

Le Rhumatologue

La goutte : vieille maladie, nouveaux défis

**Denis Choquette, M.D. Institut de
rhumatologie de Montréal**

**Mark Hazeltine, M.D., FRCP(c), FACP
Centre de rhumatologie de Laval**

Introduction

Malgré un diagnostic précis, une bonne compréhension de la physiopathologie et un traitement ciblé efficace, la goutte demeure un problème épidémiologique important en 2012. En effet, elle affecte environ 2 % de la population adulte et l'incidence a doublé en 20 ans.

Le premier numéro du bulletin « Le Rhumatologue » publié en juillet 2000¹ avait comme objectif de mettre à jour le médecin de famille sur le diagnostic et le traitement de la goutte. Depuis la parution de ce numéro, de nouveaux objectifs thérapeutiques ont été établis et un nouveau traitement nous permettant d'atteindre ces objectifs est disponible. Nous allons donc revoir brièvement les éléments clés du diagnostic et proposer une approche systématique du traitement.

Objectifs apprentissage

À la suite de la lecture de ce document, le lecteur sera en mesure de :

- 1) Poser un diagnostic de goutte
- 2) Procéder à une investigation appropriée et interpréter les résultats
- 3) Traiter optimalement le patient goutteux à toutes les phases de la maladie.

ASPECT CLINIQUE :

La goutte est l'une des arthropathies inflammatoires les plus fréquentes. Elle affecte surtout les hommes entre 40 et 50 ans, mais elle peut également toucher les femmes, particulièrement après la ménopause. Il existe quatre phases dont une phase asymptomatique d'une durée variable et trois phases cliniques : la crise aiguë, la période intercritique et la forme chronique tophacée. (Tableau 1)



TABLEAU 1 PHASES CLINIQUES

1 PHASE BIOLOGIQUE

3 PHASES CLINIQUES

HYPERURICÉMIE ASYPTOMATIQUE	GOUTTE AIGÛE	GOUTTE INTERCRITIQUE	GOUTTE TOPHACÉE
	Douleur subite, fièvre possible jusqu'à 38 °C	Période asymptomatique entre les crises	Douleur chronique avec exacerbation aiguë possible
	Classiquement : gonflement, rougeur, chaleur	Durée variable (jusqu'à 20 ans sans crise)	Gonflement, chaleur
La grande majorité des hyperuricémiques n'auront pas de crise de goutte (~ 85 %) Voir : facteurs de risque hyperuricémie	Monoarticulaire, souvent oligoarticulaire (<5 art.) rarement polyarticulaire (<20 %)	60 % auront une 2e crise durant la première année 72 % en dedans de 2 ans 90 % en dedans de 10 ans	Atteinte polyarticulaire peut ressembler à la PAR
	Le plus souvent : 1re MTP (podagre), tarse, chevilles et genoux		Atteintes petites (mains-pieds) et grosses articulations
	Durée : 7 à 10 jours		Tophus : oreille, coudes, mains, pieds

Des données récentes issues de travaux de recherche humaine et animale soulèvent plusieurs questions quant à la relation entre l'hyperuricémie et le syndrome métabolique, l'hypertension artérielle, la maladie vasculaire athérosclérotique et l'insuffisance rénale. Il serait possible que l'hyperuricémie

antédate ces problèmes et joue un rôle pathogénique dans leur survenue. Par contre, il est encore prématuré pour justifier le traitement de l'hyperuricémie asymptomatique. Effectivement, le lien de causalité n'est pas encore clairement documenté par des études à long terme.

FACTEURS DE RISQUE :

Les facteurs de risque sont énumérés dans le tableau 2. On peut les diviser en deux catégories : facteurs de risque modifiables (la diète, la consommation de fructose et d'alcool, l'obésité et la médication) et non modifiables (le sexe masculin, la ménopause, l'histoire familiale, l'insuffisance rénale et le statut postgreffe). Retenons que les principaux sont : la consommation d'alcool particulièrement la bière, la prise de médicaments (AAS faible dose et diurétique type thiazidique) et la consommation excessive de fructose retrouvé dans

les boissons gazeuses. Le fructose est directement lié à une augmentation de l'acide urique sérique. La consommation de vin, particulièrement le vin rouge, ne serait pas un facteur de risque.

Certains facteurs de risque sont aussi des éléments déclencheurs de la crise aiguë tels l'introduction d'AAS ou de diurétiques, une chirurgie ou un trauma aigu, ainsi que tous les états fébriles et de jeûne.

TABLEAU 2 FACTEURS DE RISQUE DE CRISE

FACTEURS DE RISQUE MODIFIABLES	FACTEURS DE RISQUE NON-MODIFIABLES	FACTEURS DE RISQUE DÉCLENCHEURS
Diète riche purine	Sexe masculin	Chirurgie
Obésité	Ménopause	Trauma
Rx : AAS faible dose, diurétique	Histoire familiale	Introduction AAS à faible dose ou diurétique
Alcool : bière, spiritueux	Insuffisance rénale	Alcool : bière, spiritueux
Boisson sucrée riche en fructose	Statut postgreffe	Boisson sucrée riche en fructose
		Jeûne ou excès alimentaire (riche en purine : anchois, hareng, abat)

DIAGNOSTIC :

Bien que la présentation clinique soit très suggestive, le diagnostic définitif requiert habituellement l'analyse du liquide synovial qui démontrera la présence de cristaux d'urate monosodique intracellulaire. (Figure 1)

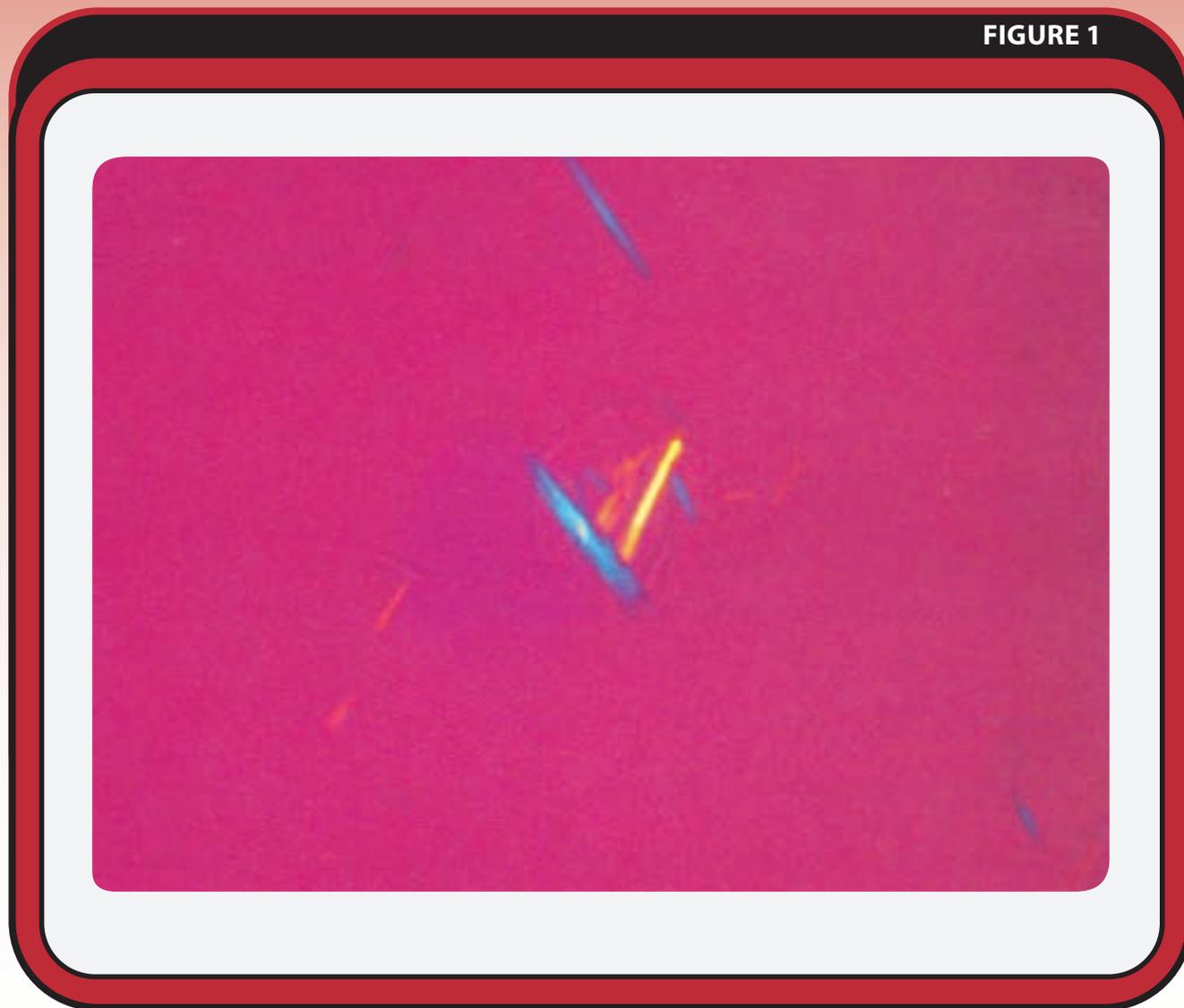


Figure 1 : Cristaux à forte biréfringence négative d'urate monosodique typique de la goutte (Rappel technique: si vous demandez une recherche de cristaux, envoyez le liquide synovial au laboratoire dans un tube à bouchon vert.)

Perle clinique pour le diagnostic de la goutte

Goutte prouvé



En présence de cristaux de monosodium urate à l'analyse du liquide synovial

Goutte probable



Au moins 2 crises de goutte classique associées à une hyperuricémie durant l'année

INVESTIGATION (Tableau 3)

Le bilan de base inclut la formule sanguine complète ainsi que l'évaluation de la fonction rénale et hépatique. Le dosage de l'acide urique durant une crise aiguë n'est d'aucune utilité, car le niveau est souvent normal. De plus, l'hyperuricémie en soi n'est pas

diagnostique mais peut renforcer l'hypothèse diagnostique. Par contre, un diagnostic est probable chez un patient qui présente au moins 2 crises typiques (e.g podagre/1re MTP) de goutte associées à une hyperuricémie.

TABLEAU 3

LABORATOIRE
Formule sanguine complète
Créatinine
Bilan hépatique
Dosage acide urique. Peut être normal mais si élevé peut renforcer l'hypothèse de goutte
Rayon X articulation atteinte

Le dosage de l'acide urique est souvent normal lors d'une crise. Il est suggéré de contrôler le niveau d'acide urique 2 à 4 semaines après la crise.

La radiographie est souvent normale au début, mais en phase chronique on peut retrouver des érosions typiques. (Figure 2)

FIGURE 2



Figure 2 : Présence d'une érosion (E) goutteuse typique au niveau de la première articulation métatarsophalangienne MTP associée à un énorme tophus (T) à la face interne de l'articulation.

TRAITEMENT

(voir algorithme thérapeutique)

Le traitement de la goutte se divise en deux étapes :

1) soulager les symptômes de la crise aiguë

2) Prévenir les crises et traiter l'hyperuricémie. (si débute Rx phase 2)

Favoriser la dissolution des dépôts tissulaires. (tophus)

Le traitement de la crise aiguë ayant déjà fait l'objet d'une publication antérieure¹, nous allons surtout discuter de la prévention des crises, des indications de traiter l'hyperuricémie et du choix de l'agent thérapeutique. Cependant, nous aimerions attirer votre attention sur l'emploi de la colchicine à faible dose lors d'une crise aiguë. En effet, Terkeltaub et al ont proposé une alternative au dosage standard de colchicine utilisé en crise (cette dernière est souvent associée à des effets indésirables). La colchicine est donnée à faible dose soit 2 Co de 0,6 mg po stat suivi d'un comprimé 1 heure plus tard². Ce traitement est particulièrement utile chez les

patients où les AINS et l'utilisation de stéroïdes sont contre-indiqués. S'il y a indication d'un traitement chronique, il est suggéré de continuer la colchicine à raison de 0.6 mg die ou même en jour alterné s'il y a des problèmes de tolérance telle la diarrhée. Ajustez la dose en fonction de la créatinine.

Une fois la crise résorbée, le clinicien doit déterminer si un traitement à long terme est indiqué. Rappelons d'abord que tout patient goutteux doit corriger les facteurs de risques modifiables (veuillez vous référer au tableau des facteurs de risques modifiables).

TABLEAU 4

INDICATIONS D'UN AGENT HYPOURICÉMIANT

Crises répétées : 2 crises ou plus par année
Goutte tophacée/dommage radiologique
Goutte avec lithiase rénale
Goutte avec maladie rénale chronique
Hyperuricémie asymptomatique, il serait utile de faire une collecte urinaire des 24h de l'acide urique et: - si hyperuricosurie >1000mg/24h - si traitement avec cytotoxique

Une fois la décision prise d'utiliser un agent hypouricémiant, la prochaine étape est de choisir le mode d'action; soit un agent uricosurique ou un inhibiteur de la xanthine oxidase. (Tableau 5)

TABLEAU 5

AGENTS URICOSURIQUES	INHIBITEUR DE LA XANTHINE OXIDASE
Probénicide	Allopurinol
Sulfinpyrazone	Febuxostat
Autre: - losartan (Cozaar)	

TABLEAU 6

RÉACTIONS - HYPERSENSIBILITÉ SÉVÈRE ALLOPURINOL

Les principales manifestations sont :

- éruption cutanée (92 %)
- fièvre (87 %)
- atteinte rénale (85 %)
- atteinte hépatique (68 %)
- éosinophilie (73 %)

Le taux de décès est d'environ 21 %.



Alors, quels agents choisir ?

L'allopurinol est de loin l'agent le plus couramment utilisé et demeure le traitement de choix. Le dosage habituel est de 300 mg die.

Cependant, certaines précautions sont à prendre chez les patients avec une atteinte de la fonction rénale ou hépatique et chez les patients qui prennent un diurétique particulièrement les thiazides (interférence avec l'excrétion urinaire d'allopurinol). L'augmentation progressive de la dose à partir de 100 mg/die est une stratégie acceptable chez ces patients. Il ne faut pas oublier que le but ultime est d'avoir un niveau d'acide urique inférieur à 360 µmol/l. Dans de telles situations, il existe un risque de réaction d'hypersensibilité sévère.

Voir les principales manifestations au tableau 6. Chez ces patients, il est recommandé de débiter le traitement avec la dose la plus faible d'allopurinol soit 100 mg die et d'ajuster le dosage pour atteindre la cible thérapeutique à des intervalles de 2 à 4 semaines en contrôlant les niveaux d'uricémie. Il est également important de modifier le dosage en fonction de la clairance de créatinine (Tableau 7). L'utilisation du fébuxostat (hypouricémiant non purinique) est aussi une alternative recommandée.

TABLEAU 7

AJUSTEMENT DU DOSAGE D'ALLOPURINOL EN FONCTION DE LA CLAIRANCE DE CREATININE

CLAIRANCE CR (ML/MIN)	DOSAGE D'ALLOPURINOL
0	100 mg q 3 jours
10	100 mg q 2 jours
20	100mg q jour
40	150 mg q jour
60	200mg q jour
≥100	300 mg die

Quelle est la cible thérapeutique visée ?

La dose de 300 mg est-elle suffisante pour atteindre l'objectif ? Le niveau d'uricémie à atteindre est de 360 µmol/l, c'est à ce taux qu'il y aura solubilisation des dépôts tissulaires d'urate monosodique et élimination des cristaux. Dans la plupart des cas, la dose de 300 mg est suffisante pour atteindre cette cible. Toutefois, chez environ 30 % des patients, elle sera insuffisante. Certains d'entre eux auront besoin de plus de 300 mg par jour pour réduire l'uricémie au niveau désiré.

La prophylaxie des crises rebonds !

On amorce le traitement environ 2 à 4 semaines après la fin de la crise. Lors de l'initiation, il est important d'avoir une prophylaxie avec la colchi-

cine 0.6 mg 1 à 2 co po die pour une période de 6 à 9 mois afin d'éviter une crise de goutte qui pourrait être déclenchée par les variations du taux d'uricémie. Si l'indication d'un traitement hypouricémiant est posée, il est recommandé d'introduire la prophylaxie à la colchicine en même temps que le traitement de la crise aiguë est débuté. S'il y a une intolérance à la colchicine, des doses de 0.6 mg tous les 2 jours peuvent suffire. L'alternative est la prise en continu d'un AINS.

Environ 10 % des patients présenteront une intolérance à l'allopurinol (tableau 8) et les interactions médicamenteuses ne sont pas rares, en particulier avec l'azathioprine, le purinéthol, la phénytoïne et la warfarine.

TABLEAU 8

INTOLÉRANCE

Syndrome d'hypersensibilité sévère

Éruption cutanée
 2 % chez patients traités avec allopurinol seul
 20 % chez patients traités avec allopurinol + ampicilline

Intolérances digestives

Céphalée

Élévation enzyme hépatique

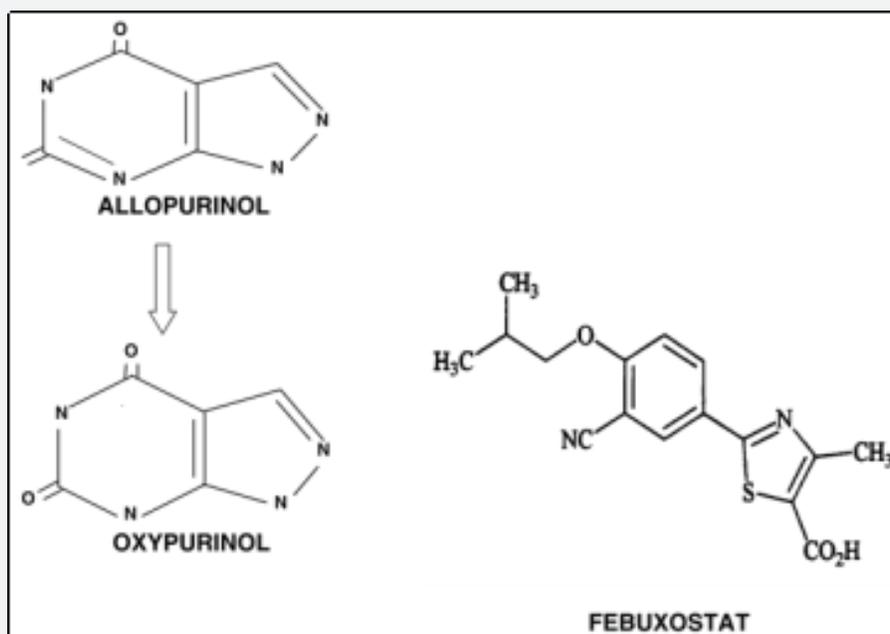
Suppression moelle osseuse (rare)

Existe-t-il une alternative ?

Le febuxostat est maintenant disponible au Canada, il est accessible comme médicament d'exception à la RAMQ. Il s'agit d'un inhibiteur spécifique non-purine de la xanthine oxidase. Il diffère de l'allopurinol par sa structure chimique (Figure 3).

DIFFÉRENCE ENTRE L'ALLOPURINOL ET LE FEBUXOSTAT

FIGURE 3



La dose quotidienne est 80 mg. Dans les études cliniques, il a été démontré comme étant supérieur à l'allopurinol pour réduire le niveau d'acide urique (AU) au taux cible de 360 µmol/l tout en étant aussi efficace pour diminuer le nombre de crises de goutte.

Il est particulièrement utile chez les patients ayant une intolérance à l'allopurinol, une réaction d'hypersensibilité ainsi que les patients avec insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine (Cl Cr) >30ml/min) ou les patients sous warfarine. Il est également indiqué chez les patients où l'allopurinol s'avère inefficace (non atteinte de la cible de 360 µmol/l).

L'alternative à l'inhibiteur de la xanthine oxidase est le probénécide 1 à 3 g bid ou tid dans la mesure où la Cl Cr soit > 60ml/min, que les urines soient alcalines et qu'il n'y ait pas d'hyperuricosurie existante. Le losartan est particulièrement utile chez le patient hypertendu puisqu'il est uricosurique. Chez les patients avec dyslipidémie, le lipidil et lipitor ont aussi un effet uricosurique. Le tableau 9 résume les avantages et les inconvénients associés aux différents traitements.

Perle clinique

Le traitement hypouricémiant est un traitement à vie. Il ne faut jamais commencer ni cesser le traitement durant une crise aiguë.

CONCLUSION

La goutte :

- 1) demeure un problème épidémiologique important
- 2) un diagnostic précis est possible et facile
- 3) Le traitement doit être ajusté afin d'atteindre la cible thérapeutique
- 4) **La guérison est possible même au stade de goutte tophacée**

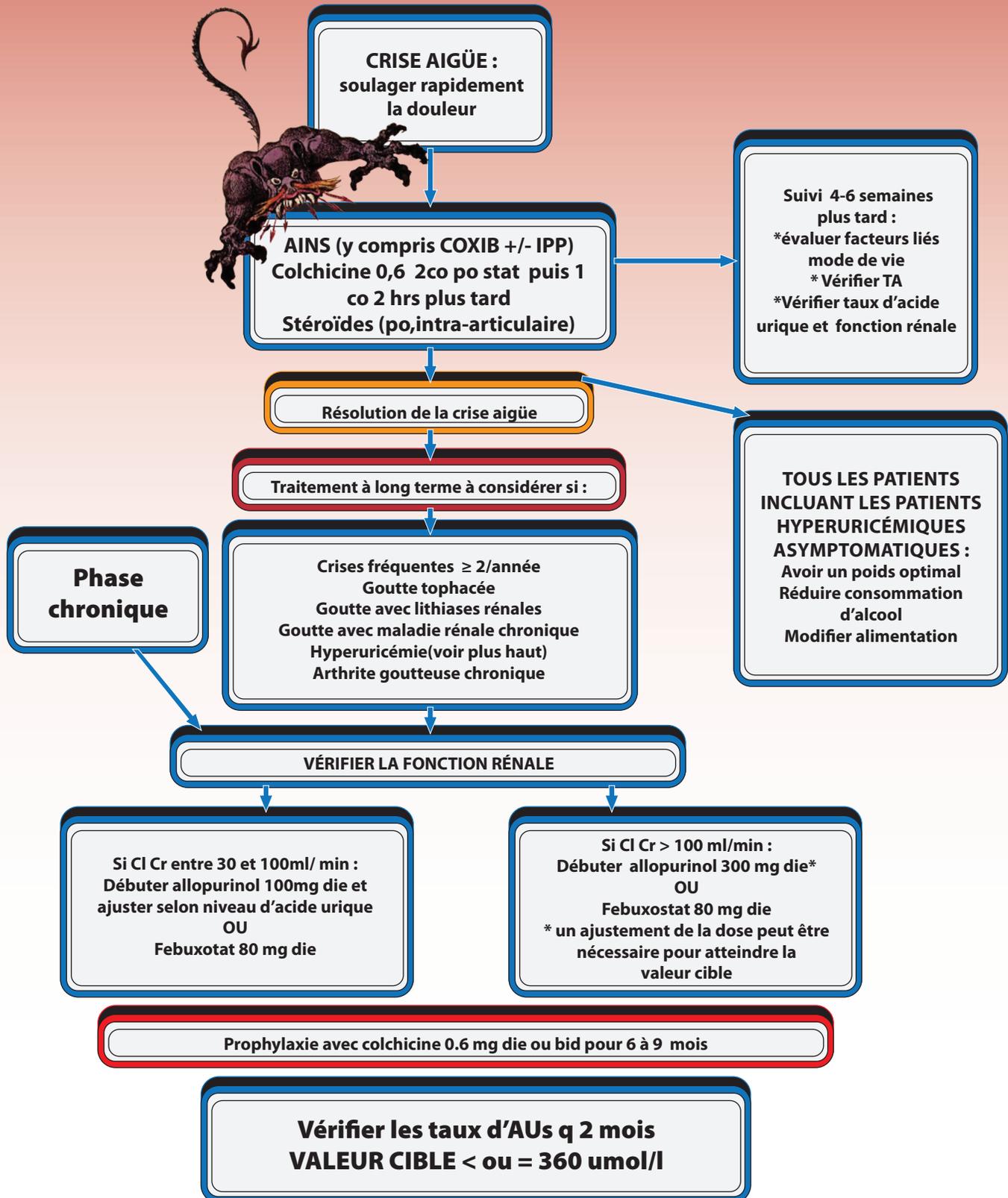
(1) Le Rhumatologue Vol 1, juillet 2000

(2) Terkeltaub R et al, Arthritis and Rheumatism 58(9); S879,2008 Terkeltaub R et al, Arthritis and Rheumatism 58(9); S879,2008

TABLEAU 9

	AGENTS URICOSURIQUES	ALLOPURINOL	FEBUXOSTAT
USAGE	Traitement de l'hyperuricémie en l'absence d'hyperuricosurie	Traitement de l'hyperuricémie	Traitement de l'hyperuricémie
AVANTAGES	<p>Probenécid: intolérance à l'allopurinol</p> <p>Losartan : peut être utile chez le patient avec hypertension et hyperuricémie en raison de son effet uricosurique</p> <p>Lipidil ou lipitor ont aussi un effet uricosurique</p> <p>Traitement de l'étiologie la plus commune de l'hyperuricémie, ie une diminution de l'excrétion urinaire d'acide urique</p>	<p>Utilisé de longue date</p> <p>Peu coûteux</p>	<p>1) Dose unique 80 mg die</p> <p>2) Pas d'interaction avec coumadin</p> <p>3) Peut être utilisé si clairance de créatinine > 30ml/min (insuffisance rénale légère à modérée)</p> <p>4) Peut être utilisé chez patient ayant une intolérance ou une réaction d'hypersensibilité à l'allopurinol</p>
DÉSAVANTAGES	<p>1) Éviter si clairance de créatinine < 60ml/min</p> <p>2) Maintenir urine alcaline</p> <p>3) À éviter si présence d'une hyperuricosurie</p> <p>4) Risque de néphrolithiase et urolithiase</p> <p>5) interactions médicamenteuses : coumadin, methotrexate, salicylates, pénicilline</p>	<p>1) Interactions médicamenteuses: azathioprine, phénytoïne purinethol, coumadin, ampicilline, thiazide, etc.</p> <p>2) Ajustement de dosage en présence d'une clairance de créatinine diminuée</p> <p>3) Réaction d'hypersensibilité</p> <p>4) Intolérance chez 10-15 % des patients</p>	<p>1) Interaction avec azathioprine, purinéthol, théophilline</p> <p>2) Plus coûteux, mais remboursé par la RAMQ comme médicament d'exception</p>

ALGORITHME THÉRAPEUTIQUE





RÉALISÉ GRÂCE À UNE SUBVENTION INCONDITIONNELLE À VISÉE ÉDUCATIVE DE :



Dépôt légal - Bibliothèque nationale du Québec - Bibliothèque nationale du Canada, Décembre 2012 - ISSN 1492-6482

AMRQ

2, Complexe Desjardins, Porte 3000
C.P. 216, succ. Desjardins
Montréal QC H5B 1G8
Tél. : 514 350-5136
Télec. : 514 350-5029
amrq@fmsq.org
www.rhumatologie.org



Sources Mixtes
Groupe de produits issu de forêts
bien gérées, de sources contrôlées
et de bois ou fibres recyclés.
Cert. no. SGS-COC-003680
www.fsc.org
© 1996 Forest Stewardship Council

CONSEIL GÉNÉRAL DE L'AMRQ

Dr Anne St-Pierre
Dr Ariel R. Masetto
Dr Denis Choquette
Dr Frédéric Morin
Dr Gaëlle Chédeville

COMITÉ DE RÉDACTION

Dr Angèle Turcotte
Dr François Croteau

CONCEPTION ET PRODUCTION

Visuel Graphique
Site internet : www.visuelgraphique.com
Téléphone : 450-664-0649