithiases urinaires.

Ils sont conseillés en préparation, dans laquelle ils sont tous les trois associés en 6 DH à raison de vingt gouttes à prendre avant le déjeuner et le dîner.

Pour compléter le traitement, un médicament de terrain est prescrit :

- *Sulfur* ou *Calcarea carbonica* pour un patient plutôt obèse, rougeaud, qui a tendance à beaucoup transpirer, bien manger et bien boire ($\approx$ le bon vivant) ;
- *Lycopodium* ou *Phosphorus* pour un patient plutôt maigrichon, pâle, qui est grognon, tendance à râler facilement et sujet aux crises de vomissements acétoniques et troubles dyspeptiques.

Une dose en 9 CH (au début) puis en 15 CH est proposée une fois par semaine.

La mise en place de ce traitement de fond nécessite la consultation d'un homéopathe pour ajuster le traitement à chaque patient en fonction de nombreux critères.

Conclusion

Le colchique, plante connue depuis l'Antiquité, a traversé les siècles, malgré des périodes où elle fut interdite. Cependant, la colchicine, alcaloïde extrait des graines, reste un traitement important de la goutte. Il ne doit, en aucun cas, être ramassé et consommé car il expose à un risque de confusions avec d'autres plantes et d'intoxications, dont des cas sont encore, de nos jours, rapportés.

La goutte, dont le facteur de risque principal est l'hyperuricémie, ne cesse d'augmenter dans la population, en particulier parmi les sujets âgés de plus de soixante-cinq ans. Elle est souvent associée à d'autres pathologies et les habitudes alimentaires et la sédentarité jouent un rôle important. L'EULAR et l'ACR ont publié des recommandations concernant la prise en charge thérapeutique mais également les mesures hygiéno-diététiques, pouvant avoir un impact majeur, notamment sur l'uricémie.

La colchicine, avec les anti-inflammatoires, est le traitement de première intention de l'accès aigu, mais présente de nombreuses précautions d'emploi. Elle peut être employée dans d'autres pathologies (autres accès microcristallins, maladie périodique, maladie de Behçet, ...). Elle semblerait également avoir une action dans certaines pathologies cardiovasculaires, notamment la péricardite, pour laquelle elle est utilisée dès le premier épisode, afin de diminuer le risque de récurrence. De plus, de par son activité antimitotique, des études ont été faites pour son emploi dans certains cancers mais les effets indésirables limitent son emploi. Outre la thérapeutique, elle est également utilisée en laboratoire pour établir des caryotypes. Quand ces crises deviennent trop fréquentes, un traitement hypo-uricémiant est mis en place ; l'allopurinol est le traitement le plus ancien. Récemment, le fébuxostat a obtenu son AMM et est prescrit en cas de contre-indication ou d'intolérance à l'allopurinol. De nouvelles molécules sont en étude (RDEA 594, ulodésine BCX 4208).

Le pharmacien d'officine a toute sa place dans la prise en charge du patient atteint de goutte. L'éducation du patient semble majeure pour assurer une bonne observance du traitement. Il se doit de rappeler l'importance d'un bon suivi de son traitement. Pour cela, il doit l'informer sur chaque médicament notamment, car d'autres pathologies et donc d'autres médicaments y associés. La colchicine, ayant une marge thérapeutique étroite, présente un risque toxique : ainsi le pharmacien d'officine a cette capacité de mettre en garde voire même de détecter un éventuel surdosage. Les mesures hygiéno-diététiques doivent être régulièrement répétées. Les nouveaux traitements (les anti-IL1) nécessitent davantage d'informations, y compris sur leur conservation au frais. L'éducation thérapeutique est une mission de santé publique qui est, peu à peu, accordée au pharmacien en coordination avec l'ensemble des professionnels de santé, dans le but d'améliorer le bien-être du patient.

Annexe

Parole de la chanson colchique des prés de Jacqueline Debatte (paroles) et Francine Cockenpot (mélodie) datant de 1942-1943 à l'origine pour des camps de jeunes scouts.

Colchiques dans les prés



Colchiques dans les prés

Fleurissent, fleurissent

Colchiques dans les prés

C'est la fin de l'été

La feuille d'automne emportée par le vent

En ronde monotone tombe en tourbillonnant.

Châtaignes dans les bois, se fendent, se fendent,

Châtaignes dans les bois, se fendent sous nos pas

La feuille d'automne emportée par le vent

En ronde monotone tombe en tourbillonnant

Muages dans le ciel, s'étirent, s'étirent

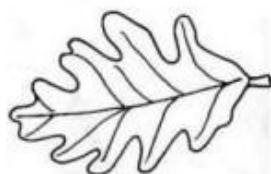
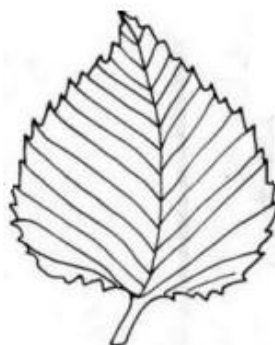
Muages dans le ciel s'étirent comme une aile

La feuille d'automne emportée par le vent

En ronde monotone, tombe en tourbillonnant

Et ce chant dans mon cœur, murmure, murmure

Et ce chant dans mon cœur appelle le bonheur



Lexique

Actinomorphe : fleur à symétrie radiaire ;

Agranulocyte : leucocyte dont les granulations ne sont pas visibles dans le cytoplasme et donc un leucocyte dépourvu de granulations ;

Albumen : tissu de réserve des graines des Angiospermes qui fournit à l'embryon les éléments de sa nutrition au moment de la germination ;

Alcaloïde : ensemble de molécules d'origine naturelle, renfermant du carbone, de l'hydrogène et, plus spécialement, de l'azote. La plupart possèdent une activité biologique marquée qui a suscité de longue date un intérêt thérapeutique. Leur dénomination – de l'arabe *al kali* (qui a donné « alcali ») et du grec *εἶδος* (forme) – fait référence à leur caractère « alcalin » ou « basique ». Ils forment un groupe hétérogène, du point de vue tant de la structure et des propriétés chimiques que des effets biologiques qu'ils manifestent, et dont il est impossible de donner une définition satisfaisante. Représentant les principes actifs de nombreuses plantes médicinales ou toxiques connues parfois depuis l'Antiquité, ils ont joué un rôle important dans la découverte des médicaments chimiques ;

Amylifère : relatif à un plaste (organe caractéristique des cellules des végétaux supérieurs capable de fixer diverses substances et dans lequel peuvent s'accumuler des pigments, dont le plus important est la chlorophylle) dans lequel l'amidon prend la forme d'une baguette ;

Amylose AA : accumulation, dans différents organes, de « fibrille amyloïque » ou substance amyloïque, résultant de l'accumulation de protéines fabriquées en excès par l'organisme. Cette accumulation de fibrille forme des dépôts modifiant la structure et la fonction des tissus d'un organe, responsable alors de la maladie. L'amylose « AA » est une complication potentielle de n'importe quelle maladie inflammatoire chronique (goutte, tuberculose, maladie de Still, ulcères chroniques, cancer, fièvre méditerranéenne familiale, etc...) ;

Androcée : ensemble des organes mâles d'une fleur, c'est-à-dire des étamines ;

Angiosperme : embranchement du règne végétal regroupant les plantes à fleurs et à fruits typiques (plantes phanérogames dont les graines sont entourées d'un péricarpe et contenues dans un fruit clos) ; il s'oppose aux Gymnospermes ;

Anthère : partie de l'étamine, constituée généralement par deux thèques (unies par le connectif) renfermant les sacs polliniques ;

Apétale : qualifie une fleur qui n'a qu'un seul verticille de pièces protectrices ;

Arille : expansion enveloppante, souvent charnue venant partiellement ou entièrement recouvrir la graine, après la fécondation ;

Carpelle : chacun des éléments de base du gynécée ou du pistil. Chaque carpelle comprend, en principe, trois parties : ovaire, style et stigmate, mais de la soudure des carpelles entre eux peuvent résulter un ovaire, un style et même un stigmate uniques ;

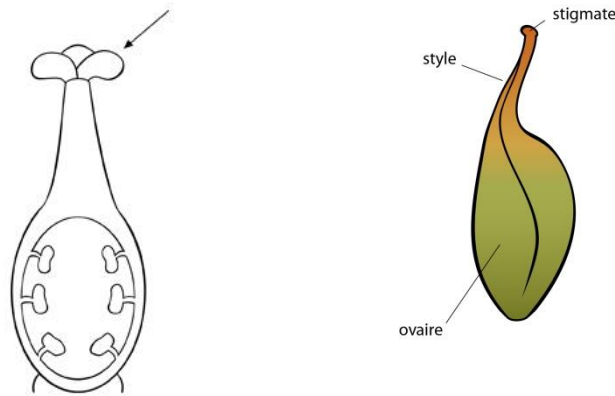


Figure 39 : schémas d'un carpelle (112)

Chondrocalcinose articulaire : arthropathie microcristalline caractérisée par la précipitation de cristaux de pyrophosphate de calcium dans les tissus articulaires et péri articulaires dont une forme est appelée pseudo-goutte puisque les symptômes et les localisations peuvent rappeler ceux de la goutte ;

Corolle : partie interne du périanthe, souvent brillamment colorée, formée de pétales ;

Cotylédons : première(s) feuille(s) de la plante déjà présente(s) dans la graine ; leur forme est souvent très différente de celle des feuilles normales ;

Cytokine : glycoprotéines, des molécules constituées à la fois de glucides et de protéines. Certaines sont produites naturellement par certains types de globules blancs et sont capables de communiquer entre elles pour générer des réactions globales. D'autres ont des actions dans la lutte contre les phénomènes inflammatoires, ou de diminution des mécanismes de l'immunité c'est-à-dire de la défense de l'organisme. Certaines ont un effet agissant contre des virus. Enfin des cytokines autorisent la spécialisation de cellules à partir d'une cellule souche. Les cytokines sont également utilisées en thérapeutique pour traiter certaines infections, des maladies auto-immunes ou des cancers.

Déhiscence : qui s'ouvre spontanément ;

Déhiscence introrse : qualifie une étamine dont la déhiscence de l'anthere s'effectue vers l'intérieur de la fleur ;

Déhiscence septicide : mode de déhiscence d'une capsule lorsque l'ouverture se réalise suivant les lignes de soudure initiale des carpelles ;

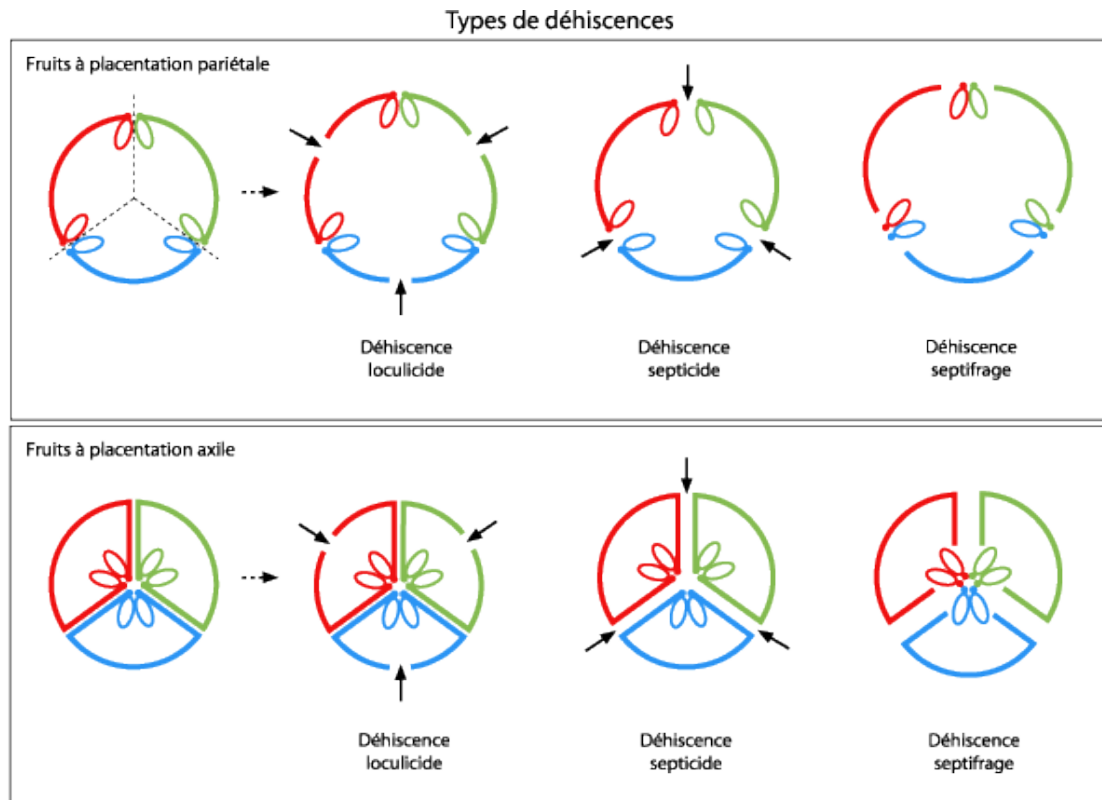


Figure 40 : schémas représentant les différents types de déhiscence des fruits (112)

Dialypétales : se dit d'une corolle formée de pétales libres, c'est-à-dire non soudés entre eux ;

Epiphyse : extrémité d'un os long, se développant séparé de l'os durant la croissance, pour s'y souder à l'âge adulte. La partie centrale de l'os est appelée diaphyse et la partie intermédiaire métaphyse ;

Eruption morbilliforme : éruption cutanée maculo-papuleuse, faites d'éléments érythémateux (« boutons rouges ») arrondis, plus ou moins nombreux et confluent parfois en plaques séparées par des intervalles de peau saine avec présence d'éléments isolés à la périphérie des plaques

Etamine : organe de base de l'androcée, comportant typiquement le filet et l'anthère ;

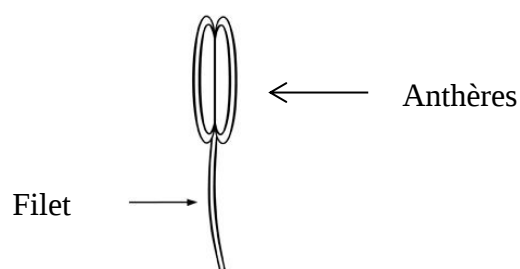


Figure 44 : Schéma d'une étamine (112)

Filet : partie inférieure de l'étamine, portant l'anthère ;

Funicule : organe formant un cordon vasculaire qui relie l'ovule, puis plus tard la graine, à la paroi de l'ovaire, au niveau du placenta ;

Gamopétales : se dit d'une corolle dont les pétales sont plus ou moins longuement soudés ;

Géophyte : type de plante vivace, possédant des organes lui permettant de passer la mauvaise saison enfouie dans le sol. La plante est donc inapparente au cours de quelques mois de son cycle annuel ;

Gymnosperme : plantes vasculaires chez lesquelles les graines sont nues, non enfermées dans un carpelle ou fruit proprement dit ;

Gynécée : ensemble des organes femelles d'une fleur, c'est-à-dire des carpelles ;

Hile : cicatrice que porte une graine au point où elle était attachée à la plante (dans la gousse, la capsule) dont elle est issue. Il correspond au point d'insertion du funicule sur l'ovule ;

Incidence : mesure du risque pour un individu de contracter cette pathologie pendant une période donnée et le taux d'incidence est le nombre de nouveaux cas observés dans une population donnée, divisé par la taille de cette population et la durée de la période d'observation ;

Macrophage : cellule d'origine sanguine, qui provient de la transformation du monocyte. Il est localisé dans les tissus pouvant être soumis à des infections ou à une accumulation de débris à éliminer (foie, poumons, ganglions lymphatiques, rate...). Les macrophages possèdent trois fonctions principales :

- phagocytose (ingestion de bactéries, levures, débris cellulaires...). La vésicule intracellulaire formée est appelée phagosome, qui sera dirigé vers le lysosome pour sa dégradation complète ;
- activité de sécrétion (cytokines...) ;
- coopération cellulaire (c'est une cellule présentatrice d'antigènes, relation avec les lymphocytes).

Ce sont donc des acteurs de l'immunité innée, puisqu'ils phagocytent des éléments non spécifiques. Ils sont attirés vers le lieu d'une inflammation par chimiotactisme ;

Maladie périodique (appelée également fièvre méditerranéenne familiale) : maladie génétique autosomique récessive auto-inflammatoire caractérisée par des crises fébriles brèves récurrentes provoquant des douleurs abdominales, à la poitrine, arthralgies et myalgies.

Maladie de Behçet : maladie caractérisée par une inflammation des vaisseaux sanguins. Elle se manifeste essentiellement par une atteinte des muqueuses, telle des aphtes buccaux ou génitaux, à laquelle s'associe de façon variable une atteinte des yeux, de la peau, des

articulations, du système nerveux et plus rarement d'autres organes. Une fatigue très prononcée est également présente ;

Mastocyte : cellule que l'on trouve principalement au niveau des tissus conjonctifs ainsi que sur les muqueuses et dans tous les organes. Ces cellules jouent un rôle capital dans la défense immunitaire car elles sont capables d'envoyer des signaux au système immunitaire lorsqu'elles sont en présence d'une bactérie ou d'un parasite et de déclencher une réponse immédiate de défense. De plus, elles stockent des hormones (héparine, histamine, sérotonine) pour augmenter la contraction des vaisseaux sanguins et la coagulation ;

Micropyle : ouverture dans le tégument de l'ovule, par laquelle le tube pollinique pénètre jusqu'au nucelle ;

Monocyte : leucocytes de la famille des agranulocytes qui évoluent en macrophages (dans le tissu conjonctif) ou cellules dendritiques (au niveau du système nerveux) ou ostéoclastes (dans l'os). Les phagocytes qui en dérivent sont responsables de la phagocytose et sont présents dans le sang et dans certains tissus. Ils appartiennent à la famille des phagocytes mononucléés. Ils comportent de très fines granulations basophiles (contenant plusieurs variétés d'estérases, de lipases et de peroxydases) et de nombreux lysosomes (le monocyte est en effet capable de phagocytose). Elles possèdent des sites récepteurs spécifiques aux immunoglobulines et aux protéines du complément au niveau de la membrane plasmique

Myxœdème : infiltration cutanée entraînant un gonflement de la face et des membres et caractéristique de l'hypothyroïdie. Il s'agit d'un œdème ferme et élastique, qu'il faut distinguer de l'œdème mou provenant des rétentions hydriques de l'insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique. Le myxœdème survient parfois chez le nouveau-né, beaucoup plus fréquemment chez la femme de 30 à 50 ans ;

Nucelle : tissu végétal formant l'intérieur de l'ovule ;

Ovaire : partie basilaire du gynécée (ou de chaque carpelle, lorsque le gynécée est constitué de carpelles libres ou seulement coalescents), contenant un ou plusieurs ovules ;

Ovaire supère : se dit d'un ovaire qui n'est pas enfoncé dans le réceptacle ;

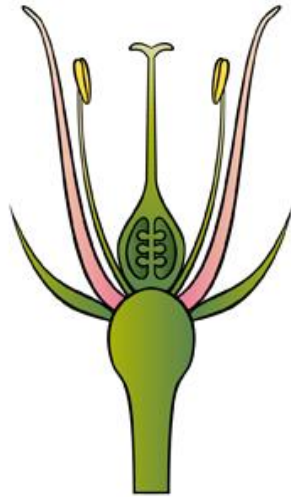


Figure 45 : schéma d'un ovaire supère (112)

Ovule : petit organe situé dans l'ovaire et destiné à se transformer en graine après fécondation ;

Ovule anatrophe : ovule dans lequel le hile et le micropyle sont situés l'un à côté de l'autre alors que la chalaze (base organique de l'ovule) se trouve à l'autre extrémité. Ainsi le hile et la chalaze sont reliés par le raphé (sorte de saillie qui court de part et d'autre de l'ovule) ;

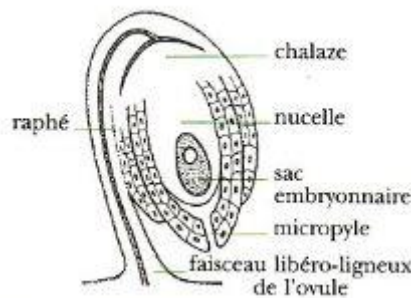


Figure 46 : schéma d'un ovule anatrophe (113)

Paléobotanique : branche de la paléontologie (science qui étudie les fossiles) qui permet de retracer, grâce à l'étude des fossiles de végétaux, les grandes étapes de l'histoire évolutive des végétaux ;

Pancytopénie : état morbide dans lequel il y a réduction du nombre de globules rouges et blancs, ainsi que du nombre de plaquettes ;

Pégylation : type de réaction organique d'éthoxylation ayant pour but d'augmenter la masse moléculaire des protéines et des peptides, leur solubilité et ainsi mieux les "protéger" des enzymes protéolytiques. La pégylation d'une protéine peut aussi diminuer ses propriétés allergènes ;

Périanthe : ensemble des enveloppes florales qui entourent l'androcée et/ou le gynécée d'une fleur. S'utilise en principe uniquement lorsque cet ensemble est différencié en une partie externe (calice) et une partie interne (corolle) nettement distinctes ;

Pétale : pièce de la corolle d'une fleur ;

Phagocytose : mécanisme qui permet à certaines cellules spécialisées (macrophages, granulocytes neutrophiles) ainsi qu'à certains organismes unicellulaires (protistes) l'ingestion de particules étrangères tels que des bactéries, des débris cellulaires, des poussières... La phagocytose a un rôle important dans la fonction immunitaire. C'est en effet un moyen de défense de l'organisme, notamment lors d'infections bactérienne et parasitaire ;

Placentation : disposition des ovules dans l'ovaire ;

Placentation axile : porté par l'axe, ou relatif à l'axe ou tige principale. La placentation axile présente des placentas situés dans la partie axiale de l'ovaire, dans l'angle interne de chaque loge ;

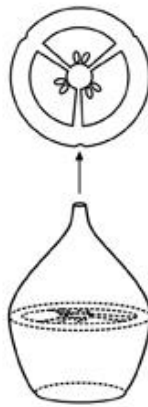


Figure 47 : schéma d'une placentation axile (112)

Plantes vasculaires : plantes pourvues de vaisseaux par lesquels circule l'eau puisée par les racines. Cette circulation de l'eau, combinée à la structure de la paroi cellulaire, permettent aux plantes vasculaires d'atteindre de grandes dimensions ;

PNN : appelés également granulocytes, ce sont des globules blancs qualifiés de « non spécifiques » car ils ne sont pas dirigés vers un seul antigène. Les polynucléaires neutrophiles sont des phagocytes, c'est-à-dire qu'ils sont capables d'avalier et de digérer les corps étrangers à l'organisme. On les retrouvera donc dans les zones d'inflammation ;

Prévalence : mesure de l'état de santé d'une population à un instant donné. Pour une affection donnée, elle est calculée en rapportant à la population totale le nombre de cas de maladies présents à un moment donné dans une population (que le diagnostic ait été porté anciennement ou récemment) ;

Sclérodermie : maladie caractérisée avant tout par le durcissement de la peau (*sclero* signifie dur en grec, et *dermis*, peau). Il existe plusieurs formes de sclérodermie : soit la maladie ne

touche que certains endroits de la peau (elle est localisée), soit elle n'est pas circonscrite et atteint également les organes internes, comme le tube digestif, le cœur, les poumons, les reins, les muscles, ..., qui subissent un durcissement similaire à celui de la peau. Dans ce cas on parle de sclérodémie généralisée ou systémique, qui est une maladie chronique pouvant avoir des conséquences graves ;

Stigmate : extrémité plus ou moins renflée du carpelle ou du pistil ; sa surface plus ou moins visqueuse retient le pollen ;

Style : rétrécissement, plus ou moins long, entre l'ovaire et le stigmate et entre l'ovaire et les stigmates ;

Sympode : tronc ou rhizome qui croît par développement de bourgeons latéraux ;

Tépales : pièce d'un périgone, c'est-à-dire d'une enveloppe florale où il n'est pas possible de distinguer un calice et une corolle ;

Tophus : dépôts dans la peau de nodules non douloureux, constitués de cristaux d'acide urique ;

Tridyname : se dit des étamines, dont trois sur six sont plus longues que les autres ;

Tube pollinique : tube émis par un grain de pollen après germination qui lui permet de conduire les gamètes mâles jusqu'à l'ovule ;

Verticilles floraux : ensemble (plus de 2) d'organes disposés en cercle, au même niveau, autour d'un axe ;

Volume de distribution (Vd) : volume fictif (ou “ apparent ”) dans lequel se distribue une quantité de médicament (M) pour être en équilibre avec la concentration plasmatique (Cm).

$$Vd = M / Cm$$

Le volume apparent de distribution se calcule comme le rapport de la quantité de médicament administré et de la concentration plasmatique une fois l'équilibre atteint.

Bibliographie

1. Colchique : deux millénaires d'actualité [Internet]. [cité 2 avr 2016]. Disponible sur: <http://andrefabre.e-monsite.com/pages/histoire-de-la-medecine/history-of-colchic.html#>
2. Hartung EF. History of the Use of Colchicum and related Medicaments in Gout. Ann Rheum Dis. sept 1954;13(3):190-200.
3. Colchique [Internet]. Futura-Sciences. [cité 10 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/dico/d/medecine-colchique-10269/>
4. Mythologie grecque : Médée [Internet]. [cité 17 janv 2016]. Disponible sur: <http://mythologica.fr/grec/medee.htm>
5. Colchide et Ibérie [Internet]. [cité 17 janv 2016]. Disponible sur: http://antikforever.com/Asie_Mineure/Divers/colchide.htm
6. Médée — Wikipédia [Internet]. [cité 17 janv 2016]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9d%C3%A9e>
7. Classifications artificielle et naturelle | La Recherche [Internet]. [cité 21 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.larecherche.fr/encadre/classifications-artificielle-naturelle-01-07-1997-65107>
8. File:Carl von Linné.jpg. In: Wikipedia, the free encyclopedia [Internet]. 2015 [cité 11 avr 2016]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=File:Carl_von_Linn%C3%A9.jpg&oldid=641482607
9. Carl von Linné - 3. Son œuvre [Internet]. [cité 11 janv 2016]. Disponible sur: http://www.univ-angers.fr/_resources/stic/documents/Scenari_opale/Carl_von_linne/co/CVL_c3.html
10. D. Bach, M. Mascre et G. Deysson. Cours de Botanique Générale. Sedes. Vol. Tome II : organisation et classification des plantes vasculaires. Paris; 1964.
11. Nuki G, Simkin PA. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. Arthritis Res Ther. 2006;8 Suppl 1:S1.
12. Historical Background of Gout | Gout Information [Internet]. [cité 28 mars 2016]. Disponible sur: <http://gout.readabout.org/2012/08/02/historical-background-of-gout/>
13. Colchicine - Molecule of the Month - HTML-only version [Internet]. [cité 2 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.chm.bris.ac.uk/motm/colchicine/colchicineh.htm>
14. Inflammatory Gout: Observations over a Half-Century [Internet]. [cité 28 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.fasebj.org/content/25/12/4073.full>

15. Pascart T, Flipo R-M. La goutte: présentations cliniques et diagnostic. *Rev Rhum.* oct 2011;78:S116-21.
16. Lioté F, Nguyen C. Goutte : critères de diagnostic, de classification et de qualité de vie. *Rev Rhum Monogr.* avr 2010;77(2):144-7.
17. Société d'Histoire de la Pharmacie [Internet]. [cité 28 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.shp-asso.org/index.php?PAGE=pelletier>
18. George Hitchings and Gertrude Elion | Chemical Heritage Foundation [Internet]. [cité 28 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.chemheritage.org/discover/online-resources/chemistry-in-history/themes/pharmaceuticals/restoring-and-regulating-the-bodys-biochemistry/hitchings--elion.aspx>
19. International Code of Botanical Nomenclature [Internet]. [cité 29 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.bgbm.fu-berlin.de/iapt/nomenclature/code/SaintLouis/0001ICSLContents.htm>
20. F. Dupont et J-L. Guignard. Botanique : les familles de plantes. 16ème édition. Elsevier Masson S.A.S; 2015.
21. Liliales. In: Wikipédia [Internet]. 2016 [cité 18 mars 2016]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Liliales&oldid=124073149>
22. M. Botineau. Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs. Tec et Doc. Lavoisier; 2010.
23. G. Bonnier, R. Douin. Flore complète illustrée en couleur de France, Suisse et Belgique. Librairie générale de l'enseignement. Vol. Tome 10. E. Orlhac;
24. Le Blog de M.Colin: Colchiques dans les prés... [Internet]. [cité 18 janv 2016]. Disponible sur: <http://svtcolin.blogspot.fr/2011/08/colchique-toxique-rentre-uppa-cafe.html>
25. J-L. Guignard. Botanique, systématique moléculaire. 4ème édition. Paris: Masson; 1979. 259 p.
26. PERONNET A. France métropolitaine [Internet]. Tela Botanica. [cité 11 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.tela-botanica.org/bdtfx-nn-18541-illustrations>
27. Colchicaceae | Jardin Alpin du Lautaret - [Internet]. [cité 21 janv 2016]. Disponible sur: <https://www.jardinalpindulautaret.fr/botanique/ressources-pedagogiques/fiches-familles/colchicaceae>
28. Le colchique d'automne, arsenic végétal, colchicum autumnale - Nature et rencontres [Internet]. [cité 21 janv 2016]. Disponible sur: <http://christinelerat.over-blog.fr/article-le-colchique-d-automne-arsenic-vegetal-39709502.html>
29. Dr. Giuseppe MAZZA Journalist - Scientific photographer > Colchicum autumnale [Internet]. [cité 11 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.photomazza.com/?Colchicum-autumnale&lang=fr>

30. PERONNET A. France métropolitaine [Internet]. Tela Botanica. [cité 18 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.tela-botanica.org/bdtfx-nn-18541-synthese>
31. J. Géhu-Franck, J-M Géhu et C-P Bournique. Schémas de botanique systématique illustrée. 3ème édition. Vol. II : les plantes à fleurs et à fruits. Paris: Reprocolor Lille; 1993.
32. Shibli RA, Daradkah NQ, Makhadmeh IM, Baghdadi SH. Colchicine Production from Colchicum and the Role of in vitro Cultures: A Review. Jordan J Agric Sci [Internet]. 15 sept 2010 [cité 31 mars 2016];6(2). Disponible sur: <http://journals.ju.edu.jo/JJAS/article/view/1820>
33. PERONNET A. France métropolitaine [Internet]. Tela Botanica. [cité 11 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.tela-botanica.org/bdtfx-nn-18541-ecologie>
34. Colchicum arenarium — Hortipedia [Internet]. [cité 21 janv 2016]. Disponible sur: http://fr.hortipedia.com/wiki/Colchicum_arenarium
35. PERONNET A. France métropolitaine [Internet]. Tela Botanica. [cité 21 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.tela-botanica.org/bdtfx-nn-18561-synthese>
36. PERONNET A. France métropolitaine [Internet]. Tela Botanica. [cité 21 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.tela-botanica.org/bdtfx-nn-18531-synthese>
37. Merriman TR, Dalbeth N. The genetic basis of hyperuricaemia and gout. Joint Bone Spine. janv 2011;78(1):35-40.
38. Qu'est ce que la goutte ? [Internet]. [cité 6 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.crisedegoutte.fr/fr/comprendre-la-goutte/qu-est-ce-que-la-goutte.html>
39. Richette P, Bardin T. Gout. The Lancet. 29 janv 2010;375(9711):318-28.
40. Goutte - Cours D3 Goutte.pdf [Internet]. [cité 11 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.rhumatologie-bichat.com/Cours%20D3%20Goutte.pdf>
41. Chalès G. De l'hyperuricémie à la goutte : épidémiologie de la goutte. Rev Rhum. oct 2011;78:S109-15.
42. Punzi L, Scanu A, Ramonda R, Oliviero F. Gout as autoinflammatory disease: New mechanisms for more appropriated treatment targets. Autoimmun Rev. nov 2012;12(1):66-71.
43. Gaudin P, El Maghraoui A, Allouchery M. Goutte: rôles du clinicien et du biologiste en 2013. Rev Marocaine Rhumatol [Internet]. 2013 [cité 14 févr 2016];(24). Disponible sur: http://smr.ma/revue_n7/4-goutte-roles-du-clinicien-et-du-biologiste-en-2013-n24.pdf
44. Richette P, Bardin T. Épidémiologie de la goutte. Lett Rhumatol. 2012;(384):6-9.
45. [cité 7 févr 2016]. Disponible sur: <http://sfr.larhumatologie.fr/congres/comment/commentList.phtml?strTheme=Arthrose%2C+cartilage%2C+arthropathies+microcristallines>

46. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum.* oct 2011;63(10):3136-41.
47. Annemans L, Spaepen E, Gaskin M, Bonnemaire M, Malier V, Gilbert T, et al. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000-2005. *Ann Rheum Dis.* juill 2008;67(7):960-6.
48. Saag KG, Choi H. Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(Suppl 1):S2.
49. Bardin T, Richette P. Épidémiologie et génétique de la goutte. *Presse Médicale.* sept 2011;40(9):830-5.
50. MacFarlane LA, Kim SC. Gout: a review of nonmodifiable and modifiable risk factors. *Rheum Dis Clin North Am.* nov 2014;40(4):581-604.
51. Doherty M. New insights into the epidemiology of gout. *Rheumatology.* 5 janv 2009;48(suppl 2):ii2-8.
52. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol* [Internet]. 14 août 2015 [cité 14 févr 2016];0(0). Disponible sur: <http://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167527315303429/abstract>
53. Korng Ea H. De l'hyperuricémie à la goutte : physiopathologie. *Rev Rhum.* oct 2011;78:S103-8.
54. Métabolisme de l'acide urique [Internet]. [cité 11 avr 2016]. Disponible sur: http://www.memobio.fr/html/bioc/bi_ur_me.html
55. septembre 2014 [Internet]. [cité 11 avr 2016]. Disponible sur: http://univers-connaissances.blogspot.com/2014_09_14_archive.html
56. Merriman TR, Dalbeth N. Bases génétiques de l'hyperuricémie et de la goutte. *Rev Rhum Monogr.* août 2010;77(4):328-34.
57. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol* [Internet]. août 2015 [cité 14 févr 2016]; Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167527315303429>
58. Nuki G. Gout. *Medicine (Baltimore).* 1 oct 2006;34(10):417-23.
59. DV50_3_FR.indd - article_361_fr.pdf [Internet]. [cité 15 févr 2016]. Disponible sur: https://www.idf.org/sites/default/files/attachments/article_361_fr.pdf
60. Régime pour la Goutte [Internet]. [cité 18 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.crisegoutte.com/regime-goutte.php>
61. Ea H-K. Physiopathologie de l'inflammation goutteuse. *Presse Médicale.* sept 2011;40(9):836-43.

62. Lioté F. Physiopathologie et traitement de l'inflammation goutteuse. *Rev Rhum.* oct 2011;78:S122-8.
63. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature.* 9 mars 2006;440(7081):237-41.
64. So A, Busso N. Update on gout 2012. *Joint Bone Spine.* déc 2012;79(6):539-43.
65. 18869.pdf [Internet]. [cité 29 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/18869.pdf>
66. Dalbeth N, Pool B, Gamble GD, Smith T, Callon KE, McQueen FM, et al. Cellular characterization of the gouty tophus: A quantitative analysis. *Arthritis Rheum.* 1 mai 2010;62(5):1549-56.
67. Dalbeth N, Smith T, Nicolson B, Clark B, Callon K, Naot D, et al. Enhanced osteoclastogenesis in patients with tophaceous gout: Urate crystals promote osteoclast development through interactions with stromal cells. *Arthritis Rheum.* 1 juin 2008;58(6):1854-65.
68. Bouchard L, Médicis R de, Lussier A, Naccache PH, Poubelle PE. Inflammatory Microcrystals Alter the Functional Phenotype of Human Osteoblast-Like Cells In Vitro: Synergism with IL-1 to Overexpress Cyclooxygenase-2. *J Immunol.* 15 mai 2002;168(10):5310-7.
69. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* oct 2006;65(10):1312-24.
70. Cours [Internet]. [cité 29 mars 2016]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/semiologie/enseignement/esemio11/site/html/8_9.html
71. Chandratte P, Mallen CD, Roddy E, Liddle J, Richardson J. « You want to get on with the rest of your life »: a qualitative study of health-related quality of life in gout. *Clin Rheumatol.* 6 août 2015;1-9.
72. Robinson PC, Horsburgh S. Gout: Joints and beyond, epidemiology, clinical features, treatment and co-morbidities. *Maturitas.* août 2014;78(4):245-51.
73. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Bardin T, Barskova V, Conaghan P, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* oct 2006;65(10):1301-11.
74. Goutte : symptômes, traitement, définition - docteurclic.com [Internet]. [cité 29 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.docteurclic.com/maladie/goutte.aspx>
75. Goutte maladie, crise et traitement - Goutte, symptômes et causes [Internet]. [cité 29 mars 2016]. Disponible sur: http://www.naturalexix.com/goutte_maladie_crise_traitement_symptomes_et_causes.html

76. Smith HS, Bracken D, Smith JM. Gout: Current Insights and Future Perspectives. *J Pain.* nov 2011;12(11):1113-29.
77. VanItallie TB. Gout: epitome of painful arthritis. *Metabolism.* oct 2010;59:S32-6.
78. D. Vital Durand et C. Le Jeune. *Dorosz : guide pratique des médicaments.* 31ème édition. Maloine; 2012. 1878 p.
79. Vidal 2013 : le dictionnaire. 89ème édition. Allemagne: Mohn Media; 2013.
80. Niel E, Scherrmann J-M. Colchicine today. *Joint Bone Spine.* déc 2006;73(6):672-8.
81. Ellington E, Bastida J, Viladomat F, Codina C. Supercritical carbon dioxide extraction of colchicine and related alkaloids from seeds of *Colchicum autumnale* L. *Phytochem Anal.* mai 2003;14(3):164-9.
82. Lu Q, Copper CL, Collins GE. Ultraviolet absorbance detection of colchicine and related alkaloids on a capillary electrophoresis microchip. *Anal Chim Acta.* 21 juill 2006;572(2):205-11.
83. GESTIS Substance database [Internet]. [cité 2 avr 2016]. Disponible sur: [http://gestis-en.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_en/510124.xml?f=templates\\$fn=default.htm\\$3.0](http://gestis-en.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_en/510124.xml?f=templates$fn=default.htm$3.0)
84. Terkeltaub RA. Colchicine Update: 2008. *Semin Arthritis Rheum.* juin 2009;38(6):411-9.
85. Dalbeth N, Lauterio TJ, Wolfe HR. Mechanism of Action of Colchicine in the Treatment of Gout. *Clin Ther.* oct 2014;36(10):1465-79.
86. Romano J. Therapeutic Review: Colchicine. *J Exot Pet Med.* oct 2013;22(4):405-8.
87. Traitement de la goutte en cas d'insuffisance rénale [Internet]. NEPHROBLOG. 2011 [cité 7 mars 2016]. Disponible sur: <http://nephroblog.org/2011/03/11/traitement-de-la-goutte-en-cas-dinsuffisance-renal/>
88. Mise en garde pour les spécialités à base de colchicine - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 6 avr 2016]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mise-en-garde-pour-les-specialites-a-base-de-colchicine-Point-d-information>
89. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* oct 2006;65(10):1312-24.
90. Dubost J-J, Mathieu S, Soubrier M. Traitement de la goutte. *Rev Médecine Interne.* déc 2011;32(12):751-7.
91. Lioté PF, Chalès PG, Guggenbuhl PP, Ea H-K. A retenir. [cité 29 mars 2016]; Disponible sur: http://crisedegoutte.p15.siteinternet.com/remis/Remis_Patient.pdf

92. Khanna PP, Gladue HS, Singh MK, FitzGerald JD, Bae S, Prakash S, et al. Treatment of acute gout: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* août 2014;44(1):31-8.
93. V. Bianchi et S. El Anbassi. *Médicaments. De Boeck Secundair*; 2012. 195 p.
94. Collège Français des Enseignants en Rhumatologie coordonné par C. Marcelli. *Arthropathie microcristalline.* In: *Rhumatologie.* 5ème édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson S.A.S; 2015. p. 228-37.
95. FMPMC-PS - Pharmacologie - Niveau DCEM1 [Internet]. [cité 14 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/antalgiques.html>
96. J-M. Robert. Les médicaments de l'inflammation : les anti-inflammatoires non stéroïdiens. In: *Module inflammation et douleur, cours de 4ème année de pharmacie.* Université de Nantes; 2012.
97. JIM.fr - Identification [Internet]. [cité 29 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.jim.fr>
98. Pr Charles Caulin. *Vidal Recos : recommandations en pratique 2014.* 5ème édition. Italie: L.E.G.O.; 2013. 2559 p.
99. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae S, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: Therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res.* oct 2012;64(10):1447-61.
100. J-M. Robert. Les médicaments de l'inflammation : les anti-inflammatoires stéroïdiens ou corticoïdes. In: *Module inflammation et douleur, cours de 4ème année de pharmacie.* Université de Nantes; 2012.
101. Burns CM, Wortmann RL. Gout therapeutics: new drugs for an old disease. *The Lancet.* 14 janv 2011;377(9760):165-77.
102. Orphanet: RILONACEPT REGENERON [Internet]. [cité 17 mars 2016]. Disponible sur: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=147738
103. Haute Autorité de Santé - ILARIS (canakinumab), inhibiteur de l'interleukine 1 [Internet]. [cité 17 mars 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1743367/fr/ilaris-canakinumab-inhibiteur-de-l-interleukine-1
104. Haute Autorité de Santé - KINERET [Internet]. [cité 17 mars 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1701280/fr/kineret
105. Richette P, Ottaviani S, Bardin T. Nouveaux traitements de la goutte. *Presse Médicale.* sept 2011;40(9):844-9.
106. Maclachlan MJ, Rodnan GP. Effects of food, fast and alcohol on serum uric acid and acute attacks of gout. *Am J Med.* janv 1967;42(1):38-57.
107. CrisedeGoutte.fr [Internet]. [cité 17 mars 2016]. Disponible sur: <http://crisedegoutte.p15.siteinternet.com/pro/index.html>

108. Hypoxanthine. In: Wikipédia [Internet]. 2015 [cité 21 mars 2016]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Hypoxanthine&oldid=117536995>
109. Allopurinol xanthine oxidase inhibitor | Sigma-Aldrich [Internet]. [cité 21 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/a8003?lang=fr®ion=FR>
110. Haute Autorité de Santé - ADENURIC [Internet]. [cité 21 mars 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_827716/en/adenuric
111. Haute Autorité de Santé - FASTURTEC 1,5mg, poudre et solvant à diluer pour solution à diluer pour perfusion boîte de 3 flacons et de 3 ampoules [Internet]. [cité 23 mars 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_399424/fr/fasturtec-1-5mg-poudre-et-solvant-a-diluer-pour-solution-a-diluer-pour-perfusion-boite-de-3-flacons-et-de-3-ampoules
112. Biologie végétale [Internet]. [cité 21 janv 2016]. Disponible sur: http://www.afd-ld.org/~fdp_bio/index.php?rub=glossaire<=s
113. Lexique : anatrope - Pépinière, plantes, jardinerie, achat en ligne [Internet]. [cité 29 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.jardindupicvert.com/4daction/w/anatrope.lexiqinn?session=--&nomlex=anatrope>

Vu, le Président du jury,

Vu, le Directeur de thèse,

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom – Prénoms : HERVÉ Emeline, Suzy

Titre de la thèse :

Le colchique et la goutte

Résumé de la thèse : Le colchique, appellation qui regroupe plusieurs espèces du genre *Colchicum*, appartient à la famille des Colchicacées. L'espèce majoritaire est *Colchicum autumnale*. On en extrait un alcaloïde, la colchicine, molécule utilisée en médecine pour ses propriétés thérapeutiques. En effet, cette dernière est indiquée pour le traitement de la goutte depuis de nombreux siècles. Cette pathologie est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent dans les pays développés, et dont la prévalence est estimée entre 1 et 2% de la population générale. L'hyperuricémie en est le facteur de risque principal, ce qui impacte sur les différents traitements mis en place. On distingue les traitements de la crise, parmi lesquels la colchicine et les traitements de fond à visée hypo-uricémiante, en complément de mesures hygiéno-diététiques, le tout basé sur les recommandations rédigées par l'*European League Against Rheumatism* (EULAR).

MOTS CLÉS : COLCHIQUE, GOUTTE, HYPERURICÉMIE, COLCHICINE, TRAITEMENTS

JURY

PRÉSIDENT : Mr François POUCHUS, Professeur de Botanique et de Cryptogamie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Mme Claire SALLENAVE-NAMONT, Maître de Conférences de
Botanique et de Cryptogamie
Faculté de Pharmacie de Nantes

Mr Hugo MÉAS, Pharmacien
22 place Mendès France 85 370 NALLIERS

Adresse de l'auteur : 5 rue Victor Hugo, 85 110 CHANTONNAY