

La goutte, revisitée

Gout, revisited

J. Bentin, M.-J. Fernandez-Lopez, E. Dragan, P. Eloundou et A. Peretz

Service de Rhumatologie, C.H.U. Brugmann

RESUME

Durant les récentes décennies, la goutte est devenue l'arthrite inflammatoire la plus fréquente, affection pour laquelle les facteurs de risque et la pathogénie sont les mieux connus.

Un des objectifs thérapeutiques proposés à travers les "guidelines", c'est la guérison de la maladie, or les enquêtes révèlent que seule une minorité de patients avec une goutte reçoivent une information ou un traitement adéquats.

Les médecins se sont souvent focalisés sur le traitement des crises de goutte, plutôt que de percevoir la goutte comme une maladie chronique progressive liée aux dépôts de cristaux. Dès lors, les traitements hypo-uricémiants (THU) sont peu prescrits, et souvent sous-dosés.

L'arrivée de nouveaux traitements de la goutte et une meilleure compréhension des facteurs épidémiologiques (le rôle du fructose) devraient conduire à une meilleure prise en charge thérapeutique d'une maladie facilement diagnostiquée et curable, mais qui prédispose à une arthrite potentiellement sévère, aggravant probablement le pronostic cardiovasculaire.

Rev Med Brux 2014 ; 35 : 207-14

ABSTRACT

In recent decades, gout became the most common inflammatory arthritis and one in which pathogenesis and risk factors are best understood.

One of the treatment objectives in current guidelines is "cure". However, audits show that minority of patients with gout receive adequate advice and treatment.

Doctors often focus on managing acute attacks rather than viewing gout as a chronic progressive crystal deposition disease. Accordingly, urate-lowering treatment is underprescribed and often underdosed.

The recent introduction of a panel of new treatments of gout and a better understanding of epidemiologic factors (such as the fructose) may improve management of this easily diagnosed and curable form of potentially severe arthritis, worsening probably the cardiovascular prognostic.

Rev Med Brux 2014 ; 35 : 207-14

Key words : gout, management of acute gout, long-term management, urate-lowering therapy, flare prophylaxis

INTRODUCTION

La goutte est la manifestation clinique d'une maladie métabolique liée à la précipitation de cristaux d'urate mono-sodium (CUM). Lorsque les tissus sont saturés à l'excès, dans certaines conditions, l'urate précipite sous forme de cristaux dans les articulations (cartilage, synoviale et tissus de proximité) ainsi que dans le tissu sous-cutané. Dans les conditions physiologiques, l'hyperuricémie se définit pour des taux d'urate sanguin supérieurs à 400 $\mu\text{mol/l}$ ou 68 à 70 mg/l chez l'homme et 60 mg/l chez la femme¹. Cependant, l'hyperuricémie n'est pas une condition

suffisante pour développer la goutte².

Typiquement, la maladie goutteuse se présente par un épisode d'arthrite aiguë. Elle peut se manifester par des arthrites chroniques (une ou plusieurs articulations). Les cristaux peuvent être identifiés à l'examen clinique et par l'imagerie (RX-DECT, échographie). Les manifestations rénales de la goutte sont liées aux lithiases (d'acide urique) et tributaires du pH des urines (moins solubles dans les urines alcalines). Des néphropathies interstitielles chroniques, dues à des dépôts de CUM dans la médullaire rénale, sont plus rares.

La goutte est l'arthropathie, actuellement la plus fréquente chez l'homme, et conduit à une dégradation de la qualité de la vie³.

La prévalence de cette affection est en nette augmentation depuis quelques décennies (> 3 % aux USA). De rares études d'incidence confirment aussi cette tendance.

Des facteurs environnementaux et la modification de la pyramide des âges contribuent à ce processus.

Des apports excessifs de viande rouge, les crustacés, les " *soft drinks* " édulcorés au fructose, la bière et l'alcool, augmentent le risque de développer l'hyperuricémie et la goutte. Inversement, les produits laitiers écrémés, le café et la vitamine C auraient un effet protecteur.

L'obésité, l'hypertension, le syndrome métabolique, l'insuffisance rénale chronique, et les diurétiques, ainsi que les bêta-bloquants, aussi bien que les inhibiteurs de l'angiotensine II, sont des facteurs indépendants de majoration de l'hyperuricémie et parfois de la goutte. Tandis que les inhibiteurs calciques et le losartan semblent réduire le risque de cette maladie.

LA VOIE METABOLIQUE DES PURINES

L'acide urique est le produit final de la voie métabolique des purines. L'adénine et la guanine sont des éléments essentiels pour la synthèse de l'acide nucléique quand ils se sont convertis en ribonucléosides et ribonucléotides. Ces deux dernières molécules sont des précurseurs de l'ARN, l'ADN et l'AMP cyclique.

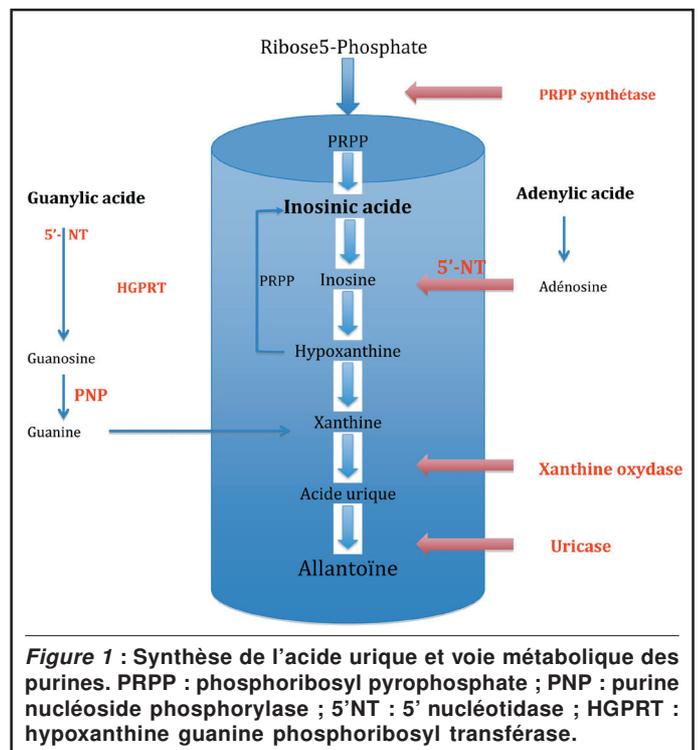
Quant au catabolisme des nucléotides puriniques, formés en excès au cours de la purinosynthèse, ainsi que ceux provenant du catabolisme des acides nucléiques cellulaires et alimentaires, ils donnent naissance à des purines simples : adénine, hypoxanthine, xanthine et guanine. En dehors de l'adénine, ces purines peuvent se transformer en acide urique. L'hypoxanthine et la guanine peuvent être réutilisées dans la voie de synthèse des purines.

La xanthine oxydase (XO) joue un rôle clé dans cette voie métabolique. Elle est responsable de la métabolisation de la xanthine en acide urique. Cet enzyme se localise principalement dans le foie et dans l'intestin grêle, sites de synthèse de la majorité de l'acide urique circulant (figure 1).

URATEMIE ET URICOSURIE

L'acide urique est un acide organique azoté (C₅H₄O₃N₄), quasi insoluble dans l'eau.

Les urates sont des sels de l'acide urique (surtout urate de sodium dans le sang). Les urates ont en



général une meilleure solubilité à pH alcalin ou neutre que l'acide urique. Dans le sang, le taux d'urémie est relativement faible (entre 39 et 69 mg/l) ; au-delà, ils sont susceptibles de précipiter, contrairement au taux d'acide urique (ou uricosurie) mesuré dans les urines au pH < 6 qui peut atteindre 150-250 mg/l.

PREVALENCE DE L'HYPERURICEMIE

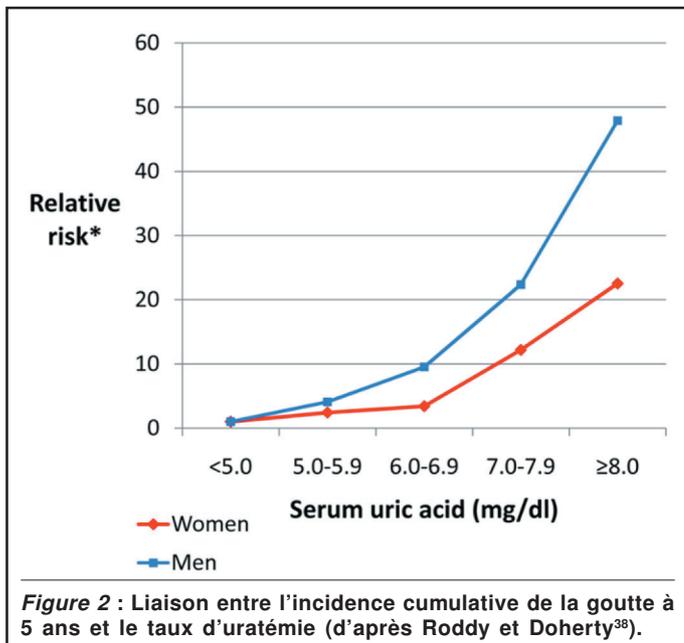
L'hyperuricémie se définit par un taux d'urate à 68 mg/l (ou 404 µmol/l) ou supérieur, soit la limite de solubilité de l'urate à une température et un pH physiologiques¹. L'hyperuricémie n'est toutefois pas suffisante pour induire une goutte. Sur une cohorte suivie sur une période de 5 ans, 22 % des patients avec une urémie supérieure à 90 mg/l ont développé une goutte².

PREVALENCE ET INCIDENCE DE LA GOUTTE

La goutte est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent chez l'homme³. Les études épidémiologiques confirment une nette majoration de la prévalence de la goutte durant les dernières décennies, dans les sociétés occidentales, tout comme la Chine ou la Nouvelle-Zélande. Aux USA, la prise en charge de cette pathologie a augmenté de 2,9 à 5,2/1.000 de 1990 à 1999, surtout après 75 ans⁴.

De rares études d'incidence confirment ces observations. Dans l'étude observationnelle " *The Framingham Heart Study* ", l'incidence cumulative de la goutte à 5 ans est liée au taux d'urémie, et croît de manière exponentielle (figure 2).

La goutte est plus fréquente chez l'homme que chez la femme et augmente avec l'âge. Plusieurs facteurs sont liés, tels que l'altération de la fonction



rénale, l'excès pondéral, et le temps nécessaire au développement des cristaux d'urate ou d'acide urique.

Chez la femme, on connaît l'effet uricosurique des œstrogènes, ce qui explique en partie les taux sanguins plus bas. Mais à la ménopause, la privation hormonale est corrélée avec une augmentation de la goutte. Dans une étude d'incidence de la goutte (sur un suivi de 16 ans), le risque relatif (RR) de développer une goutte chez la femme ménopausée est de 1,26, comparée à la femme préménopausée. Les femmes ménopausées qui poursuivent un traitement hormonal ont également une incidence réduite par rapport à la femme non substituée (RR 0,82)⁵.

PRISE EN CHARGE DE LA CRISE DE GOUTTE.

La crise articulaire aiguë est classiquement le premier motif de consultation. Sans traitement, les dépôts de CUM s'accumulent. Ils peuvent occasionner de nouvelles crises, et impliquer d'autres articulations. Sans compter les lésions articulaires irréversibles amenant des symptômes articulaires chroniques, et des troubles fonctionnels.

De plus, en dehors des problèmes articulaires, il apparaît que l'hyperuricémie est un facteur de risque indépendant associé à la maladie cardiovasculaire, l'accident vasculaire cérébral et l'insuffisance rénale chronique⁶.

Il existe dès lors un faisceau d'arguments pour motiver les patients goutteux de l'intérêt du traitement. C'est une des rares maladies rhumatismales pour lesquelles on détient un traitement curatif. L'échec thérapeutique doit être cherché dans la triade, patient-médicament-thérapeute.

En effet, le traitement de la goutte ne peut se satisfaire de la seule prescription d'un THU. Il faudra combiner cette approche thérapeutique avec l'information du patient, aborder le style de vie, les

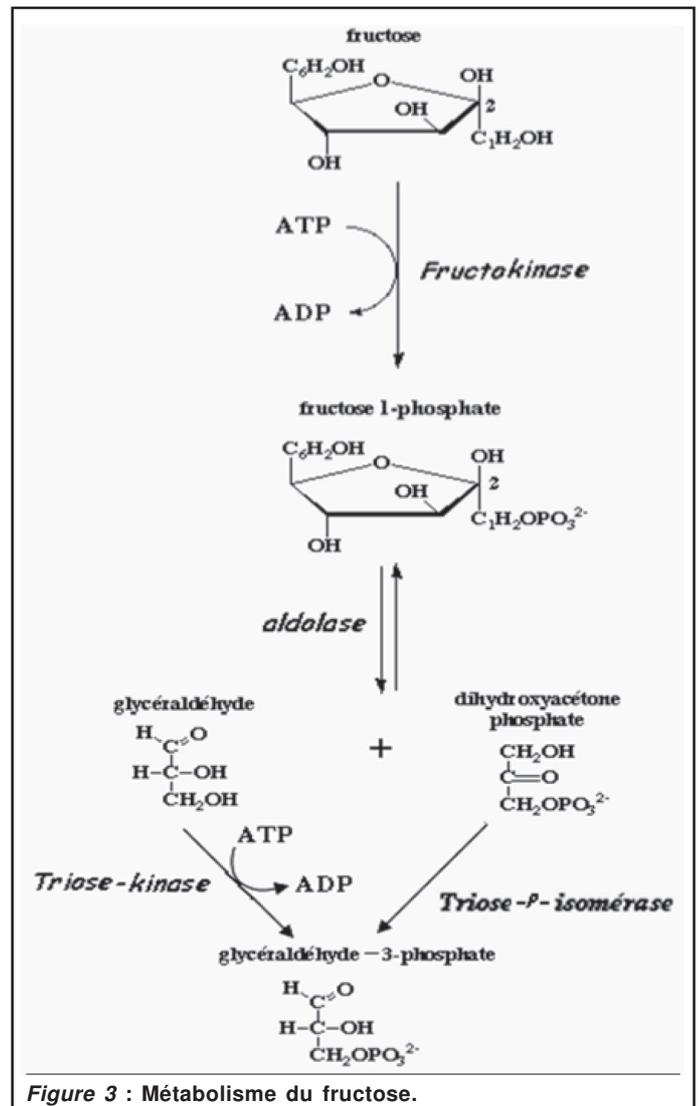
apports alimentaires et le rôle des médicaments altérant la fonction rénale, et s'assurer de mesurer l'efficacité du traitement pour amener le taux d'urate < à 60 mg/l (300 μmol/l)⁷.

Bien que l'adhérence au traitement se soit améliorée dans la dernière décennie en Angleterre, la prescription d'un THU reste toujours insuffisante⁸.

Parmi les facteurs alimentaires mieux connus favorisant l'hyperuricémie, on retiendra le rôle du fructose.

Ce sucre va subir diverses voies de phosphorylation et glycolyse qui conduiront à alimenter le pool de glucose, lactate, glycogène et triglycérides (figure 3).

Ce processus contribuera à alimenter la voie de la purinosynthèse, très active dans la production d'acide urique.



LE TRAITEMENT DE LA CRISE DE GOUTTE AIGUE

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Etant donné les symptômes très douloureux, une

dose d'emblée optimale mérite d'être initiée, plutôt qu'adopter des doses progressives⁷. Plusieurs AINS ont montré leur efficacité, mais seul le profil de sécurité doit conduire le choix du traitement. Certains préféreront les inhibiteurs de COX-2 aux AINS classiques, avec une attention particulière concernant le terrain cardiovasculaire et la fonction rénale. Chez les personnes à risque, la co-prescription d'inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) mérite d'être considérée.

La colchicine

Comme les AINS, la colchicine a sa place en première ligne. Son interaction à diverses étapes de la cascade inflammatoire rend ce traitement très efficace, sous réserve qu'elle soit introduite dans les 24 h, ou moins de 36 h après la crise⁹.

De plus, les faibles doses de colchicine ont montré une efficacité comparable aux doses élevées pour contrôler l'arthrite aiguë, et quasi sans effets secondaires¹⁰. Les hautes doses sont associées à de la diarrhée, avant d'obtenir un effet thérapeutique¹¹. Des doses cumulatives de 1 à 2 mg/jour de colchicine sont recommandées¹².

Les faibles doses (par exemple 0,6 mg x 2/jour) ont une place chez les patients avec insuffisance rénale chronique¹³.

Il existe des interactions entre la colchicine et les inhibiteurs de la glycoprotéine cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)/P (tels que : ciclosporine, ketoconazole, ritonavir, clarithromycine, erythromycine, verapamil, diltiazem et azithromycine).

Suite aux interactions médicamenteuses, les doses de colchicine seront réduites, à l'exception de l'azithromycine¹³. A noter que les patients sous statines devraient interrompre temporairement ce traitement¹⁴.

Les perfusions intraveineuses sont très toxiques, et peu recommandées⁹.

Les corticostéroïdes

Les injections intra-articulaires

Dans la crise aiguë, l'injection intra-articulaire peut être efficace, et permet l'aspiration et l'analyse du liquide pour la recherche de cristaux. Elle est plutôt aisée dans une grosse articulation (genou), mais délicate dans une petite articulation. Dans ce cas, l'injection écho-guidée doit être recommandée. Cette approche peut être choisie en première intention, ou reste une option si les AINS, colchicine et corticoïdes oraux sont contre-indiqués. Par contre, elle est peu recommandée dans les gouttes poly-articulaires et en l'absence d'expertise pour cette technique. Certains préconisent, dans des rares cas, les corticoïdes à longue durée d'action¹⁵.

Les corticoïdes oraux

Il s'agit d'une thérapie de choix, surtout chez des patients qui présentent des facteurs de comorbidités. Le prednisolone (30-35 mg) a montré une efficacité comparable à celle des AINS dans une approche thérapeutique à court terme^{16,17}.

Les injections intramusculaires (IM)

Peu d'études sont rapportées. L'injection IM de 60 mg d'acétonide de triamcilonone *versus* 3 x 50 mg d'indométacine *per os*, montre une résolution des symptômes après 7 et 8 jours, respectivement¹⁸. La bonne tolérance à ce traitement et les contre-indications aux AINS devraient guider ce choix.

Les biothérapies

L'interleukine 1 (IL-1) participe à la réaction inflammatoire produite par la goutte. La lignée granulocytaire contient l'inflammasome, un complexe protéique oligomérique impliqué dans l'immunité innée (non spécifique)^{19,20}. Ce complexe est constitué de plusieurs protéines, dont la caspase qui, une fois activée, conditionne la production de l'IL-1 et IL-8, agents majeurs de la cascade inflammatoire.

Par le biais des CUM, au moins deux mécanismes peuvent activer les monocytes et fibroblastes : le premier par la phagocytose des CUM qui déclenche la production des médiateurs inflammatoires et le deuxième par l'interaction des CUM avec un senseur exprimé sur la surface des leucocytes appelé *Toll-like receptor* (TLR).

Les CUM sont capables de se fixer aux récepteurs TLR-2 et TLR-4, qui activent l'inflammasome et la sécrétion d'IL-1 par les monocytes²¹.

C'est la base rationnelle pour l'utilisation de biothérapie, des anticorps dirigés contre l'IL-1 ou son récepteur (Anakinra, Canakinumab, Riloncept).

Cependant, le *ratio* coût/bénéfice n'est pas actuellement favorable pour ces traitements.

LES TRAITEMENTS HYPO-URICEMIANTS (THU)

La normalisation de l'urémie est l'objectif ultime de l'approche thérapeutique du patient goutteux.

Au plus le taux d'urémie est bas, au plus rapidement les CUM seront résorbés. En gardant à l'esprit que tant qu'il y aura des CUM, le patient n'est pas à l'abri d'une nouvelle crise articulaire.

Trois options sont disponibles :

1. En amont de la production d'acide urique : en bloquant la XO, l'hypoxanthine et la xanthine ne sont plus métabolisées en acide urique.
2. En augmentant la clearance de l'acide urique. Les uricosuriques vont bloquer le cycle de réabsorption

de l'acide urique.

3. En ciblant l'acide urique, les Peg-Uricases convertissent l'acide urique en allantoïne très soluble.

Peu utilisées, les options 2 et 3 ne seront pas reprises dans ce propos.

Les profondes variations des taux d'urates exposent certains patients à des crises de goutte, et donne toute sa valeur au traitement prophylactique de la goutte (colchicine, AINS) (voir ci-dessous).

Historiquement, les premiers traitements étaient des uricosuriques (probenecid, benzbromarone, sulfapyrazone), suivis par les inhibiteurs de la xanthine oxydase (allopurinol, et plus récemment le fébuxostat).

L'adhérence au traitement est déterminante pour l'efficacité thérapeutique. Une information bien conduite, le suivi du patient et le maintien du taux d'urate en-dessous de 360 $\mu\text{mol/l}$ ou 60 mg/l ont démontré une réelle performance²².

L'initiation d'un TPU est toujours débattue. Longtemps, l'indication thérapeutique était limitée à la suite d'attaques récurrentes, de tophus palpables, de dégradation articulaire ou de néphrolithiase, donc d'une goutte clairement établie.

En réalité, des CUM sont souvent identifiables en imagerie, telle que l'échographie ou le CT double-énergie (DECT) chez des patients hyperuricémiques asymptomatiques^{23,24}.

Dès lors, ces observations plaident pour une maladie de dépôts, affectant plusieurs sites tissulaires successivement. La perspective de développer une maladie goutteuse devrait conduire à initier un traitement précoce proche des premières manifestations de la maladie, particulièrement chez les jeunes patients. Sinon, il faut informer le patient du risque encouru et des alternatives thérapeutiques.

Certains préconisent l'introduction des TPU à distance de la crise de goutte, redoutant de prolonger la crise ou de précipiter de nouvelles crises articulaires ?

Cependant, dans une étude, l'allopurinol a été introduit en même temps que la colchicine ou retardé de 10 jours lors de la crise de goutte. Cela n'a pas été suivi de manifestations articulaires parmi les deux groupes étudiés, en dehors de la chute précoce de l'urémie dans le groupe allopurinol²⁵.

LES INHIBITEURS DE L'URICOSYNTHESE OU INHIBITEURS DE LA XANTHINE OXYDASE (XO)

En inhibant la conversion de l'hypoxanthine en xanthine, et la xanthine en acide urique, ces traitements réduisent la production de l'acide urique (figure 4).

Deux médicaments sont actuellement disponibles

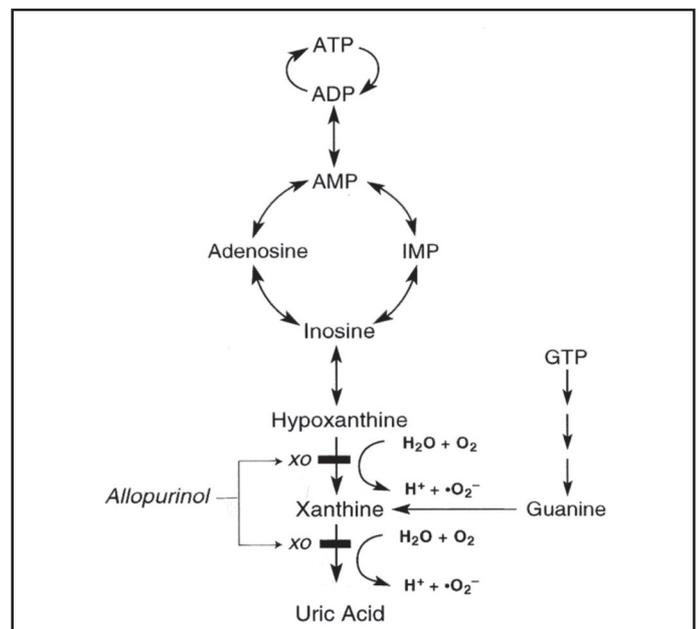


Figure 4 : Inhibition de la xanthine oxydase par l'allopurinol.

sur le marché, l'allopurinol et le fébuxostat.

Allopurinol

C'est une purine analogue de l'hypoxanthine. L'allopurinol interfère avec la XO qui produit l'alloxanthine (ou oxypurinol), qui interfère à son tour avec la XO pour prévenir la synthèse d'acide urique. On peut donc parler pour l'oxypurinol de " pro-drogue " (figure 5).

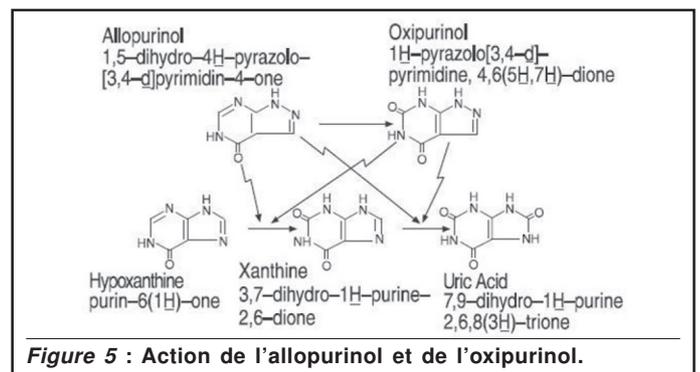


Figure 5 : Action de l'allopurinol et de l'oxypurinol.

La dose d'allopurinol communément prescrite est de 300 mg/j (depuis les années 1960). Mais pour atteindre un taux d'urate < 360 $\mu\text{mol/l}$ (60 mg/l), ces doses paraissent insuffisantes, comme suggéré dans une étude randomisée aux USA, où seulement 20 % des patients atteignent les taux thérapeutiques²⁶. L'augmentation de la taille et du BMI des populations pourraient expliquer en partie le changement de doses requises actuelles ? Une étude observationnelle publiée en 2013 en Grande-Bretagne, révèle que la dose médiane prescrite pour atteindre les valeurs < 360 $\mu\text{mol/l}$ est de 400 mg/jour.

Une dose initiale de 100 mg/jour est recommandée, en majorant les doses journalières de 100 mg/mois pour atteindre les taux d'urémie thérapeutique. Il n'y pas de schéma recommandé en fonction de l'insuffisance rénale, mais une majoration progressive des doses est souvent bien tolérée²⁷.

La tolérance à l'allopurinol est en général satisfaisante pour 8 à 9 patients sur 10²². On observe occasionnellement des effets secondaires tels que nausées, troubles gastro-intestinaux, céphalées et des réactions cutanées. Cependant, un syndrome d'hypersensibilité avec rash, éosinophile et réaction systémique (ou DRESS) est parfois rapporté, conduisant parfois à un tableau toxique cutané d'épidermolyse (le syndrome de Steven-Johnson), insuffisance rénale et décès²⁸.

Ces complications apparaissent plutôt dans le premier mois de traitement, avec des doses fixes de 300 mg, une insuffisance rénale et la prescription concomitante de diurétiques. On observe une prévalence majorée de HLA-B*5801 retrouvée dans les populations asiatiques (Chine, Corée et Thaïlande)²⁹.

L'allopurinol a aussi montré un bénéfice dans les maladies cardiovasculaires et rénales, souvent associées à la maladie goutteuse. Même s'il existe des controverses à ce sujet, et que l'allopurinol n'est pas retenu pour ces indications, l'information au patient qui présente des risques cardiovasculaires ou rénaux, aurait sans doute le mérite de susciter l'adhérence au traitement.

Quant au bénéfice cardio-rénal des TPU, le débat n'est pas tranché sur l'implication de la réduction du taux d'urate ou de l'inhibition de la XO, et suscite un intérêt grandissant³⁰.

Le fébuxostat

Contrairement à l'allopurinol, le fébuxostat n'est pas un analogue des purines. Il présente une forte affinité pour la XO et est principalement métabolisé par le foie. A la dose de 80 mg et 120 mg, le fébuxostat est supérieur à l'allopurinol à dose fixe de 300 mg²⁶.

Après 65 ans, d'autant plus s'il existe des facteurs de comorbidité (par exemple une insuffisance rénale), le fébuxostat 80 mg est supérieur à l'allopurinol aux doses de 200-300 mg, et bien toléré³¹.

En cas d'allergie à l'allopurinol, le fébuxostat est une alternative, bien qu'un cas de réaction urticarienne a été récemment rapporté, chez un patient ayant présenté un rash sous allopurinol³².

Les désavantages du produit, sont les doses uniques (80 ou 120 mg) avec un risque potentiel de crises de goutte, en général mieux contrôlées par des doses croissantes du médicament.

L'action du fébuxostat sur le stress oxydatif et la fonction artérielle chez les patients goutteux tranche sur l'action de l'allopurinol³³. Ces observations, fort encourageantes, et qui méritent d'être confirmées, placeraient le fébuxostat comme un avantage potentiel en cas d'insuffisance rénale, et en présence de troubles cardiovasculaires ?

QUEL CHOIX THERAPEUTIQUE LORS D'UNE CRISE DE GOUTTE ?

Une approche simple consiste en l'application de glace sur l'articulation douloureuse.

Le choix d'un AINS, colchicine ou corticoïde peut être déterminé en fonction du coût (AINS), la bonne tolérance (faible dose de colchicine) et les facteurs de morbidité (IRC, diabète, HTA, ...), et les associations médicamenteuses (pour la colchicine). En l'absence d'étude comparant les AINS à la colchicine, cette dernière à **faible dose** est probablement la mieux indiquée pour les patients, notamment pour sa tolérance à long terme. L'injection de corticoïdes intra-articulaires dans des mains expertes peut être une alternative.

L'un ou l'autre de ces traitements doit être introduit précocement dans la crise. Lors de crises poly-articulaires, des traitements combinés sont parfois proposés, tels qu'une dose optimale d'AINS ou des corticoïdes en I.A. associés à de faibles doses de colchicine. L'objectif du traitement combiné permettra d'allier la performance d'un AINS sur la crise aiguë, en évitant la toxicité du traitement prolongé. La colchicine, souvent bien tolérée à faible dose, peut être prolongée plusieurs semaines.

TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE DE LA CRISE DE GOUTTE

Des crises de goutte sont parfois déclenchées à la suite de l'introduction d'un THU.

Au-delà d'une concentration d'urate de 69 mg/l ou 400 µmol/l, dans le sang, des cristaux d'urate peuvent se former, se déposer sur les articulations, et s'agglomérer dans des tophus. Un équilibre biologique s'installe entre les taux d'urate et la capacité à former des cristaux non solubles. L'absence de réaction des polynucléaires face à ces microcristaux est conditionnée notamment par des complexes protéiques qui rendent ces structures aveugles aux polynucléaires.

La réduction drastique du taux d'urate rompt cet équilibre qui conditionnait la cristallisation de l'urate. Ces amas de cristaux migrent vers les milieux moins saturés en urate, les rendant plus vulnérables à l'assaut des polynucléaires. Il n'est pas rare de voir des atteintes articulaires affectant des sites non touchés précédemment³⁴.

Souvent, les patients non informés vivent mal ces expériences dramatiques de recrudescence de la goutte, rendant caduque l'approche thérapeutique.

Pour prévenir ces accès de goutte, de faibles doses de colchicine ou d'AINS, avec une préférence pour la colchicine³⁵, ont été recommandées par l'EULAR³⁶, lors de l'initiation d'un THU, comme avec les traitements par l'allopurinol (300 mg) ou le fébuxostat (80 mg)³⁷.

La durée du traitement de colchicine à titre préventif peut être de plusieurs mois ou années si nécessaire, en tenant compte de la résorption des tophus.

Il est aussi conseillé d'introduire les THU à dose progressive, comme l'allopurinol 100-150 mg/jour, et déterminer la dose optimale après contrôle sanguin, pour ramener l'urémie à un taux inférieur à 60 mg/l ou 360 µmol/l.

Cependant, dans une étude (96 patients) dans laquelle les patients ont été pleinement informés de tels effets secondaires suite à la prise d'un THU, 96 % n'ont pas choisi le traitement prophylactique, et ont préféré traiter la crise. Toutefois, la plupart des patients (65 %) ont développé dans l'année sous THU moins de crises, que dans l'année précédant ce traitement²².

Enfin, il est imprudent d'initier un traitement prophylactique *sans* THU. Ces patients seront amenés à poursuivre le processus de dépôts d'urate, avec comme corolaire l'aggravation des tophus et la dégradation articulaire. Sans oublier, le risque de morbidités liées à l'hyperuricémie.

CONCLUSION

On ne peut rester insensible à la recrudescence de la maladie goutteuse observée ces dernières décennies, maladie trop longtemps stigmatisée et réduite à une affection provoquée par les tentations alimentaires ou l'abus d'alcool (tableau).

A la lumière des récentes études épidémiologiques et physiologiques, l'entité de la " goutte " mérite d'être revisitée, et il y a lieu de reconsidérer les raisons de ces échecs.

Comme les traitements à notre disposition sont efficaces, et les facteurs environnementaux sont évitables, le médecin a donc un rôle prépondérant pour poser le diagnostic, prescrire un traitement optimal, " coacher " son patient pour qu'il adhère au traitement.

Les facteurs environnementaux sont mieux compris, avec le rôle du fructose méconnu précédemment. L'implication médicamenteuse (surtout les diurétiques) est trop souvent sous-estimée. Dans ce cas, le thérapeute participe aux facteurs favorisants.

Il ne faut pas négliger l'expression multiple de la goutte, de l'arthrite aiguë du gros orteil, aux formes poly-articulaires, qui miment l'arthrose, la polyarthrite chronique, et les formes larvées, telles que des atteintes du rachis. Il faut dès lors emprunter les techniques d'identification telles que l'analyse des cristaux, l'échographie, ou l'imagerie à RX (DECT), pour préciser le diagnostic. Une épreuve thérapeutique (par exemple un test à la colchicine 1 mg/jour), surtout dans les formes larvées, mérite d'être considérée.

L'échec thérapeutique vient parfois de la

Tableau : Points remarquables dans la prise en charge du patient goutteux (d'après Rees *et al.*).

1. De nombreux traitements sont actuellement disponibles pour une prise en charge optimale de la goutte.
2. L'abaissement du taux d'acide urique en-dessous du point de saturation de l'urate contribue à résorber la maladie.
3. Les professionnels de la santé doivent être informés de la meilleure prise en charge des patients goutteux.
4. L'éducation du patient et une meilleure perception de la maladie seront indispensables pour aborder les facteurs de risque inhérent à la maladie et s'assurer de l'adhésion à la prise en charge thérapeutique.
5. Une prise en charge concertée entre le patient pleinement informé et les professionnels de la santé, que ce soit le médecin ou un paramédical, créera les conditions d'un traitement optimal, contribuant à l'amélioration du pronostic du patient.

méconnaissance de la séquence thérapeutique, et le plus souvent, du manque de contrôle de l'urémie. Cette mesure nous renseignera tant sur l'adaptation des doses thérapeutiques, que sur l'adhésion au traitement.

Enfin, l'intérêt grandissant que prend l'hyperuricémie, comme facteur de morbidité pour les maladies cardiovasculaires et rénales, impliquera plus encore le thérapeute dans un avenir proche.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Terkeltaub RA : Clinical practice. Gout. N Engl J Med 2003 ; 349 : 1647-55
2. Campion EW, Glynn RJ, Delabry LO : Asymptomatic Hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. Am J Med 1987 ; 82 : 421-6
3. Bardin T : Epidémiologie de la goutte. Rev Rhum 2007 ; 74 : 147-9
4. Wallace KL, Riedel AA, Joseph-Ridge N, Worthmann R : Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population. J Rheumatol 2004 ; 31 : 1582-7
5. De Souza AW, Fernandes V, Ferrari AJ : Female gout : Clinical and laboratory features. J Rheumatol 2005 ; 32 : 2186-8
6. Palmer TM, Nordestgaard BG, Benn M *et al.* : Association of plasma uric acid with ischaemic heart disease and blood pressure : Mendelian randomisation analysis of two large cohorts. BMJ 2013 ; 347 : f4262
7. Khanna D, Fitzgerald JD, Dhanna PP *et al.* : 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1 : systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012 ; 64 : 1431-46
8. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, Zhang W, Doherty M : Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management : a nationwide population study. Ann Rheum Dis 2014 ; 15 : doi:10.1136/annrheumdis-2013-204463
9. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD *et al.* : American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2 : therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012 ; 64 : 1447-61

10. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, Kook KA, Crockett RS, Davis MW : High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare : twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 1060-8
11. Ahern MJ, Reid C, Gordon TP, McCredie M, Brools, Jones M : Does colchicine work ? The results of the first controlled study in acute gout. *Aust NZ J Med* 1987 ; 17 : 301-4
12. Zhang W, Doherty M, Pascual C *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* 2006 ; 65 : 1312-24
13. Terkeltaub RA, Furst DE, Digiacinto JL, Kook KA, Davis MW : Novel evidence-based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors. *Arthritis Rheum* 2011 ; 63 : 2226-37
14. Terkeltaub RA : Colchicine update : 2008. *Semin Arthritis Rheum* 2009 ; 38 : 411-9
15. Courtney P, Doherty M : Joint aspiration and injection and synovial fluid analysis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009 ; 23 : 161-92
16. Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, van Riel PL, van Weel C : Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis : a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet* 2008 ; 371 : 1854-60
17. Man CY, Cheung IT, Cameron PA, Rainer TH : Comparison of oral prednisolone/paracetamol and oral indomethacin/paracetamol combination therapy in the treatment of acute goutlike arthritis : a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med* 2007 ; 49 : 670-7
18. Alloway JA, Moriarty MJ, Hoogland YT, Nashel DJ : Comparison of triamcinolone acetonide with indomethacin in the treatment of acute gouty arthritis. *J Rheumatol* 1993 ; 20 : 111-3
19. Petrillia V, Martinon F : The inflammasome, autoinflammatory diseases, and gout. *Joint Bone Spine* 2007 ; 74 : 571-6
20. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J : Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006 ; 440 : 237-41
21. Liu-Bryan R, Scott P, Sydlaske A, Rose DM, Terkeltaub R : Innate immunity conferred by Toll-like receptors 2 and 4 and myeloid differentiation factor 88 expression is pivotal to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 2936-46
22. Rees F, Jenkins W, Doherty M : Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately : proof-of-concept observational study. *Ann Rheum Dis* 2013 ; 72 : 826-30
23. De Miguel E, Puig JG, Castillo C, Peiteado D, Torres RJ, Martin-Mola E : Diagnosis of gout in patients with asymptomatic hyperuricaemia : a pilot ultrasound study. *Ann Rheum Dis* 2012 ; 71 : 157-8
24. Choi HK, Burns LG, Shojania K *et al.* : Dual energy CT in gout : a prospective validation study. *Ann Rheum Dis* 2012 ; 71 : 1466-71
25. Taylor T, Mecchella J, Larson R, Kerin K, MacKenzie T : Initiation of allopurinol at first medical contact for acute attacks of gout : a randomized clinical trial. *Am J Med* 2012 ; 125 : 1126-34
26. Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL *et al.* : Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 2450-61
27. Stamp LK, O'Donnell JL, Zhang M *et al.* : Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. *Arthritis Rheum* 2011 ; 63 : 412-21
28. Kim SC, Newcomb C, Margolis D, Roy J, Hennessy S : Severe cutaneous reactions requiring hospitalization in allopurinol initiators : a population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013 ; 65 : 578-84
29. Yeo SI : HLA-B*5801 : utility and cost-effectiveness in the Asia-Pacific Region. *Int J Rheum Dis* 2013 ; 16 : 254-7
30. Neogi T, George J, Rekhral S *et al.* : Are either or both hyperuricemia and xanthine oxidase directly toxic to the vasculature ? A critical appraisal. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : 327-38
31. Jackson RL, Hunt B, MacDonald PA : The efficacy and safety of febuxostat for urate lowering in gout patients \geq 65 years of age. *BMC Geriatr* 2012 ; 21 : 11
32. Abeles AM : Febuxostat hypersensitivity. *J Rheumatol* 2012 ; 39 : 659
33. Tausche AK, Christoph M, Forkmann M *et al.* : As compared to allopurinol, urate-lowering therapy with febuxostat has superior effects on oxidative stress and pulse wave velocity in patients with severe chronic tophaceous gout. *Rheumatol Int* 2014 ; 34 : 101-9
34. Rees F, Hui M, Doherty M : Optimizing current treatment of gout. *Nat Rev Rheumatol* 2014 ; 10 : 271-83
35. Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, Scroogie DA, Harris MD, Alloway JA : Colchicine for prophylaxis of acute arses when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol* 2004 ; 31 : 2429-32
36. Zhang W, Doherty M, Bardin T *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* 2006 ; 65 : 1312-24
37. Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Jackson RL : Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy : analysis of data from three phase III trials. *Clin Ther* 2010 ; 32 : 2386-97
38. Roddy E, Doherty M : Epidemiology of gout. *Arthritis Res Ther* 2010 ; 12 : 223

Correspondance et tirés à part :

J. BENTIN
 C.H.U. Brugmann
 Service de Rhumatologie
 Place A. Van Gehuchten 4
 1020 Bruxelles
 E-mail : jacques.bentin@chu-brugmann.be

Travail reçu le 8 juillet 2014 ; accepté dans sa version définitive le 18 juillet 2014.