

Point de vigilance : nouvelles recommandations dans le traitement de la goutte

CAS CLINIQUE

- Patient de 64 ans, 70kg, greffé cardiaque depuis 30j, hospitalisé en chirurgie cardiaque puis transféré en Maladies Infectieuses pour découverte de nodules pulmonaires.
- Principaux antécédents : *Insuffisance cardiaque terminale => transplantation cardiaque, HTAP, diabète type I, AVC ischémique à 52ans, HTA, dyslipidémie, crises de goutte, intolérance au sulfaméthoxazole triméthoprime*
- Son traitement journalier habituel comprend : ramipril 1.25mg, furosemide 80mg x2, mycophénolate mofetil 500mg x2, tacrolimus LI 3.5mg x2, prednisolone 65mg, valganciclovir po 450mg, atovaquone 750mg x2, sildenafil 20mg x3, acetylsalicylate de lysine 75mg, pravastatine 40mg, insuline asparte selon protocole, mélatonine LP 2mg, calcium carbonate 500mg, lansoprazole 15mg, fumarate ferreux 66mg, hydroxyzine 25mg, colchicine 0.5mg si crise de goutte.
- Devant des douleurs au genou gauche pendant l'hospitalisation évoquant une crise de goutte: initiation de Colchicine selon le schéma 3mg-2mg-1mg à J1-J2-J3 en chirurgie cardiaque.
- Apparition de diarrhées en Maladies Infectieuses
- Biologie : Créatininémie 14mg/L (base à 12mg/L), CKD-EPI corrigé 53mL/min, uricémie 69mg/L, Tacrolémie 13,1ng/L (Objectif cible 8 à 12 ng/L)

INTERVENTION PHARMACEUTIQUE PROPOSITION D'OPTIMISATION

- **LES BONS REFLEXES :**
 - tacrolimus, mycophenolate mofetil (MM) et colchicine sont des médicaments à marge thérapeutique étroite (=MMTE).
 - Identification des impacts cliniques évoquant un sous/surdosage des MMTE avec une vigilance sur l'introduction de traitements symptomatiques.
 - Le protocole du traitement de la crise de goutte par colchicine 3mg-2mg-1mg à J1-J2-J3 n'est plus recommandé depuis une note ANSM de 2016 (1).
 - Nouvelles recommandations 2020 de la Société française de rhumatologie (SFR) : colchicine 1mg puis 0.5mg à H+1 puis 0.5mg 2 à 3 fois par jour, les jours suivants à adapter à la fonction rénale (2).
 - Diarrhées : effets indésirables communs de la colchicine, du tacrolimus et du MM pouvant traduire un surdosage (3). De plus, écarter une cause infectieuse avant instauration d'un traitement symptomatique, surtout chez le patient greffé.
 - Compétition pharmacocinétique entre le tacrolimus et la colchicine sur leur métabolisme hépatique et sur l'élimination rénale de la colchicine.
 - acetylsalicylate de lysine, IEC (dans une moindre mesure), diurétiques de l'anse et tacrolimus sont hyperuricémiants (4). Amlodipine, losartan, fenofibrate et atorvastatine sont hypouricémiants (4).
- **DETECTION DES PROBLEMES LIES AUX MEDICAMENTS :**
 - **[Effet indésirable]** : Diarrhées pouvant être provoquées par la Colchicine, le tacrolimus et/ou le MM.
 - **[Effet indésirable]** : Traitements hyperuricémiants pouvant participer à l'apparition de crises de goutte.
- **INTERVENTION PHARMACEUTIQUE :**
 - **[Suivi thérapeutique]** : Proposition d'un dosage sanguins des MMTE.
 - **[Substitution/échange]** : Proposition d'un avis cardio pour organiser un relai IEC par Losartan qui est hypouricémiant.

POUR ALLER PLUS LOIN

- Nécessité d'adapter la posologie de Colchicine à la fonction rénale (5)(6).
- Mise en place d'un traitement de fond de la goutte si hyperuricémie symptomatique.
- En raison du risque cardiovasculaire, la prescription de febuxostat est déconseillée chez ce patient (4). La prescription d'Allopurinol est à privilégier. Il sera introduit à dose progressive, en particulier s'il existe une perturbation de la fonction rénale, par palier de 100mg voire de 50mg avec un suivi régulier chez le médecin traitant et des dosages de l'uricémie à chaque palier d'allopurinol. Objectif cible : < 50mg/L (4). Information patient sur le risque de toxidermie grave et la nécessité d'arrêter le traitement (7).
- Il est recommandé de proposer une prophylaxie des crises par colchicine 0,5mg/jour pendant 6 mois en début de traitement de fond.
- Si la fonction rénale ne permet pas la prescription d'Allopurinol (CKD-EPI < 30ml/min/1.73m²) : Initiation de Febuxostat au plus petit dosage et en espaçant les doses. Ex: 80mg 1 jour sur 2. Prévoir un suivi cardiologique régulier et veiller à la bonne transmission de l'information au médecin traitant (8)(9).
- Demander un avis cardio avant d'instaurer une substitution IEC vers Losartan.
- Suivi attentif de la tacrolémie
- Penser à signaler à la pharmacovigilance les cas d'iatrogénie médicamenteuse.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Colchicine Opocalcium® 1 mg et Colchimax® : rappel des règles de bon usage pour limiter les risques de surdosages graves - Lettre aux professionnels de santé, Note ANSM du 25 juillet 2016
- (2) A. Latourte et al. 2020 Recommendations from the French Society of Rheumatology for the management of gout: management of acute flares, Joint Bone Spine. 2020;87:387-393
- (3) Vidal 2020 Médicaments, mise à jour le 25 février 2020
- (4) T. Pascart et al. 2020 recommendations from the French Society of Rheumatology for the management of gout: Urate-lowering therapy, Joint Bone Spine. 2020;87:395-404
- (5) Guide de prescription et rein (GPR) <http://sitegpr.com/fr/>
- (6) M. Bourdelin et al. Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien, 2019 ;54 :415-416.
- (7) Allopurinol et risque de survenue de toxidermies graves. Lettre aux professionnels de santé, note ANSM du 25/02/2013
- (8) S-H. Kim et al. Renal safety and urate-lowering efficacy of febuxostat in gout patients with stage 4-5 chronic kidney disease not yet on dialysis, Korean J Intern Med. 2020;35:998-1003
- (9) W. White et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout, N Engl J Med 2018; 378:1200-1210

Auteur(s) : Mr Ternel Tristan et Dr Rousselière Chloé Date : septembre 2020	Relecteur(s) : Pr René-Marc Flipo, Pr Tristan Pascart (rhumatologues) et Dr Hebbar Eléonore (cardiologue) Date : décembre 2020	Approbateur(s) : Groupe VIP SFPC Date : juin 2021
+mail : chloe.rousseliere@chru-lille.fr		

Mots clés : goutte ; colchicine ; médicament à marge thérapeutique étroite