Intérêt de l'anakinra : à propos d'une goutte polyarticulaire de l'adulte jeune

Interest of anakinra: about polyarticular gout in young adults

TAHIR K., AKASBI N., EL MEZOUAR I. et HARZY T.

Service de Rhumatologie, CHU Hassan II et Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Fès, Maroc

RÉSUMÉ

La goutte est une maladie métabolique chronique liée au dépôt de microcristaux d'urate monosodique (UMS) dans les articulations et les tissus. Son incidence et sa prévalence chez l'adulte jeune est en perpétuelle augmentation ces dernières années. Outre les causes bien connues de l'hyperuricémie secondaire, il existe un certain nombre de troubles génétiques qui entrainent une hyperuricémie et une goutte précoce notamment les défauts génétiques du métabolisme des purines et les polymorphismes dans les transporteurs d'urate. La goutte tophacée chronique est la résultante d'une prise en charge retardée ou inadaptée d'où l'intérêt de l'approche *Treat To Target* et le contrôle rapproché de l'uricémie. La colchicine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les corticostéroïdes sont les traitements classiques de la crise de goutte. Récemment, les inhibiteurs de l'interleukine-1 (IL-1) se sont avérés être une alternative efficace pour contrôler les symptômes de la crise. Cet article expose le cas d'un jeune homme de 26 ans qui s'est présenté avec une goutte tophacée polyarticulaire en crise, traitée avec succès par l'anakinra.

Rev Med Brux 2024 ; 45 : 30-34

Doi : 10.30637/2024.22-104

Mots-clés : goutte, polyarticulaire, adulte jeune, tophus, inhibiteurs de l'interleukine-1

ABSTRACT

Gout is a chronic metabolic disease characterized by deposition of monosodium urate crystals (MSU) within joints and tissues. The incidence and prevalence in young adults have been steadily increasing in recent years. Besides well-known secondary causes of hyperuricemia, there are several genetic disorders that result in hyperuricemia and early gout including genetic defects in purine metabolism and genetic polymorphisms in urate transporters. Chronic tophaceous gout is the result of delayed or inappropriate management, hence the interest of the Treat To Target approach and the close control of uricemia. Colchicine, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and corticosteroids are the classical treatment options in acute gout attack. Recently, interleukin-1 (IL-1) inhibitors have proven to be an effective alternative to control the symptoms of the attack. In this article we present the case of a 26-year-old young man who presented with attack of polyarticular tophaceous gout, successfully treated with anakinra.

Rev Med Brux 2024; 45: 30-34

Doi: 10.30637/2024.22-104

Key words: gout, polyarticular, young adult, tophi, interleukin-1 inhibitors

INTRODUCTION

La goutte est la forme la plus courante d'arthrite inflammatoire. L'arthropathie goutteuse chronique de l'adulte jeune dans sa forme destructrice polyarticulaire est peu décrite dans la littérature[1]. Elle est diagnostiquée souvent tardivement devant un tableau de polyarthrite déformante, associée à des tophi. Le traitement de la crise du goutte repose sur la colchicine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les corticostéroïdes. Les inhibiteurs de l'IL-1 viennent récemment enrichir l'arsenal thérapeutique de la crise de goutte. Les cristaux d'UMS activent l'inflammasome, un complexe multiprotéique intracellulaire qui permet la transformation de la pro-IL-1 en IL-1, cytokine majeure de l'inflammation[2-4].

Etant donné que l'hyperuricémie peut être contrôlée efficacement par un traitement hypouricémiant, la goutte tophacée polyarticulaire est rarement rencon-

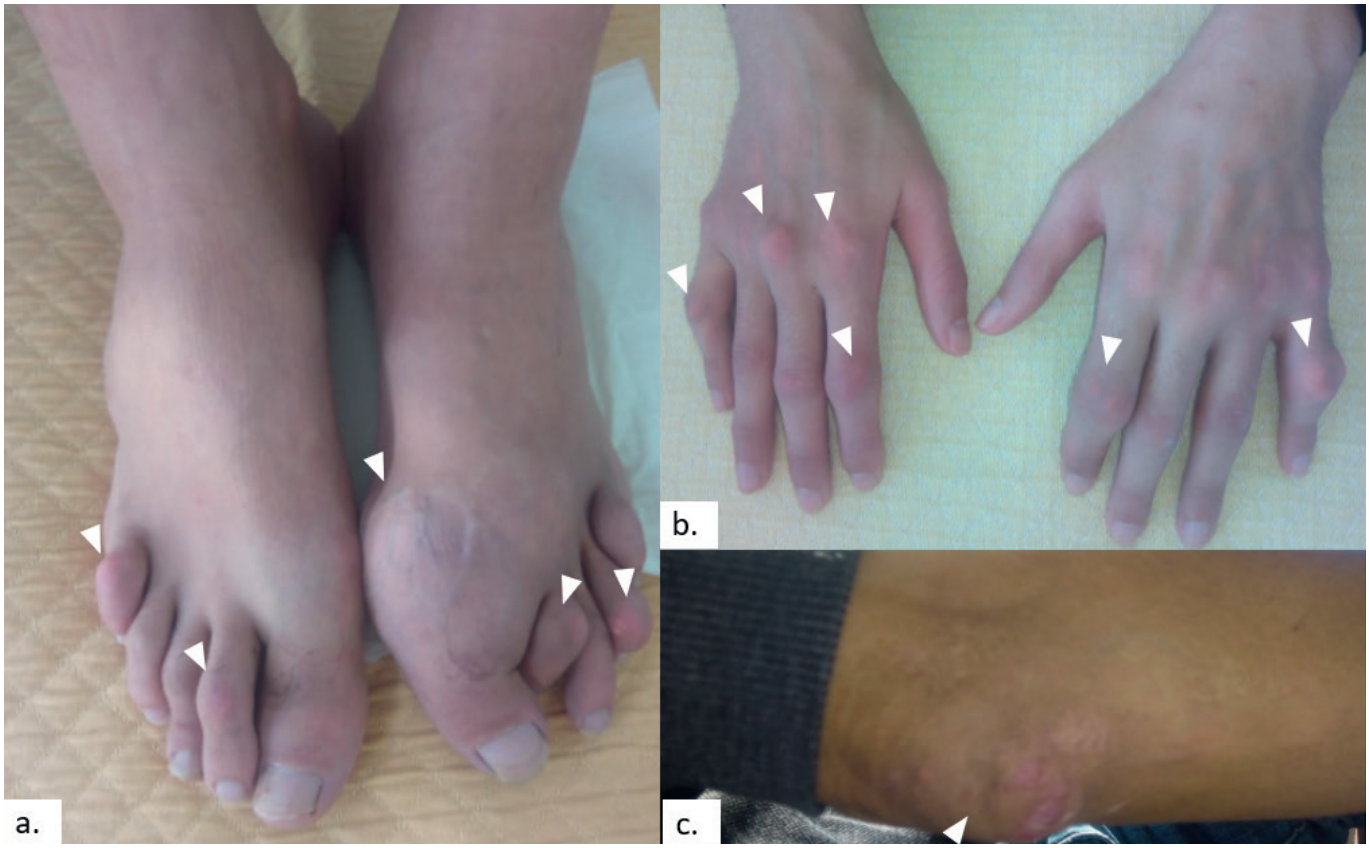
trée. Nous rapportons le cas d'un patient qui a présenté une crise de goutte précoce et de multiples tophi avec érosion et destruction articulaire, traitée par anakinra.

OBSERVATION

Un patient de 26 ans a consulté pour une polyarthralgie inflammatoire bilatérale asymétrique intéressant les mains et les pieds évoluant par poussées et rémissions depuis 7 ans. Sa croissance était normale et des troubles neuropsychologiques n'avaient pas été observés. L'interrogatoire ne retrouvait pas de notion de prise d'alcool ni d'histoire familiale de goutte ou d'une pathologie rhumatismale mais plutôt une prise de corticostéroïdes ainsi que de différentes classes d'AINS par automédication. L'examen clinique a noté une polyarthrite bilatérale asymétrique des petites et des grosses articulations sans atteinte axiale ou enthésique et des tuméfactions sous-cutanées visibles et palpables, de taille variable, de consistance dure, correspondant à des tophi, siégeant au niveau des pieds (orteils), des mains (articulations métacarpo-phalangiennes et interphalangiennes proximaux), des coudes (région olécrânienne) (figure 1) et au niveau du pavillon des oreilles. Le reste de l'examen clinique était strictement normal.

Figure 1

(a) Image clinique des avant pieds montrant un volumineux tophus en regard de l'articulation métatarso-phalangienne gauche et quelques tophi au niveau des orteils (flèches) (b) Image clinique des mains montrant des tophi au niveau des 2e et 5e articulations métacarpo-phalangiennes gauches et au niveau de la 5e articulation métacarpo-phalangienne droite (flèches) (c) Hygroma goutteux (flèche).

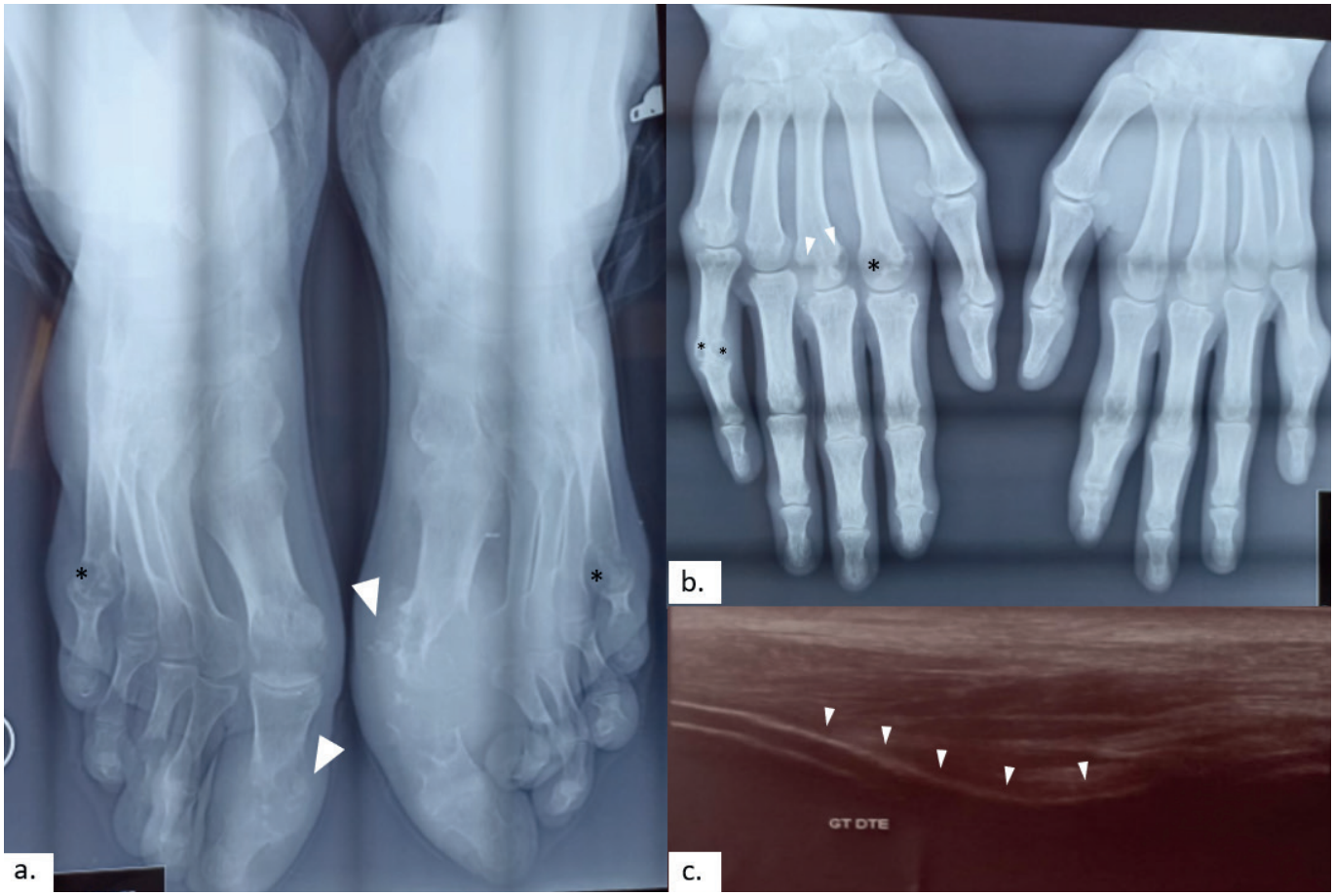


Les examens biologiques objectivaient une hyperuricémie sévère à 97 mg/l (N 26-60 mg/l), une vitesse de sédimentation accélérée à 50 mm la première heure (N <13 mm/h), une CRP légèrement élevée à 38 mg/dl (N 0 -5mg/dl), les facteurs rhumatoïdes et anticorps anti-peptides cycliques citrullinés étaient normaux. La fonction rénale était correcte avec une créatininémie à 0,9 mg/dl (N 0,7-1,3 mg/l). L'uricurie était à 294 mg/24h (N 250-1000) et la créatinurie à 1773 mg/24h (N 1000-2000). La fraction d'excrétion d'acide urique était réduite à 1,54 %.

La radiographie des mains et pieds montrait une polyarthrite destructrice associant des géodes à l'emporte-pièce arrondies, de taille variable, siégeant au voisinage des articulations, des érosions osseuses en regard des tophi donnant un aspect en hallebarde avec respect de l'interligne articulaire, une destruction articulaire importante au niveau l'articulation métatarso-phalangienne du gros orteil droit avec des proliférations ostéophytiques réactionnelles en regard (figures 2a, 2b). L'échographie des genoux a montré un liseré hyperéchogène délimitant la surface du cartilage de la trochlée fémorale donnant une image en double contour en bilatérale (figure 2c). L'échographie rénale n'a pas révélé de lithiases rénales.

Figure 2

(a) Radiographie des avant pieds montrant une ostéolyse de la 1re articulation métatarso-phalangienne gauche et de la 1ere phalange droite (flèches) et des macrogéodes au niveau de la tête des 5es articulations métatarso-phalangiennes (astérisques) ; (b) Radiographie des mains de face montrant de multiples érosions osseuses des articulations métacarpo-phalangiennes avec image en hallebarde de la 3e articulation métacarpo-phalangienne droite (flèche) et des articulations interphalangiennes proximales sous forme de macrogéodes (astérisques) ; (c) Coupe échographique transversale du genou montrant un aspect en double contour (flèches).



Le diagnostic d'arthropathie goutteuse est retenu devant la polyarthrite associée à des tophi témoins de la chronicité, l'hyperuricémie et l'aspect écho-radiographique. Cependant, malgré un traitement par colchicine maintenu depuis le 1er jour et l'introduction d'un AINS à pleine dose par la suite, le patient est resté en poussée polyarticulaire le confinant au lit.

Devant la sévérité de la crise et la non-réponse aux traitements usuels de la crise de goutte, nous avons opté pour le traitement par anakinra. Après un bilan pré-anakinra complet revenu négatif, le patient a été traité par des injections sous-cutanées d'anakinra 100 mg par jour pendant trois jours. Il y a eu un soulagement immédiat de la symptomatologie, sans effet secondaire.

Après la résolution de la crise aiguë, le fébuxostat 120 mg par jour a été introduit en tant que traitement de fond. La colchicine a été poursuivie pour prévenir les crises aiguës pendant les premiers mois du traitement hypouricémiant. L'évolution à moyen terme était marquée par la reprise de la mobilité des articulations sans douleur ni gonflement. Le patient est resté exempt d'épisodes inflammatoires jusqu'à un an après la présentation initiale avec une diminution progressive de l'acide urique et une stabilisation des lésions radiologiques.

DISCUSSION

La goutte du sujet jeune est devenue de plus en plus fréquente, sa prévalence varie entre 15 % et 25 % selon les études. L'atteinte polyarticulaire et l'apparition précoce de tophi caractérisent cette entité[1].

L'hyperuricémie secondaire due à d'autres maladies (insuffisance rénale chronique, hémopathies malignes, cancers, psoriasis) ou à la prise de certains médicaments (diurétiques, aspirine à faible dose, éthambutol, cyclosporine, pyrazinamide…) semble être une cause fréquente de goutte chez l'adulte jeune[5,6], ce qui n'était pas le cas chez notre malade. D'autres causes d'hyperuricémie souvent compliquée en goutte précoce sont le syndrome de Lesch-Nyhan et le syndrome de Kelley-Seegmiller qui sont liés à un défaut génétique dans le métabolisme purinique. Ces pathologies ne pouvaient pas être diagnostiquées de façon certaine du fait de la non-réalisation des tests

génétiques dans notre hôpital quoiqu'ils soient peu probable chez notre malade devant l'absence de manifestation neuropsychiatrique, de lithiase ou d'insuffisance rénale et de troubles hématologiques[1,5,6].

Les variations génétiques au niveau des transporteurs impliqués dans l'élimination de l'acide urique peuvent être à l'origine d'un défaut d'excrétion rénale et donc d'une hyperuricémie primitive chez l'adulte jeune. Des études génétiques ont démontré que différents polymorphismes dans les gènes SLC22A12 (*solute carrier* 22A12) et SLC2A9 peuvent avoir un effet sur l'excrétion rénale de l'acide urique par une augmentation de la fonction de la protéine URAT1 (*Human Urat Transporter 1*) et de la protéine GLUT9 (*Glucose Transporter 9*), expliquant leurs associations avec l'hyperuricémie et la diminution de son excrétion fractionnée avec le risque de goutte et le développement des tophi qui en résulte. Le transporteur ABCG2 (*ATP-binding cassette super-family G member 2*) joue probablement un rôle important dans la sévérité de la goutte. Ainsi, une étude récente a révélé qu'une variation génétique de ABCG2 est associée à une augmentation de 50% de la fréquence de la goutte tophacée[5,6]. Chez notre malade, la fraction d'excrétion d'acide urique était réduite faisant suspecter un défaut des transporteurs rénaux mais devant la non-disponibilité des tests génétiques, cette étiologie reste non confirmée.

La colchicine, les AINS et les corticoïdes sont les options thérapeutiques de première ligne pour le traitement de la crise de goutte aiguë. L'inhibition de l'IL-1 comme option de seconde ligne est indiquée lorsque les traitements classiques de la crise de goutte ne peuvent pas être utilisés à cause d'une contre-indication ou de mauvaise tolérance ou en cas d'échec thérapeutique suite à une crise sévère comme dans notre observation[2,3]. L'efficacité de l'anakinra a été démontré par plusieurs essais contrôlés observationnels et randomisés. Un essai contrôlé randomisé copmparant l'anakinra (100 mg par jour par injection sous-cutanée) aux traitements habituels (colchicine, prednisone ou naproxène à pleine dose) a conclu à la non-infériorité de l'anakinra après 2 à 4 jours en termes d'efficacité et de tolérance[3]. Un autre essai a comparé l'anakinra (100-200 mg par jour par injection sous cutanée pendant 5 jours) et le triamcinolone (40 mg une seule injection intramusculaire) et a trouvé une similitude de profil de tolérance et d'efficacité[4]. Il faut aussi noter qu'un essai étudiant l'utilisation de l'anakinra par rapport à la méthylprednisolone intramusculaire chez les insuffisants rénaux chroniques, est actuellement en cours[7]. Dans l'ensemble, les effets indésirables signalés sont légers ou transitoires dominés par les réactions au point d'injection, les neutropénies et les infections[3,4,7,8]. Aucun effet indésirable n'a été objectivé chez notre patient. L'anakinra doit être initié en milieu hospitalier et le risque de neutropénie et d'infection doivent être surveillés de près par le médecin généraliste[8].

La prise en charge de la goutte tophacée sévère repose sur l'abaissement de l'uricémie en dessous de 50 mg/L pour favoriser la dissolution des cristaux, réduire la taille des tophi et accélérer leur disparition au moyen de traitements hypouricémiants[2]. Les recommandations de l'APLAR (*Asia Pacific League of Associations for Rheumatology*) considèrent l'allopurinol et le fébuxostat comme des traitements de première ligne, cependant l'EULAR (*European League Against Rheumatism*) et l'ACR (*American College of Rheumatology*) recommandent l'allopurinol en première intention et le fébuxostat uniquement pour les cas réfractaires[9].

Atteindre l'uricémie cible sous allopurinol, en particulier au cours d'une goutte grave et de niveaux extrêmement élevés d'uricémie, prend un temps considérable et l'absence d'effet notable sur une longue période peut conduire à une mauvaise observance et un refus de prendre le médicament[10]. Le fébuxostat ne présente pas cet inconvénient, car il ne nécessite pas un titrage et la cible thérapeutique est atteinte beaucoup plus rapidement par rapport à l'allopurinol. Cela a été démontré dans une méta-analyse de 15 essais contrôlés randomisés, incluant 7.968 patients souffrant de goutte et d'hyperuricémie et comparant le fébuxostat à 300 mg d'allopurinol[11]. Compte tenu de ces données, nous avons opté pour le fébuxostat chez notre patient, ce qui a permis en association avec les mesures hygiéno-diététiques d'abaisser rapidement l'uricémie.

CONCLUSION

Nous rapportons un cas inhabituel d'une goutte polyarticulaire tophacée d'apparition précoce (19 ans) avec multiples érosions et une destruction osseuse, de progression relativement rapide (7 ans). Il est possible que la mutation des gènes impliqués dans le transport de l'acide urique ait conduit dans le cas présent à une hyperuricémie sévère et à des tophi goutteux multiples avec lésions osseuses. A travers ce cas clinique, nous illustrons l'efficacité et la bonne tolérance de l'anakinra dans le traitement de la crise de goutte polyarticulaire chez l'adulte jeune. Une enquête plus approfondie est nécessaire pour prouver son innocuité à long terme.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Osio-Salido E, Tee ML, Tee KD, Hernandez ATS, Santiago ATM. Clinical Profile of Filipino Patients with Young-onset Gout. Acta Med Philipp. 2022;56(2).
2. Rkain H, Benbrahim L, Moulay El Berkchi J, Aktaou S, Lazrak N, Faiz S *et al.* Recommandations de la Société marocaine de Rhumatologie sur la goutte. Rev Mar Rhum. 2019;48:3-18. doi: 10.24398/A.349.2019
3. Janssen CA, Oude Voshaar MAH, Vonkeman HE, Jansen TLTA, Janssen M, Kok MR *et al.* Anakinra for the treatment of acute gout flares: a randomized, double-blind, placebo-controlled, active-comparator, non-inferiority trial. Rheumatology (Oxford). 2019 Jan 2. doi: 10.1093/rheumatology/key402
4. Saag KG, Khanna PP, Keenan RT, Ohlman S, Osterling Koskinen L, Sparve E *et al.* A Randomized, Phase II Study Evaluating the Efficacy and Safety of Anakinra in the Treatment of Gout Flares. Arthritis Rheumatol. 2021;73(8):1533-42.
5. Scuiller A, Pascart T, Bernard A, Oehler E. La maladie goutteuse. Rev Médecine Interne. 2020;41:396-403.
6. García-Nieto VM, Claverie-Martín F, Moraleda-Mesa T, Perdomo-Ramírez A, Tejera-Carreño P, Cordoba-Lanus E *et al.* Gout associated with reduced renal excretion of uric acid. Renal tubular disorder that nephrologists do not treat. Nefrologia (Engl Ed). 2022;42(3):273-9.
7. Balasubramaniam G, Parker T, Turner D, Parker M, Scales J, Harnett P *et al.* Feasibility randomised multicentre, double-blind, double-dummy controlled trial of anakinra, an interleukin-1 receptor antagonist versus intramuscular methylprednisolone for acute gout attacks in patients with chronic kidney disease (ASGARD): protocol study. BMJ Open. 2017;7(9):e017121.
8. Jeria-Navarro S, Gomez-Gomez A, Park HS, Calvo-Aranda E, Corominas H, Pou MA *et al.* Effectiveness and safety of anakinra in gouty arthritis: A case series and review of the literature. Front Med. 2023;9:1089993.
9. Park EH, Choi ST, Song JS. Current state and prospects of gout treatment in Korea. Korean J Intern Med. 2022;37(4):719-31. doi: 10.3904/kjim.2022.036. Epub 2022 Jun 3.
10. Kim A, Kim Y, Kim GT, Ahn E, So MW, Lee SG. Comparison of persistence rates between allopurinol and febuxostat as first-line urate-lowering therapy in patients with gout: an 8-year retrospective cohort study. Clin Rheumatol. 2020;39(12):3769-76.
11. Fan M, Liu J, Zhao B, Wu X, Li X, Gu J *et al.* Comparison of efficacy and safety of urate-lowering therapies for hyperuricemic patients with gout: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Clin Rheumatol. 2021;40(2):683-92.

Travail reçu le 16 décembre 2022 ; accepté dans sa version définitive le 1er mars 2023

AUTEUR CORRESPONDANT :

K. TAHIR
CHU HASSAN II
Service de Rhumatologie
Fès, Maroc, 30070
E-mail : tahirkhaoula@gmail.com