

Arthropathies microcristallines : quoi de neuf ?



→ F. LIOTÉ

Service de rhumatologie A,
Pôle appareil locomoteur,
Hôpital Lariboisière,
PARIS.

Goutte

C'est encore le sujet de l'Année !

1. Inflammation aiguë

L'accès aigu goutteux est la manifestation classique de la maladie goutteuse. Il est en rapport avec une activation de la voie de l'*IL-1β* avec deux signaux :

- un premier signal *via* l'activation de *Nf-κB* et la production des transcrits ARNm de la *pro-IL-1β* et sa synthèse cytosolique ;
- un second signal qui va activer le clivage et la sécrétion non conventionnelle de l'*IL-1β* mature sous l'effet, par exemple, de l'inflammasome NLRP-3 *via* la caspase-1, voire d'autres enzymes préotoéolytiques (élastase, protéinase 3, etc) [1].

L'engagement des *Toll-like receptors* ou *TLR2* et 4 est suggéré de longue date. Toutefois, les mécanismes activant les *TLR4* sont discutés. Récemment, cette voie *TLR4 Nf-κB IL-1* a été montrée plus exprimée dans les cellules des liquides synoviaux de goutte aiguë *versus* goutte inactive. À quand des médicaments ciblant cette voie ?

2. Traitements : nouveautés

● Allopurinol

L'allopurinol est le traitement de base de la goutte comme le méthotrexate est la pierre angulaire du traitement de la PR. Il est bien connu, peu onéreux, et habituellement bien toléré avec un bémol : les complications cutanées. Deux types

extrêmes, d'un côté le simple *rash*, de l'autre les toxidermies sévères comportant les syndromes de Lyell et le DRESS syndrome [2, 3].

Les facteurs de risque de développement d'un DRESS sous allopurinol, habituellement dans les trois premiers mois de prescription, sont :

- un âge élevé ;
- une insuffisance rénale chronique (IRC), ce qui doit rappeler l'importance d'estimer la filtration glomérulaire (FG) sans se contenter de la simple lecture de la créatininémie. L'estimation du débit de FG (DFG) doit faire appel à des formules comme la formule MDRD ou la formule CKD-EPI plus précise. La formule de Cockcroft et Gault doit être désormais évitée. La classification de la maladie rénale chronique et de l'IRC est rappelée dans une publication de l'ex-ANAES (HAS) en 2002 [4] ;
- la prise associée de diurétiques ;
- une posologie initiale trop élevée. Il faut rappeler la "dear Doctor letter" que nous avons tous reçue en 2012 signalant ces toxidermies en rapport avec des doses initiales inappropriées d'allopurinol. La posologie fétiche de 300 mg initiale est donc désormais interdite et soumise à un risque médico-légal. La dose initiale doit être de 100 mg/j d'allopurinol.

Dans ce contexte, Lisa Stamp *et al.* [5] ont réalisé une analyse rétrospective portant sur 54 cas de DRESS mais avec un groupe témoin de 157 sujets goutteux exposés à l'allopurinol sans toxidermie (3:1). Ces auteurs ont montré que plus la dose initiale est élevée, plus le risque de toxidermie augmente, multiplié par

ARTHROPATHIES MICROCRISTALLINES

23 pour les posologies de 300 mg... La dose initiale corrélée au DFG, à raison d'un 1,5 mg d'allopurinol par mL de clairance, n'est pas associée à un sur-risque de DRESS. **Ainsi un sujet ayant une clairance MDRD > 60 mL/mn ne doit recevoir que 100 mg par jour d'allopurinol, dose qui correspond d'ailleurs à la nouvelle RCP du Vidal.**

La posologie optimale d'allopurinol dépend de la clairance. Cela est rappelé aussi dans le Vidal pour identifier la dose maximale autorisée selon le niveau d'IRC. On considère que 100 mg d'allopurinol font baisser l'uricémie de 10 mg/L. C'est dire que les sujets avec IRC ne recevront jamais la posologie optimale pour abaisser l'uricémie en dessous de la cible thérapeutique, c'est-à-dire moins de 60 mg/L, voire 50 mg/L. Un travail récent de pharmacologues [6] a montré en effet que la dose optimale d'allopurinol dépend non pas de la DFG mais de l'uricémie initiale. Plus l'uricémie est élevée, plus la posologie d'allopurinol sera élevée. Dans le cas français, la limitation des posologies selon la DFG ne permet donc pas de contrôler les hyperuricémies les plus fortes, de l'ordre de 100 mg/L. Le febuxostat trouve sa place dans ces cas.

● Vitamine C

La vitamine C est connue pour avoir un effet uricosurique. Cela a été montré dans de petits essais chez l'homme sain et s'accompagne d'une réduction modeste de l'uricémie. Lisa Stamp – encore elle! – [7] a montré que, chez le sujet goutteux en revanche, 500 mg/j pendant 8 semaines ne modifiaient pas l'uricémie. Ne rajoutons pas une médication inutile seule ou avec l'allopurinol.

● Pegloticase

L'uricase recombinante péglée a obtenu son AMM européenne cette année.

Toutefois, elle ne sera pas commercialisée encore car le laboratoire américain est en faillite et les démarches européennes sont au point mort en attendant le repreneur. Dommage car, dans les gouttes tophacées chez l'insuffisant rénal, il peut apporter une vraie amélioration une fois sur deux, au prix de perfusions tous les 15 jours avec une prémédication type rituximab, et le risque de survenue d'anticorps neutralisants [8].

3. Observance dans la goutte

C'est l'un des problèmes pratiques : moins de 2 goutteux sur 5 sont encore sous hypouricémiant au bout d'une année, moins que dans le diabète ou l'ostéoporose fracturaire. Le discours à tenir au patient est un élément clé et il faut savoir prendre son temps, dédramatiser et déculpabiliser le patient. **“C'est la faute aux reins et non aux mauvaises habitudes de vie”**. Sauf pour les sodas sucrés, la bière et les alcools forts... En tout cas, les explications sur la maladie et les traitements, en distinguant les manifestations aiguës des autres questions, permettent de faire bien. Surtout, le rappel régulier des informations, l'augmentation de posologie progressive de l'allopurinol et un contrôle régulier de l'uricémie, tout cela par des infirmières cliniciennes permet un taux de succès incroyable à 1 an.

C'est ce qu'ont montré Rees *et al.* (le groupe de Michael Doherty en Angleterre) [9]. 106 patients (94 hommes et 12 femmes, âgés en moyenne de 61 ans), goutteux avérés (cristaux d'urate prouvés) et 16 % de formes tophacées) ont été suivis selon ces modalités. L'uricémie de départ était à 456 µmol/L. À 12 mois, 92 % des 106 participants ont atteint la cible fixée de 60 mg/L (360 µmol/L) et 85 % avaient même une uricémie inférieure à 50 mg/L ! L'allopurinol était l'hypouricémiant le plus utilisé, avec une dose médiane de 400 mg/j.

C'est donc moins une affaire de médicament que de tour de main [10], ou en tout cas de prise en charge globale avec l'aide d'infirmières cliniciennes. La goutte sera une des cibles vedettes de l'éducation thérapeutique.

Bibliographie

1. JOOSTEN L *et al.* Interleukin-1 β activation during acute joint inflammation: a limited role for the NLRP3 inflammasome in vivo. *Joint Bone Spine*, 2011;78:107-110.
2. DESCAMPS V *et al.* Le syndrome DRESS. *Rev Rhum Monographies*, 2011;78 : 197-200.
3. DESCAMPS V *et al.* DRESS syndrome. *Joint Bone Spine*, 2013 in press <http://dx.doi.org/10.1016/j.rhum.2013.04.014>
4. ANAES. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. Synthèse des recommandations. Service des recommandations et références professionnelles. Septembre 2002.
5. STAMP LK *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.
6. GRAHAM GG, KANNANGARA DR, STOCKER SL *et al.* Understanding the dose-response relationship of allopurinol: predicting the optimal dosage. *Br J Clin Pharmacol*, 2013;76:932-938.
7. STAMP LK *et al.* Clinically insignificant effect of supplemental vitamin C on serum urate in patients with gout: a pilot randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2013;65:1636-1642.
8. RICHETTE P, GARAY R *et al.* Novel drug discovery strategies for gout. *Expert Opin Drug Discov*, 2013;8:183-189.
9. REES F, JENKINS W, DOHERTY M *et al.* Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study. *Ann Rheum Dis*, 2013;72:826-830.
10. LIOTÉ F, CHOI H *et al.* Managing gout needs more than drugs: 'Il faut le savoir-faire, l'Art et la manière'. *Ann Rheum Dis*, 2013;72:791-793.

Conflits d'intérêts: Novartis Global, Novartis France, SOBI, Ipsen Pharma, Menarini, Astra-Zeneca, Savient, Ardea. Ces laboratoires ont soutenu par des subventions institutionnelles un *Workshop* annuel sur "microcristaux et maladies humaines" (*European Crystal Network*, Pr Lioté, Paris, et Pr Alexander So, Lausanne, depuis 2010. 1^{re} Conférence Internationale sur la goutte: Paris, 14 et 15 mars 2014: www.european-crystal-network.com).