

EPU-95 Montmorency

Formation Médicale Continue du Val d'Oise

ASSOCIATION AMICALE D'ENSEIGNEMENT POST UNIVERSITAIRE DE LA RÉGION DE MONTMORENCY

Siège social : 1 rue Jean Moulin 95160 Montmorency Secrétariat : 16, rue de la Ferme 95 460 Ézanville www.EPU95-montmorency.org

GOUTTE & ARTHRITES MICROCRISTALLINES

D'après un exposé du Pr G. Falgarone

Rhumatologue – Hôpital Avicenne – Bobigny

Séance du 4 juin 2015

1. GENERALITES

1.1. DEFINITION

Les arthropathies microcristallines sont caractérisées par la formation de cristaux à l'intérieur des articulations, ce qui entraîne des crises d'arthrite et éventuellement des arthropathies chroniques. Leur diagnostic est généralement facile.

Elles représentent la cause la plus fréquente d'arthropathie inflammatoire...

Les principales arthrites à microcristaux peuvent être classées en quatre catégories :

- Arthrite à microcristaux d'urate monosodique (UMS), comme la goutte ;
- Arthropathies à microcristaux de pyrophosphate de calcium dihydraté (PPCD) ;
- Arthropathies à microcristaux d'apatite ou hydroxyapatites, appartenant à la famille de cristaux calciques de phosphate basique de calcium (PBC) ;
- Arthropathies à cristaux rares.

Gouttes primitives	Gouttes secondaires
Goutte enzymopathique Déficit en HGPRT (maladie de Lesch-Nyhan) Activité de la PRPP synthétase Glycogénose de type I (maladie de Von Gierke) Néphropathie uratique familiale Mutation de l'uromoduline (néphropathie médullaire kystique autosomique dominante de type 2) Défaut d'excrétion urinaire de l'acide urique impliquant de nombreux transporteurs (90% des gouttes primitives)	Hémopathies chroniques Insuffisance rénale chronique Médicaments: diurétiques, cyclosporine, tacrolimus, aspirine faible dose, pyrazinamide, ethambutol Causes rares: néphropathie saturnine, maladie de Gaucher, trisomie 21

1.2. LES MANIFESTATIONS CLINIQUES DE LA GOUTTE PEUVENT ETRE TRES VARIEES...

Elles débutent en général de façon aiguë et monoarticulaire, avec une durée limitée à quelques jours. L'évolution se fait avec une augmentation du nombre des articulations atteintes et de la durée des crises, jusqu'à arriver à une disparition des périodes entre les crises (intercritiques) pour devenir goutte chronique. Celle-ci peut s'associer à la formation de dépôts caractéristiques appelés tophus, qui caractérisent la goutte tophacée.

Classiquement, les manifestations cliniques de la goutte sont classifiées en quatre phases :

- Hyperuricémie asymptomatique
- Goutte aiguë
- Phase intercritique
- Goutte chronique ou tophacée.

2. ÉPIDEMIOLOGIE

La prévalence et l'incidence de la goutte ont augmenté ces dernières décennies. En effet, 1 % de la population est touchée dans les pays occidentaux.

L'hyperuricémie représente le risque majeur de survenue de goutte. De fait, 10 % des hyperuricémiques développent une maladie goutteuse. L'hyperuricémie est due dans 90 % des cas à une insuffisance de l'élimination urinaire de l'acide urique et dans 10 % des cas à une hyperproduction endogène ou une combinaison des deux

Dans 80% des cas, elle affecte les hommes et, ainsi, la goutte est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent chez l'homme de plus de 40 ans.

Chez la femme, l'uricémie est faible jusqu'à la ménopause, puis augmente pour atteindre un plateau dans les années qui suivent. Ce phénomène s'explique par le caractère protecteur des estrogènes

3. LES FACTEURS DE RISQUE

Plusieurs facteurs de risque ont été mis en évidence.

- L'âge, le lieu de résidence géographique ainsi que l'origine ethnique sont corrélés au risque de goutte.
- Le rôle du terrain génétique dans la survenue de la maladie a été démontré. Deux gènes majeurs dans la régulation de l'hyperuricémie ont été retenus : les transporteurs rénaux d'acide urique SLC2A9 et ABCG2. L'apparition de variants sur chaque gène entraîne, approximativement, un doublement du risque de goutte dans les populations d'ascendance caucasienne.
- Une alimentation riche en viandes rouges et produits de la mer augmente significativement le risque de goutte
- La consommation de plus de deux sodas classiques ou édulcorés en fructose
- La consommation d'alcool augmente la prévalence et l'incidence de la goutte
- Certaines pathologies favorisent le développement de la goutte :
 - L'insuffisance rénale chronique
 - Le syndrome métabolique (incluant l'hypertension artérielle et l'obésité)

Les produits laitiers, quant à eux, présentent un effet protecteur en favorisant l'excrétion de l'acide urique.

4. L'ACCES GOUTTEUX

4.1. DEBUT BRUTAL...

Les manifestations aiguës sont caractérisées par des douleurs intenses, très violentes, qui se développent très rapidement en 6-12 heures et qui peuvent s'associer à une hyperesthésie cutanée rendant le toucher et même le contact des draps insupportable pour le malade. L'articulation la plus fréquemment atteinte est la métatarsophalangienne (MTP) du gros orteil, qui présente une tuméfaction caractérisée par une couleur rouge pivoine et par une augmentation de la chaleur locale.

Ces aspects s'associent souvent à un œdème important qui atteint tous les tissus, de l'articulation à la surface cutanée.

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

On observe aussi une limitation des mobilités articulaires qui empêche le malade de se lever et de marcher.

Ces épisodes sont associés parfois à de la fièvre qui peut atteindre jusqu'à 39 °C.

Au début de la goutte la durée de la crise est assez courte, dépassant rarement la semaine. Parfois elle est très courte, deux à trois jours, spontanément ou grâce à la prise d'un AINS.

Localement, il existe une hyperesthésie et un œdème importants :

- Gonflement articulaire débordant parfois dans le tissu sous-cutané ;
- Peau tendue, fine, luisante, en « pelure d'oignon », rouge ;
- Dilatations veineuses ;
- Augmentation de la chaleur locale.

Les questions à poser...	Facteurs déclenchants
<ul style="list-style-type: none"> • Avez-vous déjà souffert de crises de goutte ? Si oui combien de fois et avec quelle fréquence ? • Avez-vous déjà effectué un bilan sanguin comportant le dosage de l'acide urique dans le sang ? Connaissez-vous sa valeur ? • Êtes-vous déjà traité par un médicament hypouricémiant ? • Connaissez-vous le régime alimentaire idéal pour prévenir l'apparition de nouvelles crises ? • Prenez-vous des traitements diurétiques 	<ul style="list-style-type: none"> • Traumatismes physiques ou psychiques • Intervention chirurgicale (après 2–3 jours) • Maladies aiguës (infarctus, infections, lithiase rénale, etc.) • Transfusions sanguines ou hémorragies • Excès alimentaires ou alcooliques • Introduction de médicaments



4.2. LES CRITERES

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

- Un épisode d'arthrite aiguë
- Mono ou oligoarthrites
- Installation en moins de 24 heures
- Podagre
- Erythème
- Tarsite unilatérale
- Tophus
- Hyperuricémie

Afin de pouvoir préciser une suspicion clinique, un score de probabilité a été élaboré par Janssens. Il détermine un diagnostic très improbable si le score de Janssens est ≤ 4 et de probabilité supérieure à 80 % si le score est ≥ 8 à partir des items suivants:

- Genre masculin : 2 points
- Antécédent de crise de goutte : 2 points
- Apparition en moins de 24 heures : 0,5 points
- Rougeur articulaire : 1 point
- Atteinte de la première métatarsophalangienne : 2,5 points
- HTA ou autre maladie cardiovasculaire associée : 1,5 points

- Uricémie supérieure à 350 $\mu\text{mol/l}$: 3,5 points

4.3. SIGNES BIOLOGIQUES

4.3.1. L'HYPERURICEMIE

4.3.1.1. QUELLE VALEUR ?

C'est la condition préalable mais non suffisante au développement de la goutte car elle est due à la cristallisation de l'urate de sodium.

Dans la population générale, l'uricémie est généralement plus élevée chez l'homme que chez la femme, mais dans les deux sexes, la distribution en est grossièrement gaussienne, ce qui permet une définition statistique de l'uricémie normale, comprise entre la moyenne \pm deux écarts-types. Le niveau d'uricémie considéré comme anormal est celui qui dépasse le seuil de solubilisation de l'UMS, état chimique dans lequel se trouve plus de 90 % de l'acide urique circulant, soit 6 mg/dl (ou 360 $\mu\text{mol/l}$) chez les femmes ou 7 mg/dl (ou 420 $\mu\text{mol/l}$) chez l'homme.

4.3.1.2. PENDANT LA CRISE AIGUË

L'uricémie peut être (faussement) normale ou peu augmentée puisqu'elle diminue comme une substance inverse de la phase aiguë, par exemple l'albumine

Même si la probabilité d'évoluer à la phase chronique est corrélée au niveau d'hyperuricémie, le seuil de probabilité n'est pas encore établi, puisque influencé aussi par d'autres facteurs.

Le taux sérique des protéines de l'inflammation est augmenté (protéine C réactive, ou CRP) et une hyperleucocytose à polynucléaire neutrophile est généralement constatée.

4.3.2. L'EXAMEN DU LIQUIDE SYNOVIAL (LS)

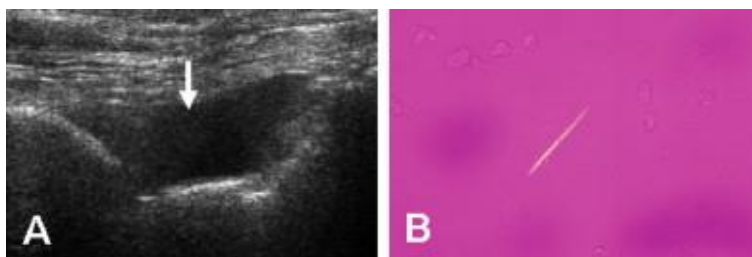
Le diagnostic de certitude repose sur la ponction de liquide articulaire, avec la mise en évidence de microcristaux d'urate de sodium lors de l'examen microscopique en lumière polarisée. La ponction ramène habituellement un liquide de formule inflammatoire, soit $> 2\ 000$ leucocytes/ mm^3 avec plus de 80 % de polynucléaires neutrophiles.

L'examen bactériologique est indispensable, une arthrite septique pouvant coexister avec une arthrite goutteuse.

4.3.3. L'ECHOGRAPHIE

L'échographie articulaire dans la goutte peut être utile pour :

- La localisation et permettre la ponction de l'épanchement articulaire



- Le diagnostic positif
 - Double contour +++
 - Tophus +++
 - Spots hyperéchogènes
 - Érosions
- Diagnostic différentiel (chondrocalcinose ++)
- Stratégie thérapeutique
 - Introduction de la thérapie hypo-uricémiante
 - Quantification des dépôts d'urate et suivi
 - Durée du traitement préventif des poussées aiguës

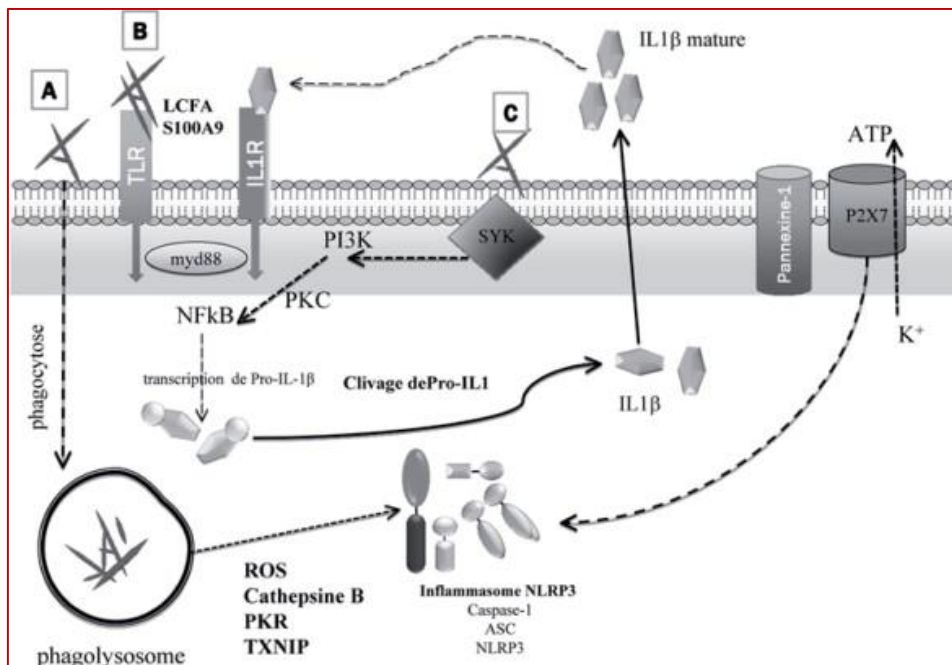
4.4. PHYSIOPATHOLOGIE

4.4.1. L'INFLAMMATION URATIQUE

Elle fait intervenir les acteurs majeurs de l'immunité innée : les monocytes-macrophages et les polynucléaires neutrophiles (PNN). Les voies classique et alterne du complément sont mises en œuvre, ainsi que celles des Pathogen associated molecular patterns (PAMPs).

4.4.2. L'ACCES AIGU

Il est déclenché par l'irruption intra-articulaire des microcristaux d'urate monosodique (UMS) depuis des dépôts cartilagineux ou synoviaux. Ils représentent un signal de « danger » qui stimule la maturation des cellules dendritiques en augmentant leur capacité de présentation d'antigène. Les cristaux interagissent directement avec les mastocytes et monocytes synoviaux. Leur phagocytose par les macrophages résidents peut être favorisée par l'opsonisation. De fait, des protéines peuvent s'adsorber à leur surface. Ainsi, immunoglobulines G (IgG), protéines de la matrice et/ou fractions du complément peuvent participer à l'élaboration d'un revêtement protéique.



4.4.3. LES CELLULES DE LA MEMBRANE SYNOVIALE ACTIVEES

Elles produisent des cytokines pro-inflammatoires qui initient la réaction inflammatoire aiguë. Les mastocytes et monocytes synoviaux sécrètent des chémokines favorables au recrutement des PNN et des mastocytes sanguins (phase d'amplification).

Les cellules de la membrane synoviale activées produisent des cytokines pro-inflammatoires qui initient la réaction inflammatoire aiguë. Les mastocytes et monocytes synoviaux sécrètent également des chémokines favorables au recrutement des PNN et des mastocytes sanguins (phase d'amplification).

4.4.4. L'INFLAMMOSOME

4.4.4.1. INFLAMMASOME ET IMMUNITE INNEE

L'immunité innée est la première ligne de défense antimicrobienne. C'est une immunité naturelle dépendante, en grande partie, des cellules phagocytaires telles que les monocytes, macrophages et PNN.

Ces cellules utilisent des systèmes de reconnaissance primitive non spécifique qui leur permettent de s'attacher à des produits microbiens divers, de les internaliser puis de les détruire.

4.4.4.2. UMS & INFLAMMASOME

Les cristaux d'UMS activent in vitro les voies classiques et alternes du complément et induisent la production de la fraction C5a. Le rôle du complexe d'attaque membranaire C5b-9 dans la réponse inflammatoire induite par les cristaux d'UMS a été établi.

L'acide urique libéré par les cellules lésées précipite sous forme de cristaux d'UMS. Ces cristaux représentent alors un signal de « danger » capable de stimuler la maturation des cellules dendritiques, ce qui augmente leur fonction de présentation d'antigène et la réponse lymphocytaire T

Les cellules de la membrane synoviale activées sont munies d'un complexe protéique qui a la propriété d'activer la « cascade » inflammatoire : l'inflammasome.

4.4.4.3. INTERLEUKINE 1

L'inflammasome a un rôle prépondérant dans la réponse aux cristaux en induisant la production de l'interleukine (IL)-1 β . Deux signaux de stimulation sont nécessaires :

- Le premier induit la production et l'accumulation de transcrite de la pro-IL-1 β (IL-1 β) via Nuclear factor-kappa B (Nf- κ B) à la suite de la stimulation de récepteurs de l'immunité innée appartenant à la famille des Toll-like receptor (TLR) par des PAMPs
- Le second signal, déclenché par la phagocytose de cristaux d'urate, aboutit au clivage de la pro-IL-1 β en IL-1 β via l'inflammasome. Cette dernière est ensuite sécrétée dans le milieu extracellulaire où elle peut jouer son rôle de médiateur de l'inflammation.

5. LA GOUTTE CHRONIQUE

5.1. NOSOLOGIE

5.1.1. LA GOUTTE CHRONIQUE « SIMPLE »

Le diagnostic est évoqué lorsque les crises récidivent.

Maladie bénigne, lors des premiers épisodes, la goutte peut entraîner, en l'absence de traitement, la répétition des crises et le dépôt des cristaux d'urate dans les articulations (appelés tophus), à l'origine de dégâts articulaires.

5.1.2. LA GOUTTE TOPHACÉE

La prévalence de la goutte tophacée a diminué, passant de 14 % en 1949 à 11 % en 1959, 8 % en 1969 et 3 % en 1972.

Les tophi sont des concrétions uratiques sous-cutanées indolores. Classiquement, ils se retrouvent au niveau :

- du pavillon de l'oreille ;
- de l'olécrane (extrémité du coude) ;
- des genoux ;
- des pieds ;
- des mains

5.1.3. L'ARTHROPATHIE GOUTTEUSE,

C'est une forme sévère de la maladie, lorsque les tophus s'accumulent autour des articulations et des os, voire sous la peau (au niveau du pavillon de l'oreille, du tendon d'Achille et des mains, autour des articulations des coudes et des pieds).

Les dépôts d'urate de sodium se situent au niveau des épiphyses, entraînant des tuméfactions, un raidissement des articulations accompagné de douleurs à la mobilisation. Les articulations du gros orteil et des mains sont fréquemment atteintes.

Si elle n'est pas traitée, l'arthropathie goutteuse devient progressivement invalidante en raison, notamment, de destructions articulaires.

5.1.4. LA POLYARTHRITE GOUTTEUSE

Elle est définie par l'altération de plusieurs articulations.

5.1.5. L'ATTEINTE RENALE

Il y a trois types d'atteinte rénale induite par l'acide urique :

- La néphropathie uratique aiguë
- La néphrolithiase urique
- La néphropathie urique chronique.

5.1.5.1. LES LITHIASES URIQUES

La prévalence de la lithiase d'acide urique chez les patients avec goutte avant la mise en route d'un traitement hypouricémiant est de 20% c'est-à-dire au moins 100 fois supérieure à la fréquence dans la population adulte non goutteuse.

Les lithiases uriques représentent 5 à 10% de toutes les causes de lithiases dans les pays développés et jusqu'à 40% voire plus dans les pays chauds.

La lithiase urique peut précéder la goutte articulaire dans 40% des gouttes primitives et survient la plupart du temps avant la quarantaine.

Elles sont dues à la présence de calculs uriques dans les voies excrétrices rénales et se traduisent par des crises de coliques néphrétiques, itératives, sans tendance à l'infection ni à la stase.

Les calculs sont radio-transparents, mais l'uraturie, forte ou normale est associée à une acidité urinaire importante.

5.1.5.2. LA NEPHROPATHIE URIQUE OU NEPHROPATHIE GOUTTEUSE INTERSTITIELLE

Elle est due à des dépôts d'acide urique au niveau des pyramides rénales. Elle est souvent associée à une hypertension artérielle. Il faut alors traiter rapidement par antigoutteux avant que ne s'installe une insuffisance rénale.

6. LES TRAITEMENTS

6.1. RAPPELER LES REGLES HYGIENO-DIETETIQUES ESSENTIELLES

6.1.1. EN CAS DE SURCHARGE PONDERALE

La perte de poids doit être progressive et modérée, les régimes trop sévères ou hyperprotéinés pouvant provoquer la survenue d'une crise de goutte.

Une activité physique modérée et régulière (marche, natation...) doit être entreprise en évitant les sports traumatisants pour les articulations (tennis, football...).

6.1.2. LES REGLES DIETETIQUES

Les aliments riches en purines doivent être évités ou limités :

- Les bouillons de viandes, les potages type consommés
- Les poissons (anchois, sardines, harengs, œufs de poissons, moules, coquilles Saint-Jacques, maquereaux...)
- Les abats et les viandes (saucisses, gibiers, viandes faisandées, oie...).

L'alcool doit être proscrit : le vin (blanc en particulier), le champagne, les apéritifs, les digestifs et surtout les bières (même sans alcool).

Les sodas et les jus de fruits riches en fructose, dont la dégradation hépatique produit de l'ADP et de l'AMP, précurseurs des purines et donc de l'acide urique, doivent également être évités.

Il faut recommander de boire 1,5 à 2 litres d'eau ou de boissons non alcoolisées et allégées en sucre par jour. Les eaux bicarbonatées sodiques (Vichy®, Vals®, Badoit®...), alcalines, sont

particulièrement recommandées afin d'augmenter la diurèse et de diminuer ainsi le risque de précipitation d'urate dans les urines via leur alcalinisation.

Un certain nombre d'aliments peuvent être consommés en cas de régime hypouricémiant.

- Le lait, les produits laitiers et les œufs, pauvres en purines.
- Le café et le thé car la caféine, une méthylxantine, ne participe pas au métabolisme des purines.
- La consommation de fruits, en particulier les cerises, de légumes frais, de pâtes, de riz, de semoule et de miel

6.2. LE TRAITEMENT DE LA CRISE DE GOUTTE

6.2.1. LE TRAITEMENT DE LA CRISE DE GOUTTE

Il a pour but de soulager la douleur et d'interrompre la réaction inflammatoire.

L'immobilisation et l'application de froid trois fois par jour pendant une dizaine de minutes (pack de froid Nexcare®, Actipoche®...) peuvent aussi diminuer les symptômes.

6.2.1.1. LA COLCHICINE (COLCHICINE HOUDE®, COLCHIMAX®)

C'est un alcaloïde du colchique, *Colchicum autumnale*,

C'est le médicament de référence des accès de goutte. Elle est d'autant plus efficace qu'elle est prise précocement dès le début de la crise.

La posologie recommandée est maintenant de 1 mg (1 cp) le plus tôt possible dès les prémices de la crise, suivi de 0,5 mg (1/2 cp) chaque heure suivante à deux reprises, soit au maximum 2 mg le 1er jour ; puis 1 mg/j (ou 0,5 mg x 2) les jours suivants jusqu'à la disparition des douleurs et jusqu'à normalisation de l'uricémie et/ou disparition des dépôts tophacés. Les résultats peuvent s'observer dès le lendemain avec l'élimination de l'inflammation.

Les effets secondaires les plus fréquents sont des douleurs abdominales, des vomissements mais surtout des diarrhées (d'où l'association à de la poudre d'opium, ralentissant le transit, dans certaines spécialités comme Colchimax®).

La colchicine doit être utilisée avec prudence en cas -d'insuffisance rénale ou hépatique.

6.2.1.2. LES AINS

Des anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que le kétoprofène, le diclofénac ou le naproxène peuvent également traiter une crise de goutte, en particulier chez les patients qui présentent une intolérance digestive à la colchicine ou chez qui cette dernière est inefficace.

Les effets indésirables sont d'ordre digestif : douleurs gastriques ou abdominales, diarrhées, ulcère gastrique ou duodéal, saignement digestif.

6.2.1.3. LES GLUCOCORTICOÏDES

Ils peuvent également être prescrits dans les cas sévères.

6.3. LES TRAITEMENTS DE FOND HYPOURICÉMIANT

6.3.1. LES INDICATIONS

6.3.1.1. L'HYPERURICÉMIE ASYMPTOMATIQUE

D'après les recommandations 2012 de l'American College of Rheumatology, elle ne fait pas partie des indications à l'introduction d'un traitement hypouricémiant.

6.3.1.2. UN TRAITEMENT DE FOND EST INDIQUÉ EN CAS -D'ACCÈS RÉPÉTÉS, D'ARTHROPATHIE OU DE TOPHUS...

Son objectif est de réduire le taux d'acide urique dans le sang et de favoriser la dissolution des cristaux d'urate pour éviter la survenue de nouvelles crises. Pour cela, il est nécessaire de ramener la concentration d'acide urique dans le sang en dessous de 60 mg/L (360 µmol/L).

6.3.1.3. QUAND ?

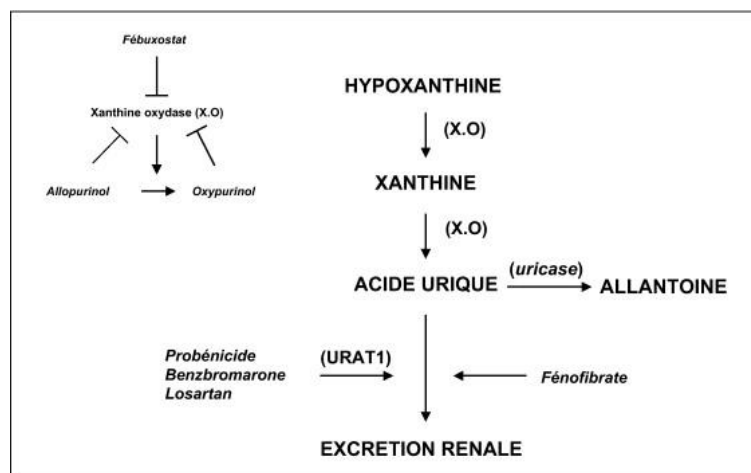
Le traitement de fond est souvent instauré à partir de la deuxième ou troisième crise de goutte. Toutefois, un délai minimum de 15 jours après guérison d'un accès aigu doit être respecté avant l'initiation d'un traitement hypouricémiant.

6.3.1.4. COMMENT ?

Celui-ci doit souvent être associé à un traitement de la crise à dose prophylactique (1 mg/jour de colchicine) pendant les premiers mois car, au cours de ceux-ci, la diminution rapide du taux d'acide urique peut provoquer de nouvelles crises par libération des microcristaux à partir des tophi articulaires. La survenue de ces accès ne doit jamais entraîner l'arrêt de l'hypouricémiant.

6.4. LES CIBLES THERAPEUTIQUES

Elles sont présentées sur le schéma ci-dessous.



6.4.1. LES TRAITEMENTS URICOSTATIQUES

Ils ont pour but de diminuer la production d'acide urique. Les traitements uricostatiques ont pour but de diminuer la production d'acide urique.

Durant ces traitements, l'aspirine est contre-indiquée en cas de goutte, il faut éviter les plantes contenant des salicylés comme la reine des prés, le saule ou même l'huile essentielle de gaulthérie.

6.4.1.1. L'ALLOPURINOL

L'allopurinol, introduit en 1965, constitue toujours le traitement de première ligne pour la goutte chronique, avec une uricémie ciblée à moins de 360 μ M selon les recommandations de l'EULAR. Cependant, l'allopurinol ne permet pas la résolution rapide des tophus chez les patients atteints de goutte tophacée et environ 25 à 33 % des patients développent des tophus et des crises de goutte en dépit d'un traitement conventionnel.

Son métabolite, l'alloxanthine, s'accumule dans l'organisme et inhibe la xanthine oxydase, qui catalyse la transformation de l'hypoxanthine en xanthine, puis en acide urique.

L'allopurinol est administré au cours des repas, à petites doses (100 mg/jour) au début, augmentées progressivement par 100 mg selon l'uricémie atteinte en 2 à 4 semaines. La posologie doit être ajustée en cas d'insuffisance rénale. Au début du traitement se produisent, là aussi, des crises qui peuvent être évitées par une prescription simultanée de colchicine.

Des réactions allergiques sont rares, mais elles peuvent être gravissimes (DRESS syndrome).

L'allopurinol peut être inefficace ou modifier le métabolisme hépatique de nombreux médicaments (azathioprine, warfarine, théophylline, vidarabine).

6.4.1.2. LE FEBUXOSTAT (ADENURIC®)

Il est commercialisé depuis mars 2010 en France.

C'est un inhibiteur sélectif non purinique de la xanthine oxydase. Il a une AMM dans le traitement de l'hyperuricémie chronique, incluant des antécédents ou la présence de tophus et/ou -d'arthrite goutteuse.

Sa demi-vie est de 6 heures et son métabolisme est essentiellement hépatique. De ce fait, à la différence de l'allopurinol, le fébuxostat est peu excrété par la voie rénale sous une forme inchangée (< 5 % de la dose orale), ce qui permet son utilisation en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine > 30 mL/min).

La dose recommandée est de 80 mg une fois par jour, administrée par voie orale pendant ou en dehors des repas. Si l'uricémie est > 6 mg/dL après 2 à 4 semaines de traitement, l'administration de fébuxostat à 120 mg une fois par jour peut être envisagée.

Le traitement n'est pas recommandé chez les patients atteints de cardiopathie ischémique ou d'insuffisance cardiaque. La réalisation d'un bilan hépatique est souvent nécessaire avant son instauration et périodiquement par la suite.

L'efficacité du fébuxostat versus allopurinol a été démontrée dans deux études de phase III (études APEX et FACT) menées chez 1832 patients goutteux avec hyperuricémie. Au cours de ces études, le fébuxostat à la posologie de 80 ou 120 mg/j était plus efficace que l'allopurinol (100 à 300 mg/j, selon la fonction rénale) pour diminuer l'uricémie. Le critère principal dans ces études était la réponse au traitement, définie par le maintien de l'uricémie en dessous de 360 µmol/L au cours des 3 derniers dosages mensuel.

6.4.2. LES TRAITEMENTS URICOSURIQUES

6.4.2.1. LES ANCIENS

Ce sont des médicaments, comme le probénécide (Benemide®), qui stimulent l'élimination rénale d'acide urique en agissant sur la réabsorption tubulaire. Ils occupent le système de réabsorption des acides dans le tubule proximal, de sorte que celui-ci n'est plus disponible pour le transport de l'acide urique.

Le benzbromarone est disponible dans certains pays européens sous restrictions strictes, réservé aux patients intolérants à l'allopurinol.

6.4.2.2. LE FENOFIBRATE ET LOSARTAN

Ces deux médicaments, qui sont respectivement un hypolipémiant et un antihypertenseur, sont aussi uricosuriques.

Leur effet hypouricémiant est faible mais ils peuvent être utilisés chez les goutteux lorsqu'ils sont prescrits dans leurs indications.

6.4.2.3. LE LESINURAD (RDEA594)

C'est un inhibiteur sélectif de la réabsorption de l'acide urique (SURI) et un inhibiteur sélectif de l'URAT1. Il est en Phase 3 de de développement.

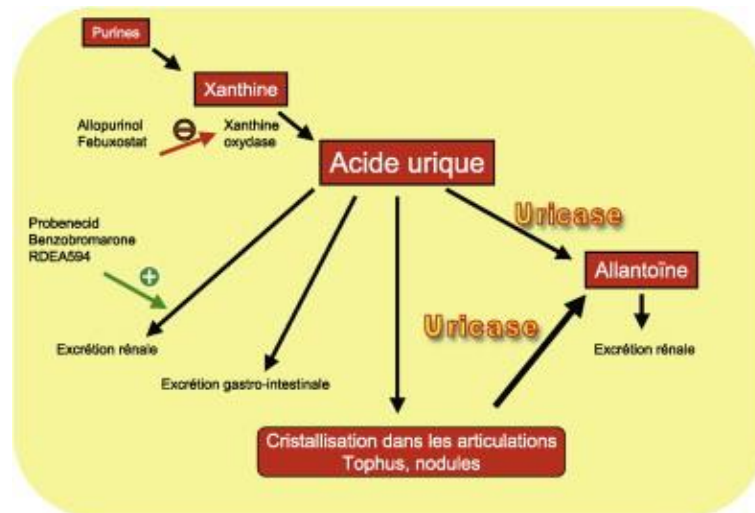
6.4.3. LES URICASES

6.4.3.1. GENERALITES

Chez la plupart des mammifères, l'urate est transformé en allantoïne, composé beaucoup plus soluble, par l'urate oxydase. Chez l'homme et les grands singes, le gène codant cette enzyme a été inactivé, ce qui explique des concentrations physiologiques d'urate proches du seuil de solubilité. Les uricases représentent une option thérapeutique appréciable pour les gouttes chroniques tophacées lorsque les inhibiteurs de la xanthine oxydase ne peuvent être utilisés.

Selon les données cliniques actuelles, la péglyticase pourraient avoir un rôle important comme traitement de première ligne, par exemple, chez des patients sévères et tophacés, sur une période de six mois par exemple, pour conduire à une déplétion rapide des dépôts uratiques

Un relais par l'allopurinol ou le fébuxostat pourrait ensuite être fait pour maintenir l'uricémie en dessous de 360 µM.



6.4.3.2. L'URATE OXYDASE (URICOZYME®)

C'est une uricase non recombinante d'*A. flavus*, commercialisée en France depuis 1975 pour le syndrome de lyse tumorale avec hyperuricémie et risque d'insuffisance rénale.

La production de l'urate oxydase non recombinante s'est révélée difficile, sa demi-vie est courte et des réactions allergiques graves (urticairique, bronchospasme et hypoxémie) ont été fréquentes (environ 5 % des patients) et a été remplacée par la rasburicase, première uricase recombinante à haut degré de pureté.

6.4.3.3. LA RASBURICASE (FASTUREC®)

C'est une uricase recombinante de *A. flavus*, a été approuvée en 2001 pour le syndrome de lyse tumorale.

Cette enzyme permet de réduire considérablement les concentrations sériques d'urate ; il agit plus rapidement que l'allopurinol et est mieux toléré que l'urate oxydase non recombinante.

La dose recommandée est de 0,2 mg/kg chez l'enfant et l'adulte.

La demi-vie étant de 21 heures, la rasburicase est administrée par perfusion une fois par jour pendant sept jours au maximum.

La fréquence des réactions allergiques, la possibilité de méthémoglobinémie chez les patients ayant un déficit en G6PD, ainsi que le probable développement d'anticorps dirigés contre la molécule et associés à une diminution de l'efficacité de l'enzyme, limitent fortement l'usage de cette molécule.

6.4.3.4. PEGLOTICASE (KRYSTEXXA®)

C'est une uricase porcine recombinante pégylée -PEG uricase- (pégloticase). Elle est administrée par voie intraveineuse toutes les 2 semaines.

En France, cette uricase bénéficie d'une ATU pour le traitement de la goutte chronique sévère, résistante aux autres traitements.

Comme la rasburicase, la pégloticase transforme l'acide urique en allantoïne qui est 5 à 10 fois plus hydrosoluble que l'acide urique. Elle réduit ainsi le risque de précipitation de l'acide urique. Contrairement à la rasburicase, la pégloticase, du fait de la pégylation, a une demi-vie beaucoup plus longue (de 10 à 12 jours) que celle de la rasburicase (environ 18 heures). Elle réduit, par ailleurs, le risque immunogène par suite de l'utilisation de l'uricase porcine.

6.4.4. NOUVEAUX TRAITEMENTS DE L'ACCES AIGU GOUTTEUX : LES INHIBITEURS DE L'INTERLEUKINE 1B

6.4.4.1. INFLAMMATION GOUTTEUSE ET IL1

Un des mécanismes principaux de l'inflammation goutteuse se fait à travers la libération d'IL1 lorsque les cristaux d'UMS rentrent en contact avec les monocytes et les neutrophiles. Les cristaux d'UMS sont capables d'activer l'inflammasome NLRP3 dans les monocytes et les cellules dendritiques et sécréter de grandes quantités d'IL1.

6.4.4.2. LES ANTI-IL-1

La mise en évidence du rôle majeur de l'inflammasome et de l'interleukine 1 β (IL-1 β) dans le développement des accès aigus goutteux a incité à évaluer l'efficacité des inhibiteurs de l'IL-1 β dans le traitement des crises de goutte.

Des résultats encourageants ont été obtenus avec 3 molécules différentes, qui toutes bloquent les effets de l'IL-1 β :

L'ANAKINRA (KINERET®)

C'est un antagoniste du récepteur de l'interleukine 1 humaine (r-metHuIL-1ra) produit sur des cellules d'*Escherichia coli* par la technique de l'ADN recombinant.

Il n'a pas encore d'AMM pour le traitement de l'accès goutteux. En revanche, il est autorisé dans le traitement des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes ou CAPS), chez les patients à partir de l'âge de 8 mois, notamment : syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire (CINCA), maladie systémique inflammatoire à début néonatal (NOMID), syndrome de Muckle-Wells (MWS), syndrome familial auto-inflammatoire au froid (FCAS).

Dans des études non contrôlées, l'anakinra 100 mg SC/j \times 3 jours (hors AMM et hors T2A) a prouvé son efficacité dans le traitement de la crise de goutte chez les patients difficiles à traiter qui présentaient une intolérance ou bien une contre-indication au traitement standard.

LE RILONACEPT (IL-1 TRAP)

Le riloncept a fait l'objet d'un retrait d'AMM dans l'Union européenne.

C'est une protéine de fusion recombinante associant les domaines de liaison extracellulaire des récepteurs IL-1R1 humains (interleukin-1 receptor) et IL-1RAcP (IL-1 receptor accessory protein) dans une même chaîne, avec deux de ces chaînes reliées à la partie Fc de l'immunoglobuline G humaine (IgG) créant ainsi une molécule dimère. L'ensemble constitue un piège de haute affinité pour IL-1, avec une affinité supérieure à celle de chaque récepteur considéré individuellement. L'IL-1 est ainsi piégée et inactivée.

Dans des études évaluant le riloncept, inhibiteur de l'IL1a et b, quand les patients étaient initiés sous HU par l'allopurinol, la molécule active a réduit les crises de goutte d'environ 50 % sur la période de suivi de 16 semaines

LE CANAKINUMAB (ILARIS®)

C'est un anticorps monoclonal totalement humanisé dirigé contre l'IL-1 β .

Le canakinumab a une AMM dans le traitement symptomatique des patients adultes ayant des crises fréquentes d'arthrite goutteuse (au moins 3 crises au cours des 12 mois précédents) chez qui les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et la colchicine sont contre-indiqués, mal tolérés ou n'entraînent pas de réponse suffisante et chez qui des cures répétées de corticoïdes ne sont pas appropriées.

Dans 2 études, il a montré son efficacité supérieure à 40 mg IM en dose unique versus acétate de triamcinolone 40 mg sur la douleur et la probabilité de survenue d'une nouvelle crise de goutte dans les 12 semaines suivant le traitement.

Le niveau de preuve chez les patients en impasse thérapeutique est toutefois faible.

7. CHONDROCALCINOSE ARTICULAIRE (CCA)

7.1. DEFINITION

Le terme de chondrocalcinose articulaire désigne une calcification des cartilages articulaires. Néanmoins, on englobe sous ce terme les calcifications dues à l'incrustation des cartilages articulaires ou des fibrocartilages par du pyrophosphate de calcium (PPC) dihydraté, et vues en radiographie standard.

Exceptionnellement, des images de CCA peuvent s'observer en dehors de dépôts de pyrophosphate de calcium en cas d'hémodialyse et d'oxalose primitive ou secondaire.

7.2. LES FORMES CLINIQUES

7.2.1. FORME ASYMPTOMATIQUE

Elles sont fréquentes et sont d'expression purement radiographique. Cette forme de la maladie est probablement la plus fréquente.

7.2.2. ARTHRITE AIGUË A CRISTAUX DE PPC (PSEUDO-GOUTTE)

Dans la population générale, les crises de pseudo-goutte sont deux fois moins fréquentes que les accès goutteux. En revanche, chez les sujets âgés, la CCA est la cause la plus fréquente d'arthrite aiguë.

Les accès sont parfois déclenchés par un traumatisme, par diverses maladies aiguës dont l'infarctus du myocarde ou par des interventions chirurgicales locales ou générales, et notamment par la chirurgie parathyroïdienne. Plus rarement, ont été incriminés : les perfusions de bisphosphonates, de lavage articulaire ou d'injections intra-articulaires de hyaluronane.

L'accès est habituellement monoarticulaire et touche souvent le genou et le poignet. Plus rarement, il s'agit d'une oligoarthrite.

L'inflammation articulaire cède habituellement en quelques jours et encore plus rapidement sous traitement.

7.2.3. ARTHRITE CHRONIQUE A CRISTAUX DE PPC

Parfois la CCA prend la forme d'une polyarthrite chronique, qui peut simuler de près une polyarthrite rhumatoïde. L'âge des patients en règle général élevé, l'existence d'antécédents d'accès aigus évocateurs d'une pathologie microcristalline, le caractère volontiers fluctuant et non synchrone des diverses atteintes articulaires doivent faire évoquer le diagnostic. Les radiographies mettent habituellement en évidence les calcifications cartilagineuses

7.3. LE DIAGNOSTIC DE CHONDROCALCINOSE ARTICULAIRE (CCA)

Il repose sur la mise en évidence de microcristaux de pyrophosphate de calcium (PPC) dans le liquide articulaire ou sur la démonstration radiographique de l'incrustation calcique du cartilage. Les formes sporadiques ou idiopathiques représentent la grande majorité des CCA. Avant 60 ans, Il faut rechercher une forme familiale ou une maladie associée : hypomagnésémie, hyperparathyroïdie et hémochromatose génétique.

7.4. LE TRAITEMENT DES ARTHRITES A PPC

Il associe repos, glace et ponction-évacuation puis infiltration de CS de l'articulation.

De petites doses d'AINS sont une alternative thérapeutique. La colchicine à faible dose est indiquée pour le traitement prophylactique des arthrites récidivantes à PPC.

RECOMMANDATIONS EULAR 2006 POUR LE DIAGNOSTIC DE LA GOUTTE

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