

Goutte

Traitement de crise & prévention des récurrences

Table des matières

1	Traitement de la crise : 1 ^{ère} ligne	1
1.1	La colchicine	3
1.1.1	Propriétés	3
1.1.2	Effets indésirables	3
1.1.3	Posologie.....	4
1.1.4	Posologies dans l'insuffisance rénale	4
1.1.5	Posologies dans l'insuffisance hépatique	5
1.1.6	Interactions médicamenteuses.....	5
1.2	Autres traitements de la crise	6
1.2.1	Anti-inflammatoires non stéroïdiens et corticostéroïdes	6
1.2.2	Inhibiteurs de l'Interleukine-1 (IL-1)	6
2	Prophylaxie des récurrences.....	7
2.1	Traitement hypouricémiant.....	7
2.1.1	<i>Guidelines</i> : instauration du traitement	7
2.1.2	Optimisation des traitements concomitants	8
3	Bibliographie.....	9

1 Traitement de la crise : 1^{ère} ligne

Les points à retenir :

- ✓ Les anti-inflammatoires (AINS), les corticostéroïdes oraux, et la colchicine sont les traitements de premier choix qui peuvent être utilisés en monothérapie ou en traitement combiné
- ✓ Il n'existe pas d'études probantes démontrant une efficacité supérieure d'un traitement vs un autre
- ✓ Le choix du traitement dépend des comorbidités (maladies cardiovasculaires, insuffisance rénale, diabète, ulcère peptique, infections), du risque d'interactions médicamenteuses, du nombre d'articulations touchées et du temps écoulé depuis l'apparition des symptômes (1) (2)
- ✓ Instaurer le traitement dès que possible dans les 12h à 36h après le début des symptômes (1) (2)
- ✓ Respecter soigneusement les adaptations posologiques de la colchicine (risque de surdosage fatal reporté)
- ✓ Ne pas arrêter le traitement hypo-uricémiant éventuellement en cours (ex. allopurinol)
- ✓ L'application de compresses froides sur l'articulation atteinte est recommandée comme thérapie adjuvante pour diminuer la douleur liée à la crise (3) (4)

La *Ligue européenne contre le rhumatisme* (EULAR) propose une prise en charge de la crise d'après l'algorithme suivant publiée en 2016 (Fig. 1). Les remarques inscrites sous la figure émanent de recommandations plus récentes et sont à considérer pour la prise en charge.

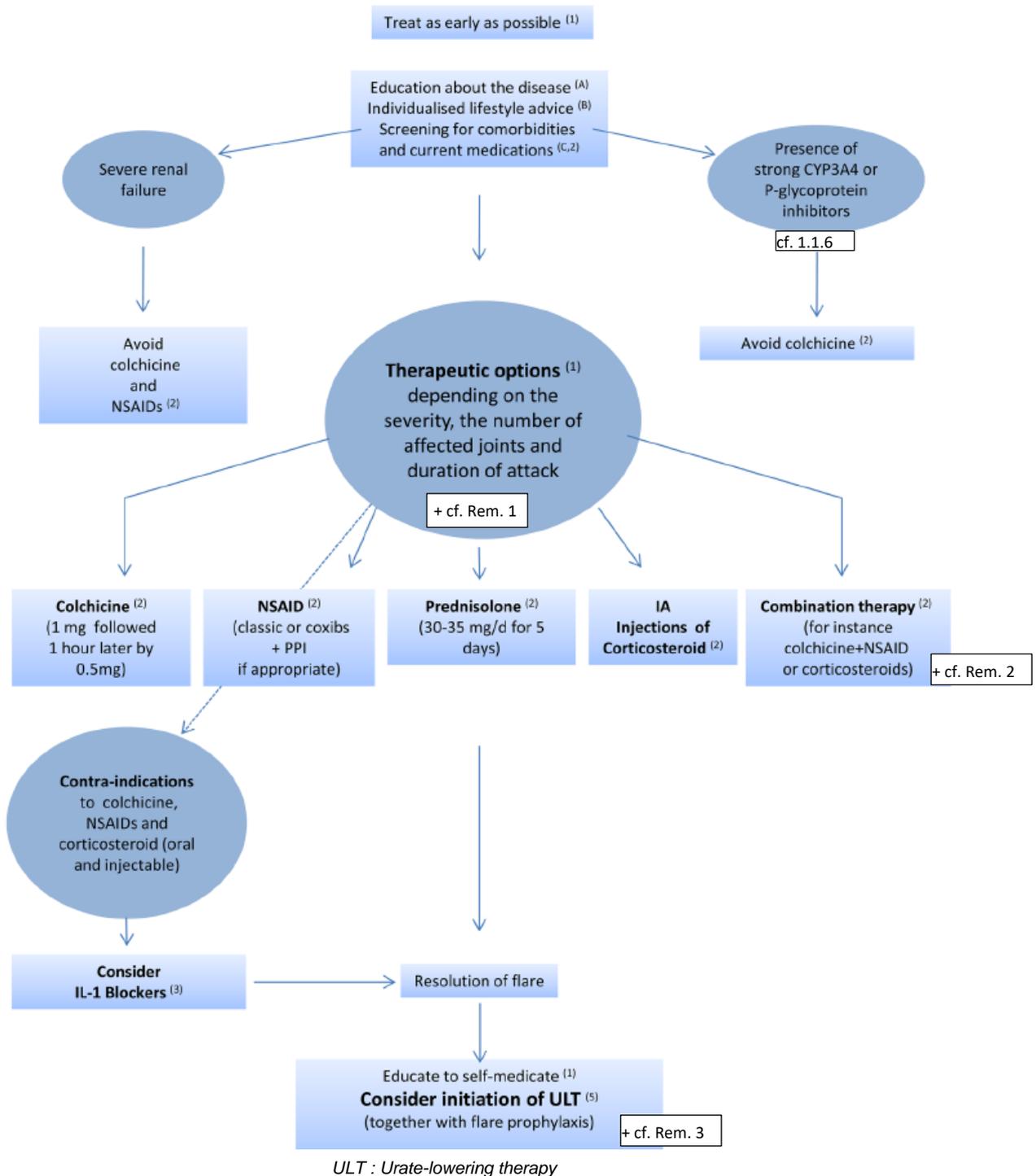


Figure 1 : Algorithme de prise en charge de la crise de goutte adapté de réf. 3

Légende : les notes A, B, C et 1, 2, 3, 5 sont détaillées dans la table 1 disponible sur : <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/76/1/29.full.pdf>,

Remarque :

- 1) Application de compresse froide/glace sur l'articulation atteinte par ex. pendant 30 min 4 fois par jour (3) (12)
- 2) Considérer une thérapie combinée en cas de crise sévère (atteintes polyarticulaires) (2)
NB : Pour l'heure, il n'existe pas de traitements combinés ayant montré une efficacité supérieure. L'association d'AINS et de corticostéroïdes n'est pas recommandée en raison de l'augmentation du risque de toxicité digestive.
- 3) D'après des recommandations plus récentes, un traitement hypo-uricémiant peut être instauré pendant la crise (3)

1.1 La colchicine

La colchicine est désormais commercialisée en Suisse sous la spécialité Colctab® (cpr sécable 1mg) (5).

1.1.1 Propriétés

La colchicine est un alcaloïde extrait des graines de colchique dont le mécanisme d'action n'est pas entièrement connu. Dans la goutte, son action repose sur une réduction du dépôt de cristaux d'urate en diminuant la production d'acide lactique par les polymorphonucléaires (l'acidité favorisant la précipitation des cristaux d'urate). Elle réduit également la réponse inflammatoire au dépôt des cristaux d'urate (en inhibant le métabolisme, la motilité, le chimiotactisme des polymorphonucléaires et/ou d'autres fonctions leucocytaires (5)).

L'effet antiinflammatoire maximal de la colchicine est observé dans les 24-48h et persiste plusieurs jours après son arrêt (6) (7).

A retenir :

- ✓ Une mauvaise utilisation de la colchicine expose le patient à un risque de surdosage avec des conséquences potentiellement fatales cf. 1.1.2
- ✓ Instaurer le traitement dès que possible dans les 24h suivant l'apparition des symptômes permettrait une meilleure efficacité (1) (2)
→ En cas de symptômes datant de plus de 36h, considérer une thérapie alternative (1) (8)
- ✓ Privilégier des doses faibles ! L'utilisation de doses élevées n'augmente pas l'efficacité du traitement mais expose le patient à un risque d'effets indésirables plus élevé
- ✓ Adapter la posologie selon la fonction rénale et les interactions médicamenteuses
- ✓ Arrêter le traitement en l'absence d'effet après 2-3 jours (5)
- ✓ En cas d'apparition de diarrhées (premier signe de toxicité), douleurs abdominales, nausées et vomissements, diminuer la posologie ou arrêter le traitement (9)

1.1.2 Effets indésirables

- ✓ **Les effets indésirables gastro-intestinaux et les atteintes des lignées sanguines sont dose-dépendants.**
- ✓ **La diarrhée est l'un des premiers signes de toxicité (cf. ci-dessous)**
- ✓ **Ne pas associer le loperamide avec la colchicine : risque de masquer des signes précoces de surdose (10)**

Phases de la toxicité de la colchicine (adapté de réf. (11))	
Phases	Symptômes
I : 0-24h	Nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et anorexie Déséquilibre électrolytique et hypovolémie Leucocytose
II : 2-7 jours	Hypoplasie de la moelle osseuse Leucopénie et thrombocytopénie Arythmie cardiaque et collapsus cardiovasculaire Détrésses respiratoire, hypoxie, œdème pulmonaire et ARDS Insuffisance rénale oligurique Rhabdomyolyse Déséquilibre électrolytique Acidose métabolique Altérations de l'état mental, convulsions, neuropathie périphérique et paralysie ascendante
III : 7 ^{ème} jour et suivants	Leucocytose rebond, alopecie transitoire

ARDS : *Acute respiratory distress syndrome*

1.1.3 Posologie

A retenir :

- ✓ Il existe différents schémas posologiques dans la littérature. Toutefois, les dernières *guidelines* s'accordent à recommander l'utilisation de **doses faibles** (dose initiale max à J1 : 1,8 à 2 mg/j) (3) (4) (12).
- ✓ Le traitement peut être poursuivi jusqu'à résolution des symptômes pour autant que la dose totale par crise n'excède pas 6 mg (5)
- ✓ La PIC propose un schéma sur 4 jours * (cf. table 1)

Table 1 : Posologie standard si fonction rénale conservée et absence de médicaments inhibiteurs du CYP3A4 et/ou de la Pgp (P-glycoprotéine) ☐ cf. 1.1.6.1

	Proposition de la PIC
J1	0,5 mg 3x/j
J2	
J3 & J4	0,5 mg 2 x/j puis Stop

* **NB** : Au vu de la marge thérapeutique étroite de la colchicine, de l'âge des patients hospitalisés et du potentiel d'interactions médicamenteuses, la PIC recommande un schéma simplifié sur une durée déterminée avec une dose totale de 5 mg/crise, inférieure à celle mentionnée dans l'information professionnelle suisse (5).

1.1.4 Posologies dans l'insuffisance rénale

NB : colchicine contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique + rénale !

NB : colchicine contre indiquée en cas d'insuffisance rénale + inhibiteur puissant du CYP 3A4 et/ou de la Pgp (5) (8) ☐ cf. 1.1.6.1

Clcr [mL/min] calculée selon Cockcroft-Gault	Traitement de la crise
30-80	Pas d'adaptation de la posologie mais surveiller l'apparition d'effets indésirables
< 30	<p>Contre-indiquée en Suisse (5) et en France (14) → considérer une thérapie alternative</p> <p>En l'absence d'alternative: 1 mg puis 0,5 mg 1 h plus tard et ne pas répéter le traitement avant 14 jours (adapté de la réf. 8 *)</p> <p>→ Proposition posologique de la PIC : 0, 5 mg 3x/j durant 1 jour puis stop</p> <p>* Aux USA, la colchicine est commercialisée sous forme de comprimé à 1,2 mg. Les doses mentionnées ci-dessus ont été adaptées à la spécialité suisse.</p>
Hémodialyse intermittente (3x/semaine)	<ul style="list-style-type: none"> • Considérer une thérapie alternative • La colchicine n'est que très faiblement dialysable ($\leq 10\%$) (8) • Demander un avis au néphrologue <p>→ Proposition posologique de la PIC selon (8) : 0,5 mg en dose unique</p> <p>→ Ne pas renouveler avant 14 jours</p>

1.1.5 Posologies dans l'insuffisance hépatique

NB : colchicine contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique + rénale !

NB : colchicine contre indiquée en cas d'insuffisance hépatique + inhibiteur puissant du CYP 3A4 et/ou de la Pgp (5) (8) cf. 1.1.6.1 & Guide PIC des IAM

Insuffisance hépatique	Posologie
Légère à modérée	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Considérer une thérapie alternative ➤ Si la colchicine est initiée malgré tout, il n'existe pas de recommandations claires sur l'adaptation posologique à effectuer. ➤ Il est recommandé de surveiller étroitement l'apparition d'effets indésirables
Sévère	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Contre-indiqué (5) ➤ Si la colchicine est initiée malgré tout, il n'existe pas de recommandations claires sur l'adaptation posologique à effectuer : considérer une diminution de la dose à J1. Ne pas répéter la prise avant 14 jours (8)

1.1.6 Interactions médicamenteuses

1.1.6.1 Interactions pharmacocinétiques

La colchicine est un médicament métabolisé par le CYP 3A4 et un substrat de la Pgp. Par conséquent, les médicaments inhibiteurs et/ou substrats du CYP 3A4 +/- Pgp augmentent les taux plasmatiques de la colchicine.

NB : colchicine contre indiquée en cas d'inhibiteur puissant du CYP 3A4 et/ou de la Pgp (5)

Proposition PIC :

- ✓ Contacter l'assistance pharmaceutique pour identifier les éventuelles interactions médicamenteuses
- ✓ **Colchicine contre-indiquée** en présence d'inhibiteurs de la Pgp ou d'inhibiteurs puissants du CYP 3A4 → utiliser un traitement alternatif
- ✓ En l'absence d'alternative, contacter la PIC

Liste non exhaustive des médicaments inhibiteurs du CYP 3A4 et de la Pgp interagissant avec la colchicine, adapté de réf. (15)

Strong CYP3A4 inhibitors	Moderate CYP3A4 inhibitors	P-glyco protein inhibitors
Clarithromycin a)	Cimetidine	Amiodarone
Cobicistat	Ciprofloxacin	Carvedilol
Diltiazem	Cyclosporine b)	Clarithromycin
Itraconazole	Erythromycin	Itraconazole
Ketoconazole	Fluconazole	Quinidine
Ritonavir	Fluvoxamine	Ranolazine
Telithromycin	Imatinib	Ritonavir
Voriconazole	Verapamil	Verapamil
		Cyclosporine b)

- a) Les manifestations cliniques de l'interaction colchicine/clarithromycine apparaissent en général dans les 5 jours suivant l'initiation de la thérapie combinée (fièvre, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, myalgies, rhabdomyolyse et altérations de la formule sanguine). **Des cas d'intoxication fatale sont rapportés dans la littérature pour la clarithromycine et l'érythromycine (16).**
- b) Risque d'addition d'effets indésirables neuromusculaires et augmentation de la toxicité de la colchicine par inhibition de son élimination.

1.1.6.2 Addition d'effets indésirables

Augmentation du risque de neutropénie et d'agranulocytose (10)	Colchicine + Ex : acide mycophénolique, azathioprine, carbimazole, clozapine, cotrimoxazole, métamizole, méthotrexate, lamotrigine, ...
Augmentation du risque de neuropathie périphérique (10)	Colchicine + Ex : amiodarone, certains anticancéreux (ex : paclitaxel, cisplatine, oxaliplatine), antirétroviraux, ciclosporine, fluoroquinolones, métronidazole, nitrofurantoïne, tacrolimus, ...
Augmentation du risque d'effets indésirables musculaires : myopathies et rhabdomyolyses	<p>Colchicine + statines</p> <p>Des cas de myotoxicité imputables à l'association de la colchicine à une statine ont été reportés dans la littérature. Plusieurs de ces cas concernent des patients atteints d'une défaillance rénale. Les symptômes reportés varient de myalgies, faiblesse musculaire à des rhabdomyolyses fatales. La faiblesse musculaire est souvent le premier signe à apparaître dans les 2 à 3 semaines après l'initiation de la thérapie combinée (17). Une fois la colchicine stoppée, les symptômes se résolvent généralement en 1 semaine à plusieurs mois (18).</p>
	<p>Recommandation de la PIC</p> <p>Mettre la statine en suspens durant le traitement de colchicine si possible sinon contacter la PIC</p> <p>Si la statine ne peut être suspendue:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Evaluer les bénéfices et les risques avec précaution et monitorer l'apparition d'éventuels symptômes musculaires (myalgies, faiblesse musculaire) particulièrement au début du traitement (18). ✓ La surveillance des CK ne prévient pas forcément la survenue d'une myopathie sévère ! (18) ✓ Préférer une statine qui n'est <u>pas</u> substrat du CYP 3A4 et/ou de la Pgp telles que la rosuvastatine ou la pravastatine comme proposé par l'<i>American Heart Association</i> 2016 (AHA)

1.2 Autres traitements de la crise

1.2.1 Antiinflammatoires non stéroïdiens et corticostéroïdes

AINS :

- ✓ Les AINS et les corticostéroïdes ont une efficacité comparable dans la prise en charge de la crise (1) (19). Le choix est donc guidé par les comorbidités du patient
- ✓ Aucun AINS n'a montré une efficacité supérieure à un autre dans la prise en charge de la crise
- ✓ Privilégier les AINS avec le meilleur profil de sécurité cardiovasculaire et thrombotique (20) : **l'ibuprofène 400 mg 3x/j** ou le **naproxène 500 mg 2x/j**
- ✓ Arrêter le traitement dès que possible après la résolution des symptômes

Corticostéroïdes :

- ✓ *per os* : prednisone 30-50 mg /j pendant 3-5 jours (2)
- ✓ iv, im, intra-articulaire

1.2.2 Inhibiteurs de l'Interleukine-1 (IL-1)

Utilisation :

- ✓ En cas d'échec ou de contre-indication aux traitements de première ligne, les inhibiteurs de l'IL-1 comme l'anakinra (Kineret ®) ou le canakizumab (Ilaris ®) sont une option à considérer (*cave* : médicaments coûteux à importer).
- ✓ Seul le canakizumab est officiellement enregistré par l'EMA (*l'European Medicines Agency*) pour la prise en charge de la crise de goutte. Toutefois, le coût élevé du canakizumab freine

son utilisation dans cette indication, au profit de celle de l'anakinra, utilisé de manière *off-label* (environ 50 fois moins cher).

- ✓ D'après une RCT récente, l'anakinra 100 mg s.c 1x/j durant 5 jours s'est montré aussi efficace que les autres traitements de première ligne (21).
En cas d'insuffisance rénale sévère (Clcr < 30 mL/min), une administration un jour sur deux peut être envisagée (22) (23)

Contre-indications (23) :

- ✓ Infection active
- ✓ Neutropénie (neutrophiles < 1,5 x 10⁹/L)

2 Prophylaxie des récives

2.1 Traitement hypo-uricémiant

2.1.1 *Guidelines*: instauration du traitement

Les recommandations de l'ACR sur l'utilisation des traitements hypouricémiants ont été mises à jour en 2020.

Critères justifiant l'introduction d'un traitement hypo-uricémiant selon l'ACR 2020	
<ul style="list-style-type: none"> ✓ ≥ 1 tophus sous cutané ✓ Évidence de dommages articulaires visibles à la radio attribuables à la goutte ✓ ≥ 2 épisodes de goutte/année 	Recommandation forte
<ul style="list-style-type: none"> ✓ > 1 crise de goutte dans le passé avec une fréquence de crise < 2/année ✓ Premier épisode de goutte en cas d'IR (stade ≥ 3), urates > 535 µmol/L ou urolithiase 	Recommandation conditionnelle
Traitement hypo uricémiant et cibles : recommandations	
<p>Choix de ttt :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Traitement de 1^{ère} ligne : inhibiteurs de la xanthine oxydase ✓ L'allopurinol est le traitement de premier choix y compris chez les patients avec une IR (stade ≥ 3) vs febuxostat * ✓ Instaurer le ttt à dose faible (allopurinol: ≤ 100 mg/j ou moins en cas d'IR; ≤ 40 mg/j pour le febuxostat) ✓ Un traitement anti-inflammatoire (AINS, colchicine ou corticostéroïdes) doit être instauré en parallèle du ttt hypo uricémiant durant 3 à 6 mois voire plus longtemps en cas de nouvelle crise <p>Treat to target strategy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Effectuer une titration progressive du ttt hypo uricémiant avec un monitoring du taux d'urate après chaque augmentation de la dose jusqu'à atteindre un taux d'urate < 360 µmol/L ✓ Continuer le traitement hypo uricémiant pour maintenir un taux d'urate < 360 µmol/L 	Recommandation forte
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Si un traitement hypo-uricémiant est indiqué, il est préférable de l'instaurer durant la crise 	Recommandation conditionnelle
Critères <u>ne justifiant PAS</u> l'introduction d'un traitement hypo uricémiant selon l'ACR 2020	
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Hyperuricémie asymptomatique 	Recommandation conditionnelle

Adapté de réf (3)

*** NB : Febuxostat et mort cardiovasculaire :**

L'étude CARES a montré que l'utilisation du febuxostat chez les patients présentant un antécédent de maladie cardiovasculaire majeure est associée à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire et

de la mortalité toutes causes confondues. Ces observations ont fait l'objet de mises en garde publiées par la FDA (24) et l'ANSM. Une mise en garde est également inscrite dans l'information professionnelle suisse (25).

L'étude FAST (26), récemment publiée dans le *Lancet*, remet les résultats de cette étude en question. Bien que l'utilisation du febuxostat semble être rassurante, davantage de données sur son utilisation chez les patients souffrant de pathologies cardiovasculaires sévères restent nécessaires.

En résumé (27)

- Le febuxostat n'est pas plus efficace que l'allopurinol pour diminuer la fréquence des crises de gouttes et présente une balance bénéfice-risque moins favorable.
- Par conséquent, ce traitement représente une alternative à l'allopurinol en cas de réponse non satisfaisante aux doses maximales tolérées ou d'intolérance

2.1.2 Optimisation des traitements concomitants

Une liste non exhaustive des médicaments pouvant causer ou aggraver une hyperuricémie est présentée ci-dessous (28), (29), (30).

Médicaments	Mécanismes postulés
Antirétroviraux (ex : ritonavir)	Non connu
Aspirine, même à faible dose et autres salicylés	Augmentation de la réabsorption d'acide urique Diminution de la sécrétion d'acide urique
Ciclosporine et tacrolimus	Augmentation de la réabsorption d'acide urique dans le tube proximal (ciclosporine) Diminution de la filtration glomérulaire en raison de la vasoconstriction des artérioles afférentes (ciclosporine) Diminution de l'excrétion d'acide urique (tacrolimus)
Cytotoxiques	Lyse tumorale
Diurétiques	Augmentation de la réabsorption de l'acide urique au niveau du tube proximal Contraction volumique
Tériparatide	Augmentation des taux sériques d'hormones parathyroïdiennes
Ticagrelor	Augmentation de la synthèse d'acide urique Diminution de la sécrétion d'acide urique
Topiramate	Inhibition de l'anhydrase carbonique

NB : En cas d'HTA concomitante, le losartan est un traitement de choix, car il s'agit du seul sartan avec une action uricosurique (recommandation conditionnelle) (3)

3 Bibliographie

1. Khanna et al. 2012 American College of Rheumatology Guideline for the management of gout. *Arthritis Care & Research*. oct 2012;64(10):1447-61.
2. Richette P, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017;76:29–42.
3. FitzGerald et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the management of gout. *Arthritis Care & Reserach*. juin 2020;0(0):1-17.
4. Latourte et al. 2020 Recommendations from the French Society of Rheumatology for the management of gout: Management of acute gout flares. *Joint Bone Spine* 87 (2020) 387-393.
5. Monographie du Colctab. Disponible sur www.swissmedicinfo.ch, consulté le 05.01.22.
6. Philip C. Robinson et al. Consensus Statement Regarding the Efficacy and Safety of Long-Term Low-Dose Colchicine in Gout and Cardiovascular Disease. *The American Journal of Medicine* (2022) 135:32–38.
7. Slobodnick et al. Colchicine: Old and New. *The American Journal of Medicine*. 2015;461-70.
8. Lexidrugs. Monographie de la colchicine. consulté sur www.uptodate.com le 05.01.22.
9. Risques de surdosage grave de la colchicine- Rappel des règles de bon usage- Point d'information 21.09.2016. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Risques-de-surdosage-grave-de-la-colchicine-Rappel-des-regles-de-bon-usage-Point-d-Information>.
10. Interactions médicamenteuses et colchicine. *Revue prescrire* n°459, janvier 2022.
11. M Pagin et al. Toxicité aigüe de la colchicine. *Forum médical suisse*; 2011;11(47):865–867.
12. N. Dalbeth, Anna L Gosling, Angelo Gaffo, Abhishek Abhishek. Gout. *Lancet* 2021; 397: 1843–55.
13. 2020 Recommendations from the French Society of Rheumatology for the management of gout: Management of acute flares, *Joint Bone Spine*, Volume 87, Issue 5, 2020 pages, pages 387-393.
14. monographie de la colchicine opalcium 1 mg [Internet]. [cité 28 déc 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>
15. Slobodnick et al. Update on colchicine, 2017. *Rheumatology* 2018;57.
16. Villa Zapata et al. Evidence of Clinically Meaningful Drug–Drug Interaction With Concomitant Use of Colchicine and Clarithromycin. *Drug Safety* 2020 43: 661-668.
17. Lexi-drug Interact, Lexicomp. Consulté le 21.12.20.
18. Monographie du COLCRYS [Internet]. 2020. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/022352s026lbl.pdf
19. Treatment of gout flares. www.uptodate.com. 2020.
20. *Revue Prescrire- Interactions médicamenteuses* 2021. Groupe de substances AINS.
21. Carly A. Janssen. Anakinra for the treatment of acute gout flares: a randomized, double-blind, placebo-controlled, active-comparator, non-inferiority trial. *Rheumatology* 2019;58:1344-13.
22. Monographie de l'Anakinra. Consulté sur www.uptodate.com le 25.01.22.
23. Monographie du Kineret. Consulté le 25.01.22 sur https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211217154390/anx_154390_fr.pdf.
24. FDA adds Boxed Warning for increased risk of death with gout medicine Uloric (febuxostat)- FDA Drug Safety Communication. 02.2019 [Internet]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-increased-risk-death-gout-medicine-uloric-febuxostat>
25. Monographie de l'adenuric [Internet]. [cité 28 déc 2020]. Disponible sur: www.swissmedicinfo.ch
26. I. Mackenzie et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2020 Nov 28;396(10264):1745-1757.
27. Patients goutteux. *Revue Prescrire* n°459, janvier 2022.
28. C. Ben Salem et al. Drug-induced hyperuricaemia and gout. *Rheumatology* 2017. (56):679-88.
29. « Asymptomatic hyperuricemia » consulté sur www.uptodate.com le 26.01.22.
30. Hyperuricémies médicamenteuses en bref. *Revue prescrire* n°459. Janvier 2022.