

L'ANNÉE RHUMATOLOGIQUE

Année microcristalline : quoi de neuf ?



→ **F. LIOTÉ**
Service de Rhumatologie,
Hôpital Lariboisière,
PARIS.

Goutte

Les avancées sont grandes dans cette maladie vedette qui voit enfin l'avènement des biothérapies !

1. Hyperuricémie et syndrome métabolique

L'épidémiologie de la goutte change avec une augmentation de la prévalence au moins aux Etats-Unis. Un terrain génétique prédisposant (défaut d'élimination rénale) par des mutations des transporteurs d'acide urique au niveau du tube contourné proximal rend compte de moins de 10 % de la variance de l'uricémie.

A cela s'ajoutent des écarts nutritionnels, en particulier des apports caloriques et protidiques, des apports de fructose présents dans les sodas sucrés. Le fructose contribue à la formation d'acide urique via la fructokinase (FK) avec un effet synergique. De plus, il induit une stéatose hépatique, une hypertriglycéridémie (TG) et une résistance à l'insuline avec toutefois des variations interindividuelles.

La première étape du métabolisme du fructose est médiée par la FK qui assure la phosphorylation du fructose et du F-1 phosphate : l'acide urique est généré par la déplétion transitoire en ATP qui survient dans cette réaction.

Il vient d'être montré dans les hépatocytes humains que l'acide urique augmentait l'expression de la FK, amplifiant alors les effets lipogènes du fructose. A l'inverse, l'inhibition de la formation d'acide urique bloque l'accumulation de TG dans le foie in vitro et in vivo. Ainsi, comme les sujets sensibles au fructose ont souvent des phénotypes associés à l'hyperuricémie, celle-ci peut être un facteur de sensibilisation des hépatocytes au fructose durant la stéatose et l'hépatite non alcoolique [1].

2. Epidémiologie en France

On ne connaît pas encore la prévalence de la goutte en France, l'estimation tourne autour de 1 % de la population adulte.

Une première étude prospective transversale, l'étude GOSPEL [2], a permis de donner des informations sur les caractéristiques de la goutte vue en pratique libérale en France dans les années 2009. Elle montre que les patients masculins sont âgés en moyenne de 61 ans ($\pm 11,4$), les femmes elles sont plus âgées de 9 ans ($70,2 \pm 11,9$ ans), comme attendu. La fréquence des crises de goutte et les formes polyarticulaires sont plus suivies en rhumatologie qu'en médecine générale. Les formes tophacées cliniques représentent près de 20 % des patients et sont associées à la durée de la maladie mais pas à l'âge ni à la présence d'une insuffisance rénale chronique. Le syndrome métabolique est présent une fois sur deux avec une prédominance de l'HTA (53,8 %), d'une dyslipidémie (47,2 %) ou d'un diabète de type 2 (15 %).

Fait important, l'insuffisance rénale modérée (30-60 mL/mn) à sévère (15-30 mL/mn) était présente dans 19,5 % des cas. Cette insuffisance rénale n'était "connue" que de 5 % des médecins tant que l'estimation de la filtration glomérulaire n'était pas calculée (clairance selon Cockcroft-Gault ou selon la formule MDRD). Ainsi **la créatinémie ne suffit pas : il faut demander la clairance selon la formule MDRD de façon simultanée au dosage de l'uricémie.** Cette clairance servira à définir les choix thérapeutiques : hypouricémifiants (dose optimale d'allopurinol, choix préféré du fébuxostat) et traitements de la crise (AINS ou non, contre-indication aux AINS en dessous de 60 mL/mn de

MICROCRISTALLIN

clairance estimée, posologie adaptée de colchicine).

Une autre étude transversale dont la publication est à venir, l'étude CACTUS, conforte ces premières données sur l'année 2011 [3].

Il y a trois "mesures", simplissimes mais utiles, à garder à l'esprit pour suivre un goutteux (ou un syndrome métabolique):

- 1 – le calcul de l'index de masse corporelle, car le surpoids doit être identifié au même titre que le syndrome métabolique, par
- 2 – le périmètre abdominal, et
- 3 – le calcul de clairance de la créatinine, au mieux par la formule MDRD.

3. Allopurinol, dose de départ et risque de toxicité cutanée

La dose de départ d'allopurinol en France est de 100 mg/j, voir 50 mg/j en cas d'insuffisance rénale ou chez le sujet âgé. Il faut rappeler qu'une dose de départ de 300 mg/j, "dose fétiche" il y a 20 ans, **n'est plus autorisée en France** et expose à des toxidermies graves jusqu'au DRESS ou au syndrome de Lyell. Des doses supérieures à 300 mg/j en cas d'insuffisance rénale sont aussi incriminées, mais peu d'informations sont disponibles sur la dose de départ.

Ce syndrome d'hypersensibilité à l'allopurinol (HSA) a été analysé de façon rétrospective dans une étude cas-témoin en Nouvelle-Zélande [4] et apporte une information complémentaire qui valide cette attitude française. Pour chacun des 54 cas d'HSA, 3 témoins goutteux appariés (n = 157) n'ayant pas développé d'accidents cutanés sous allopurinol ont été analysés. Etaient prises en compte la prise de diurétiques en début de traitement et la filtration glomérulaire estimée par la clairance MDRD. Les doses de départ d'allopurinol ont été comparées entre les deux groupes. La dose d'allopurinol moyenne était supérieure dans le groupe HSA par rapport au groupe

témoin au moment de la survenue de la toxidermie. Le risque augmentait avec le niveau d'insuffisance rénale.

Les courbes ROC ont montré que 91 % des cas d'HSA et seulement 36 % des témoins avaient reçu une dose de départ > à 1,5 mg d'allopurinol par point de clairance. Par exemple, une dose de départ basée sur la clairance MDRD de 1,5 mg par mL/mn de clairance est associée à un risque réduit d'HSA. Cela permet une titration en meilleure sécurité: Ex 100 mg/j pour 60 mL/mn environ, voire moins. Rappelons qu'il n'y a aucune urgence à abaisser l'uricémie: *chi va piano va sano*. Le but est de réduire progressivement l'uricémie jusqu'à l'objectif cible de 60 mg/L, voire 50 mg/L en cas de tophus.

4. Recommandations ACR pour le traitement de la goutte

>>> De "fausses" recommandations américaines-EULAR ont été rapportées cette année [5]. Elles font l'état de la bibliographie depuis les recommandations EULAR 2005-2006 et ont donné lieu à des doubles publications non accessibles gratuitement! L'EULAR n'a pas été impliquée et a prévu de mettre en place une nouvelle *task force* pour réaliser les nouvelles recommandations européennes sans doute en 2014.

>>> Les "vraies" recommandations de l'ACR 2012 ont été publiées en octobre [6, 7] après avoir été présentées en session orale au congrès de 2011. Elles mettent en place des stratégies adaptées au traitement de la crise de goutte en prenant en compte l'intensité des douleurs avec le recours précoce à la colchicine (1,8 mg avant la 12^e heure de crise, et 0,6 mg une heure plus tard), ce qui peut se traduire en France par 1 mg dès le début de la crise et un demi mg une à deux heures après.

La présentation du Colchimax a changé et les comprimés dosés à 1 mg sont

désormais sécables, ce qui va faciliter ces adaptations de posologie. La colchicine est cassable. Rappelons qu'en France la posologie maximale est de 3 mg le premier jour. Les interactions médicamenteuses sont bien connues: contre-indications des macrolides sauf la spiramycine en France, et de la pristinamycine; prudence lors de l'emploi avec les statines en raison des risques musculaires et hématologiques.

Le recours aux agents anti-IL-1 figure désormais dans ces recommandations même si les médicaments (canakinumab, anakinra) n'ont pas encore l'approbation des agences FDA et EMEA.

Dans l'usage d'hypouricémiants, on retrouve le choix principal d'un inhibiteur de la xanthine oxydase, allopurinol ou fébuxostat, même si le groupe ACR n'a pas pris parti en termes médico-économiques. En cas d'échec ou d'intolérance, il faut permuter entre eux ou passer à un uricosurique seul ou en combinaison. On se rapproche des schémas de traitements combinés type PR!

La recherche d'antigène HLA B5801 chez les sujets asiatiques est proposée pour identifier ceux qui sont à risque de développer une HSA. Il faut garder en tête l'importance, quelle que soit l'ethnie, d'une titration progressive de l'allopurinol [4], comme on devrait la faire avec le fébuxostat également. Des réactions cutanées croisées ont été signalées et ont fait l'objet d'une lettre d'avertissement de la firme et des tutelles.

L'uricase pégylée ou pegloticase est désormais sur le marché nord-américain et permet de traiter des patients goutteux avec tophus et arthropathies vraiment réfractaires aux hypouricémiants par voie orale, notamment en cas d'insuffisance rénale sévère en dessous de 30 mL/mn. Cela signifie que l'objectif cible ne peut être atteint. Cette molécule administrée par voie intraveineuse toutes les 2 semaines permet de réduire les tophus

chez un nombre conséquent de patients au prix de crises de goutte (attendues) mais aussi de réactions à la perfusion, ce qui impose une prise en charge en milieu hospitalier habitué aux perfusions de biothérapies type rituximab [8]. Les réactions sont annoncées par une réascension de l'uricémie au-dessus de 60 mg/L alors qu'un malade répondeur reste autour de 20-30 mg/L avant chaque perfusion. La tolérance et l'efficacité à moyen terme, soit plus de 2 ans, sont bonnes chez un malade sur deux [9].

L'une des déceptions de ces recommandations vient de l'absence d'interdiction de la bière alors que cette boisson riche en purines peut être considérée comme de l'acide urique liquide !

Pour finir, rappelons qu'à ce jour, il n'y a pas d'essai d'intervention dans l'hyperuricémie asymptomatique.

Bibliographie

1. LANASPA MA, SANCHEZ-LOZADA LG, CICERCHI C *et al.* Uric acid stimulates fructokinase and accelerates fructose metabolism in the development of fatty liver. *PLoS One*, 2012; 7: e47948.
2. LIOTÉ F, LANCRENON S, LANZ S *et al.* GOSPEL: Prospective survey of gout in France. Part I: Design and patient characteristics (n = 1 003). *Joint Bone Spine*, 2012; 79: 464-470.
3. FLIPO RM *et al.* Characteristics of gout patients in France: the CACTUS study. *Ann Rheum Dis*, 2012; Suppl: P0371.
4. STAMP LK, TAYLOR WJ, JONES PB *et al.* Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum*, 2012; 64: 2529-2536.
5. HAMBURGER M, BARAF HS, ADAMSON TC 3rd *et al.* European League Against Rheumatism. 2011 Recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia. *Postgrad Med*, 2011; 123: 3-36.
6. KHANNA D, KHANNA PP, FITZGERALD JD *et al.* 2012 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: 1 447-1 461.
7. KHANNA D, FITZGERALD JD, KHANNA 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: 1 431-1 446.
8. SUNDY JS, BARAF HS, YOOD RA *et al.* Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. *JAMA*, 2011; 306: 711-720.
9. BECKER MA, BARAF HS, YOOD RA *et al.* Long-term safety of pegloticase in chronic gout refractory to conventional treatment. *Ann Rheum Dis*, 2012. [Epub ahead of print].

L'auteur a déclaré avoir des conflits d'intérêts avec les laboratoires Novartis Global, Novartis France, Ipsen Pharma, Menarini France, LGV, SOBI, Savient.