# La goutte – ennuyeuse, mais traitable

# Adrian Forstera, Andreas Krebsb

- <sup>a</sup> Klinik St. Katharinental, Diessenhofen
- <sup>b</sup> Praxis für Rheumatologie, Kloten, und Rheumaklinik, UniversitätsSpital Zürich

# Quintessence

- La goutte doit être suspectée dans toute arthrite aiguë, pas seulement d'un gros orteil.
- Pendant une crise de goutte, l'acide urique est souvent normal.
- Le diagnostic est confirmé par la présence de cristaux d'acide urique dans le liquide de ponction articulaire.
- L'arthrite urique aiguë est le mieux atténuée par les stéroïdes intra-articulaires.
- Une hyperuricémie sans manifestation clinique de goutte n'est généralement pas une indication à un traitement hypo-uricémiant.
- Lors des premiers mois de traitement hypo-uricémiant, les récidives sont fréquentes et ne parlent pas contre l'efficacité du traitement.
- Peuvent être utilisés pour la prophylaxie des récidives les stéroïdes à faibles doses, les ARNS ou la colchicine  $(0,5 \text{ mg } 2 \times /j)$ .
- L'allopurinol est commencé avec un maximum de 100 mg/j (encore moins dans l'insuffisance rénale) puis augmenté lentement jusqu'à la dose d'entretien, qui peut dépasser 300 mg/j (même dans l'insuffisance rénale).
- La cause la plus fréquente d'une baisse insuffisante de l'acide urique est la prise irrégulière du médicament.

Le tableau clinique exact de la goutte comme «reine des maladies» et «maladie des rois» est connu depuis des siècles (fig. 1 et 2 ) et sa pathogenèse est maintenant largement connue. L'étiologie est une perturbation du métabolisme des purines avec hyperuricémie. Des cristaux d'acide urique se déposent dans les articulations, tissus mous et reins. La crise de goutte est une intense réaction inflammatoire avec phagocytose massive de ces cristaux [1].



Adrian Forster

Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni d'autres conflits d'intérêts en relation avec cet article.

## Goutte primitive et secondaire

La goutte primitive est majoritaire. Les hommes en sont plus souvent atteints que les femmes; la goutte peut se manifester chez le jeune adulte déjà, mais le plus souvent vers la cinquantaine. Chez les femmes, la goutte primitive n'apparaît pratiquement jamais avant la ménopause. Ces patients ont souvent une excrétion rénale d'acide urique génétiquement abaissée. La goutte est donc souvent familiale [2–4]. Plusieurs comorbidités lui sont en outre associées (tab. 1 ) [1, 2, 5]. Partout au monde, mais surtout aux Etats-Unis, la prévalence de la goutte est en forte progression, ce qui devrait être imputable à l'augmentation de l'obésité [1, 2].

Les situations avec production excessive d'acide urique et/ou diminution de son excrétion rénale (tab. 2 ) donnent une goutte secondaire [6].

# Manifestations cliniques

#### Crise de goutte

Typique pour une crise de goutte est une monoarthrite suraiguë survenant assez souvent de nuit. Il y a souvent des facteurs de provocation (tab. 3 😉) [7, 8]. La goutte commence généralement au niveau des membres inférieurs, le plus souvent à l'articulation de la base du gros orteil (podagre), suivie du genou et de la cheville. L'articulation touchée est fortement tuméfiée, rouge et extrêmement douloureuse (fig. 3 o). Une crise peut s'accompagner de fièvre. Les gaines tendineuses, bourses et tissus mous sont souvent aussi touchés. L'inflammation peut traverser la peau et peut simuler un érysipèle. La crise de goutte ne dure généralement que quelques jours. Il reste ensuite une peau squameuse. Avec le temps, les intervalles entre les crises deviennent plus courts et le nombre d'articulations touchées augmente (oligo- à polyarthrite). Chez les personnes âgées et les femmes, la goutte est moins inflammatoire initialement et souvent oligo- à polyarticulaire. Les articulations des mains sont aussi plus souvent concernées.

#### Goutte chronique

La goutte chronique ne se manifeste généralement qu'après une phase d'arthrites aiguës récidivantes. Elle se caractérise par une atteinte polyarticulaire avec minimes manifestations inflammatoires et peut aller jusqu'à des destructions articulaires (fig. 4 ) [6, 9].

# Goutte tophique

Les tophi sont des dépôts de cristaux d'acide urique dans les tissus mous et les os. A travers la peau, ils se voient comme des nodules jaunâtre-blanchâtre. Leur localisation est surtout périarticulaire au niveau des mains (fig. 4 et 5 ) et des bourses (par ex. olécrâne). Ils émettent parfois spontanément une bouillie blanchâtre [6].

# Urolithiase et néphropathie goutteuse

Env. ½ des goutteux ont une anamnèse d'urolithiase. Les calculs d'acide urique n'absorbent que peu les rayons X. En cas d'hyperuricémie marquée pendant de nombreuses années, l'acide urique envahit le tissu interstitiel, ce qui peut être à l'origine d'une insuffisance rénale [6].

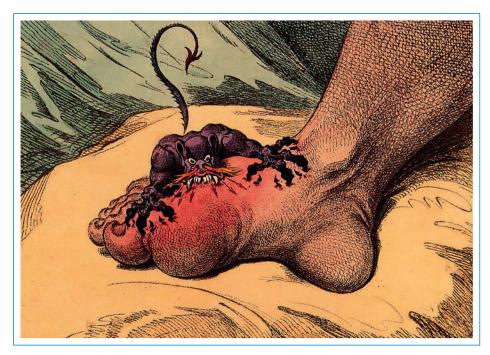


Figure 1 «The Gout», James Gillray, 1799.



**Figure 2** «Der neidige Handwerksbursch», Wilhelm Busch, 1872.

# Examens de laboratoire

Le diagnostic de goutte est confirmé par la présence de cristaux d'acide urique dans le liquide synovial ou les tophi. [6]. Ces cristaux sont le mieux identifiés au microscope polarisant: ce sont de fines aiguilles biréfrigentes fortement négatives (fig. 6 ). En cas de crise, il est presque toujours possible d'aspirer un peu de liquide

synovial même de l'articulation de la base du gros orteil (idéalement sous contrôle échographique). Le diagnostic peut même être posé entre les crises par irrigation de l'articulation touchée; le liquide d'irrigation contient presque toujours des cristaux même longtemps après une crise [10].

L'acide urique sérique est la plupart du temps augmenté (>420 µmol/l). Mais une hyperuricémie à elle seule ne si-

<b>Tableau 1</b> Comorbidités de la goutte.
Abus d'alcool (bière le plus, spiritueux moyennement associés)
Obésité
Hypertension artérielle
Diabète
Hyperlipidémie

Situations avec augmentation de la production de purines/ acide urique			
Turn-over cellulaire augmenté	Maladies myélo- et lymphoproliféra- tives		
	Tumeurs solides		
	Hémolyse chronique		
	Psoriasis		
Chimiothérapeutiques (	cytotoxiques		
	, ,		
Déficits enzymatiques	héréditaires, par ex. carence en hypoxan- ribosyl-transférase (HPRT)		
Déficits enzymatiques thine-guanine-phospho			
Déficits enzymatiques l thine-guanine-phosphor Situations avec dimine	ribosyl-transférase (HPRT)		
Déficits enzymatiques thine-guanine-phosphol Situations avec diminu Insuffisance rénale chro	ribosyl-transférase (HPRT) ution de l'excrétion rénale d'acide urique		
Déficits enzymatiques la thine-guanine-phospholosituations avec diminules un suffisance rénale chrolls un suffisance cardiaque	ribosyl-transférase (HPRT) ution de l'excrétion rénale d'acide urique		
Déficits enzymatiques la thine-guanine-phospholosituations avec diminules un suffisance rénale chrolls un suffisance cardiaque	ribosyl-transférase (HPRT)  ution de l'excrétion rénale d'acide urique  onique et plusieurs néphropathies		
Déficits enzymatiques l thine-guanine-phosphor Situations avec dimine	ribosyl-transférase (HPRT)  ution de l'excrétion rénale d'acide urique  pnique et plusieurs néphropathies  Diurétiques thiazides et de l'anse		
Déficits enzymatiques la thine-guanine-phospholosituations avec diminules un suffisance rénale chrolls un suffisance cardiaque	ribosyl-transférase (HPRT)  ution de l'excrétion rénale d'acide urique  onique et plusieurs néphropathies  Diurétiques thiazides et de l'anse  Ciclosporine, tacrolimus		

<b>Tableau 3</b> Facteurs de provocation de la goutte.
Alcool
Alimentation riche en purines
Jeûne
Acidocétose diabétique
Déperdition liquidienne (périopératoire, effort physique intense)
Situations de stress, par ex. accident ou infection



**Figure 3**Podagre (photo: D. U. Meierhofer, Zurich).

gnifie pas de la goutte et un acide urique normal ne l'exclut pas! Dans l'arthrite urique aiguë, l'acide urique s'abaisse souvent à des valeurs normales [11–13].

# **Examens radiologiques**

Sur les radiographies conventionnelles, les tophi osseux se voient souvent comme de petites exostoses ou kystes périarticulaires, surtout au niveau des articulations des orteils et des doigts (fig. 4b). L'os environnant reste bien minéralisé et le bord du tophus est sclérosé. Les «overhanging edges» osseux sont caractéristiques. L'arthroéchographie donne deux images très spécifiques de la goutte: tophi périarticulaires, fortement échogènes, et le signe du double contour par dépôts d'acide urique sur le cartilage articulaire hyalin (fig. 7 o) [14]. La Dual-Energy-CT (DECT) est encore utilisée surtout à des fins scientifiques. Elle permet de visualiser les dépôts d'acide urique dans les tissus grâce à leur absorption. Elle permet également de repérer des tophi cliniquement indétectables et d'en quantifier très exactement le volume [15, 16].

# Traitement de la crise de goutte

Plus le traitement est mis en route rapidement (idéalement dans les heures qui suivent) plus il est efficace. Les corticostéroïdes intra-articulaires apportent l'amélioration la plus rapide et nette. Il est possible en alternative de donner quelques jours seulement des stéroïdes systémiques (par ex. prednisone 20-50 mg/j) ou des ARNS (attention: insuffisance rénale) [17-20]. La colchicine n'est indiquée que sous réserve, en raison de son entrée en action lente et sa toxicité élevée. L'effet de la colchicine est en corrélation non pas avec sa dose cumulée mais avec son pic de concentration sérique [21]. Si la fonction rénale est normale il est recommandé de commencer par 1 mg suivi de 0,5 mg après 1 heure; après 12 heures au moins, le traitement peut être poursuivi par 0,5 mg 2 ×/j [19]. Un traitement hypouricémiant déjà mis en route ne doit pas être interrompu pendant une crise, faute de quoi l'acide urique peut remonter et provoguer de nouvelles crises [19].

# Prophylaxie anti-inflammatoire de nouvelles crises de goutte

Au cours des 6–12 premiers mois du traitement hypouricémiant, de nouvelles flambées de goutte sont la règle [22]. Il est possible de les prévenir par des médicaments. Les stéroïdes à faibles doses et /ou les ARNS (attention: insuffisance rénale) sont indiqués. Chez les patients parfaitement fiables, la colchicine (0,5 mg 2 ×/j) peut être envisagée; sa dose doit être réduite dans l'insuffisance rénale [17–19]. Dans l'arthrite goutteuse réfractaire, les inhibiteurs de l'interleukine 1 peuvent actuellement être utilisés (anakinra, rilonacept, canakinumab). Ce traitement très cher n'est toutefois pas recommandé de routine [23].



Figure 4
Goutte tophique chronique destructrice.



Figure 5
Multiples tophi au niveau de l'index

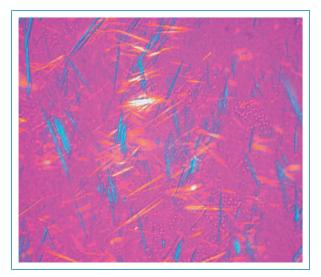


Figure 6
Cristaux d'acide urique au microscope polarisant.

<b>l'ableau 4</b> ndications du traitement pharmacologique de l'hyperuricémie.
Plusieurs crises de goutte par année
Goutte chronique
Горні
Goutte et insuffisance rénale
Néphrolithiase récidivante

# Mesures visant à abaisser l'acide urique

#### Régime

Le régime sans purine auparavant courant n'est actuellement plus recommandé. Il permet d'abaisser l'acide urique d'env.  $60~\mu mol/l$  au maximum et les patients ne l'acceptent que mal [24]. En cas d'obésité, une perte pondérale lente doit être un but. Les cures de jeûne ne sont pas appropriées car elles provoquent des crises d'acidocétose.

De manière générale, il est recommandé de manger peu de protéines animales et plus de produits laitiers. La viande et les abats, mais aussi les poissons et fruits de mer, sont riches en purines et doivent donc être consommés avec grande modération. La consommation de produits laitiers diminue par contre l'incidence de la goutte. Les protéines du lait (caséine, lactalbumine) augmentent l'excrétion de l'acide urique [24, 25].

Le volume de liquide doit être au moins de 2 litres par jour pour favoriser l'excrétion de l'acide urique. Sont indiquées des boissons sans sucre et non alcoolisées [24]. Surtout la bière doit être évitée comme alcool. Puis viennent les spiritueux. L'alcool augmente la production d'acide urique et inhibe surtout l'excrétion de celle-ci; la bière (même sans alcool) contient beaucoup de purines. La consommation modérée de vin par contre n'augmente pas significativement l'incidence de la goutte [5].

Toutes les boissons contenant du fructose augmentent l'uricémie. C'est vrai pour les jus de fruits (par ex. orange, pomme, jus multivitaminés) et toutes les limonades édulcorées au fructose ou saccharose libre [26].

La consommation régulière de café (plus de 4 tasses par jour) diminue l'incidence de la goutte. Cela vaut également mais dans une moindre mesure pour le café sans caféine, mais par contre pas pour le thé. Une inhibition de la xanthine-oxydase par les constituants du café est postulée [27].

## Adaptation du traitement de l'hypertension

L'hypertension artérielle essentielle par elle-même et les diurétiques sont associés à hyperuricémie et goutte. Mais l'acide urique n'augmente que relativement peu sous thiazides à faibles doses. L'antagoniste de l'AT1 losartan (Cosaar®) par contre peut abaisser l'uricémie par son effet uricosurique, à condition que la fonction rénale soit suffisante [28, 29]. Il est généralement recommandé de renoncer si possible aux diurétiques dans le traitement de l'hypertension et d'utiliser de préférence le losartan [17].

# Baisse pharmacologique de l'acide urique

Les indications d'une baisse pharmacologique de l'acide urique sont présentées dans le tableau 4 . Le but de ce traitement est une uricémie inférieure à 360  $\mu$ mol/l (tab. 5 .). Font exception les patients ayant des tophi, chez lesquels une uricémie inférieure à 300  $\mu$ mol/l est visée [17, 18, 30].

#### Uricostatiques

En Suisse, l'allopurinol (Zyloric® et génériques) est le seul inhibiteur de la xanthine-oxydase admis. La dose recommandée traditionnellement était de 300 mg/j et

#### Tableau 5

Principes de l'abaissement de l'acide urique

- L'allopurinol est l'hypo-uricémiant de première intention.
- Le but du traitement est une uricémie <360 μmol/l, si tophi <300 μmol/l.</li>
- La dose initiale d'allopurinol ne doit pas dépasser 100 mg/j (moins dans l'insuffisance rénale), suivie d'une titration lente jusqu'à la dose d'entretien nécessaire pouvant dépasser 300 mg/j (même dans l'insuffisance rénale).
- Pour une bonne adhérence thérapeutique, une parfaite éducation du patient est indispensable [39, 40].
- Si l'effet de l'allopurinol à dose maximale n'est pas suffisant il est possible de lui ajouter du probénécide.

# Tableau 6 Proposition de dose initiale d'allopurinol en fonction de l'insuffisance rénale (d'après [33]).

GFR estimée (ml/min/1,73 m²)	Dose initiale
>60	100 mg par jour
>45	50 et 100 mg en alternance
>30	50 mg par jour
>15	50 mg tous les 2 jours
>5	50 mg 2 fois par semaine
<5	50 mg par semaine



**Figure 7**Signe du double contour au niveau de la tête du 1<sup>er</sup> métatarsien (photo: Dr G. Tamborrini, Bâle).

dans l'insuffisance rénale elle était adaptée à la filtration glomérulaire (GFR) estimée [31]. Le taux cible d'uricémie a ainsi pu être atteint chez moins du tiers des patients [32]. Des doses initiales inférieures sont actuellement proposées (tab. 6), avec titration lente et par petits paliers (max. 100 mg/j) toutes les 3–4 semaines jusqu'à env. 800 mg/j [33]. Même dans l'insuffisance rénale, il est possible de dépasser les 300 mg/j [34]. De récentes études montrent que cette stratégie de «start low, go slow» permet de minimiser le risque de syndrome d'hypersensibilité à l'allopurinol même si la dose d'entretien est supérieure à celle précédemment recommandée [33–35]. L'incidence des récidives de crises peut en plus aussi être diminuée.

Si l'azathioprine (Imurek®) est utilisée en même temps sa dose doit être réduite à son quart. Si un exanthème ou de la fièvre se déclarent sous allopurinol le traitement doit être immédiatement interrompu (information des patients). Il est alors recommandé de passer au probénécide ou au fébuxostat. Le fébuxostat (Adenuric®) inhibe lui aussi la xanthine-oxydase. Il est déjà admis aux Etats-Unis et dans l'UE mais en Suisse il doit être commandé dans un pays voisin et n'est pris en charge qu'après confirmation de la caisse maladie. Sa dose initiale est de 40 mg 1 ×/j. Ensuite elle peut être progressivement augmentée jusqu'à 120 mg/j. Aucune adaptation est nécessaire en cas d'insuffisance rénale. Ses effets indésirables sont diarrhée, céphalées et perturbations des fonctions hépatiques [22].

#### Uricosuriques

Le probénécide (Santuril®) est le seul uricosurique disponible en Suisse. Pour un bon effet, la GFR estimée doit être supérieure à 50. Sa dose initiale de 250 mg 2 ×/j est lentement augmentée jusqu'à max. 1500 mg 2 ×/j en fonction de l'uricémie. Il est recommandé de mesurer l'excrétion de l'acide urique dans l'urine de 24 heures: si elle est supérieure à 4200 µmol/j (700 mg/j) une alcalinisation de l'urine par citrate de calcium est recommandée. Le probénécide est naturellement contre-indiqué avec une anamnèse de néphrolithiase [17, 30]. Ont également un léger effet uricosurique l'antagoniste de l'AT1 losartan (Cosaar®), l'hypolipémiant fénofibrate (Lipanthyl®) et la vitamine C (plus de 500 mg/j) [29, 36, 37].

#### Uricolytiques

Les uricases recombinantes (par ex. rasburicase, admise pour le syndrome de lyse tumorale) ne sont utilisées que dans des situations très particulières [38].

# Contrôle des comorbidités

Avec la goutte, la mortalité cardiovasculaire est accrue surtout en raison de fréquentes comorbidités (tab. 1) [41]. Elles doivent être traitées pour elles-mêmes [42].

#### Correspondance:

Dr Adrian Forster Klinik St. Katharinental CH-8253 Diessenhofen adrian.forster[at]stgag.ch

## Références recommandées

- Richette P, Bardin T. Gout. Lancet. 2010;375:318-28.
- Neogi T. Clinical practice. Gout. N Engl J Med. 2011;364:443-52.
- Shmerling RH. Management of gout: a 57-year-old man with a history of podagra, hyperuricemia, and mild renal insufficiency. JAMA. 2012;308:2133-41.
- Rider TG, Jordan KM. The modern management of gout. Rheumatology (Oxford). 2010;49:5–14.
- Fiche «Alimentation en cas d'hyperuricémie et de goutte» de la Société suisse de nutrition (www.sge-ssn.ch).

Vous trouverez la liste complète et numérotée des références sous www.medicalforum.ch.  $\,$