

Prise en charge de la maladie gouteuse en ville

Pr Georges JEAN-BAPTISTE

LA GOUTTE

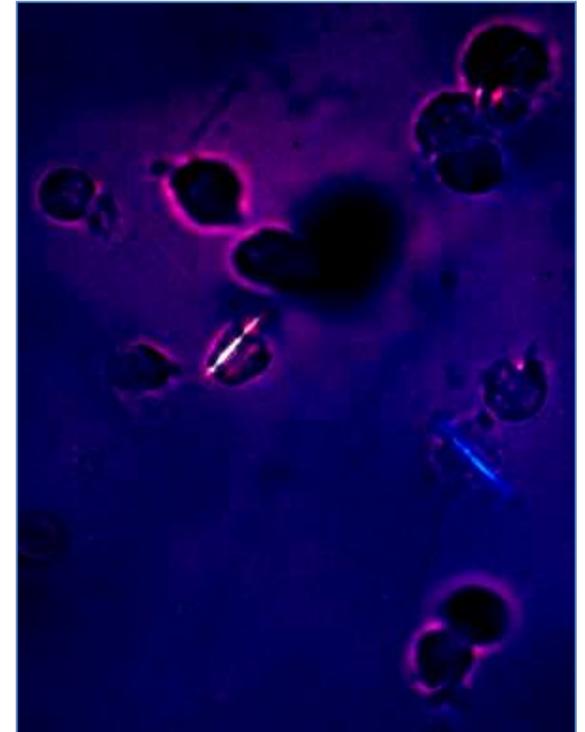
- Due au dépôt de cristaux d'urate de sodium dans les articulations
- Résultant d'une hyperuricémie chronique
- Parfois négligée, car considérée comme peu grave et liée aux excès alimentaires (donc méritée!)

La goutte est l'arthrite la plus fréquente chez l'homme

Sa fréquence augmente

Les goutteux ont une mortalité cardiovasculaire élevée

La goutte est une maladie curable

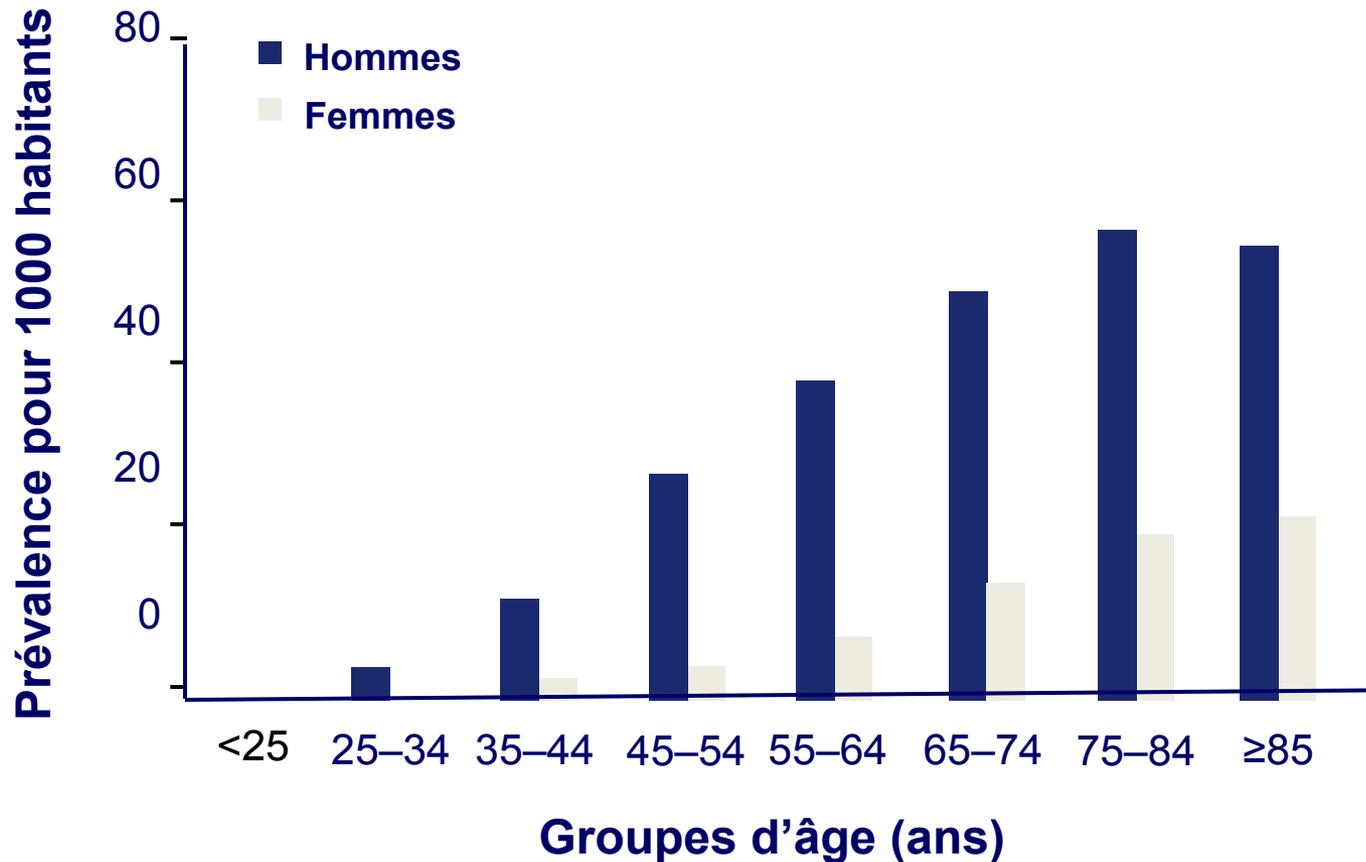


EPIDEMIOLOGIE

- 1 à 2 % des adultes des pays industrialisés sont touchés ¹⁻³
 - Prévalence de 1,4% en médecine générale au Royaume-Uni ²
 - En comparaison, la prévalence de la Polyarthrite Rhumatoïde est de 0.5 à 1 % ⁴
- L'arthrite la plus commune chez l'homme
- **En France, on estime le nombre de goutteux entre 600 000 et 800 000.**

ÉPIDÉMIOLOGIE

- ✓ Augmentation de la prévalence avec l'âge : plus de 7% des hommes et près de 3% des femmes de plus de 75 ans (UK)



La prise en charge en ville

- 50 patients:
uricémie : 460 μ mol/l
traitement crise: colchicine 33, AINS 22,
antalgiques 18
observance 63%
- Information par MT: 29%
- 22% des généralistes ne connaissent pas l'
uricémie cible

Deux temps thérapeutiques

- Le traitement de l'accès aigue
- Les mesures thérapeutiques pour corriger l'hyperuricémie

Cas clinique 1

- Mme S. 59 ans consulte pour une douleur de la cheville droite apparue brutalement la nuit
la veille elle a fait une randonnée inhabituelle
La douleur est très forte et permanente.

- ATCD:

Ménopausée sans THS

80kg pour 162cm

HTA traitée par : Amlor 10mg et depuis 1an Corenitec 1/J

Pas d'ATCD articulaire

- examen:
la cheville est chaude, gonflée, impotente
pas d'adénopathie
température 37°9
Le reste de l'examen est normal

- **Quelles hypothèses ?**

Cas clinique 1

- Fracture de fatigue
 - Arthrite septique
 - Crise de Goutte
-
- **Que faites vous?**

Cas clinique 1

- Examens:
NFS, CRP, uricémie, créatininémie
- Traitement:
repos mise, en décharge, hydratation per os
Colchicine:
schéma classique (3,22,1)
faible dose
- Revoir dans 3 jours

TRAITEMENT DES CRISES AIGUËS : COLCHICINE

- ✓ Posologie maximale limitée à 3 mg/j
- ✓ Beaucoup plus active quand donnée tôt
- ✓ Ne diminue pas l'uricémie
- ✓ Intolérances digestives, cutanées, sanguines, neuromusculaires, favorisées par :
 - Insuffisance rénale ou hépatique
 - Interactions médicamenteuses:
 - Macrolides et pyostacine (contre-indication)
 - Ciclosporine
 - Statines (Attention : risque de rhabdomyolyse)
 - Jus de pamplemousse (24h)
- ✓ Potentialise les AVK
- ✓ Une petite dose peut suffire (EULAR)



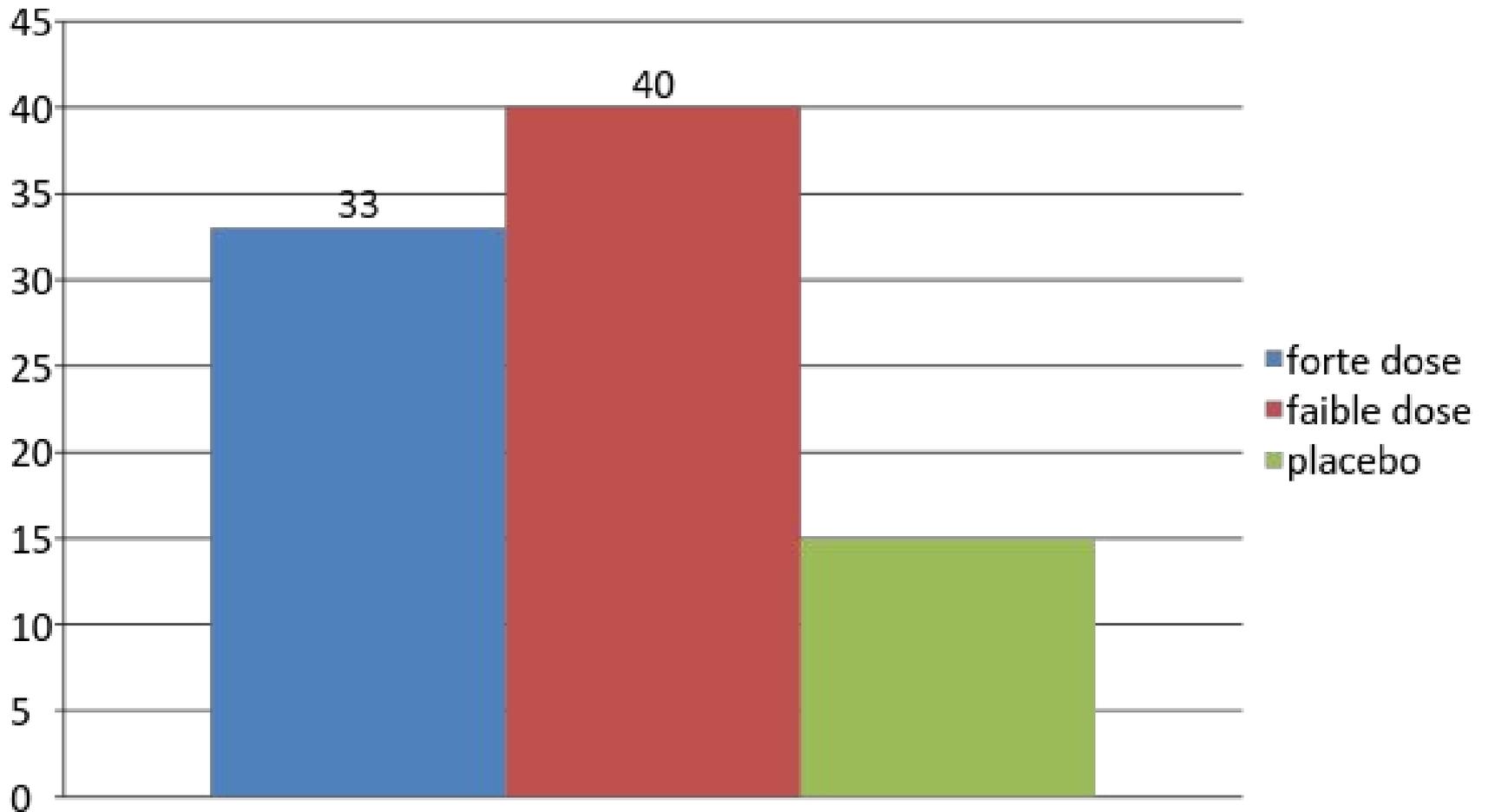
Traitement de la crise de goutte, faible dose

- 1mg puis 0,5mg 1h plus tard
puis après 12h jusqu'à 0,5mg x 3 fois/j jusqu'à
cessation des signes
- Traiter très tôt (éducation des patients;
colchicine dans la poche)

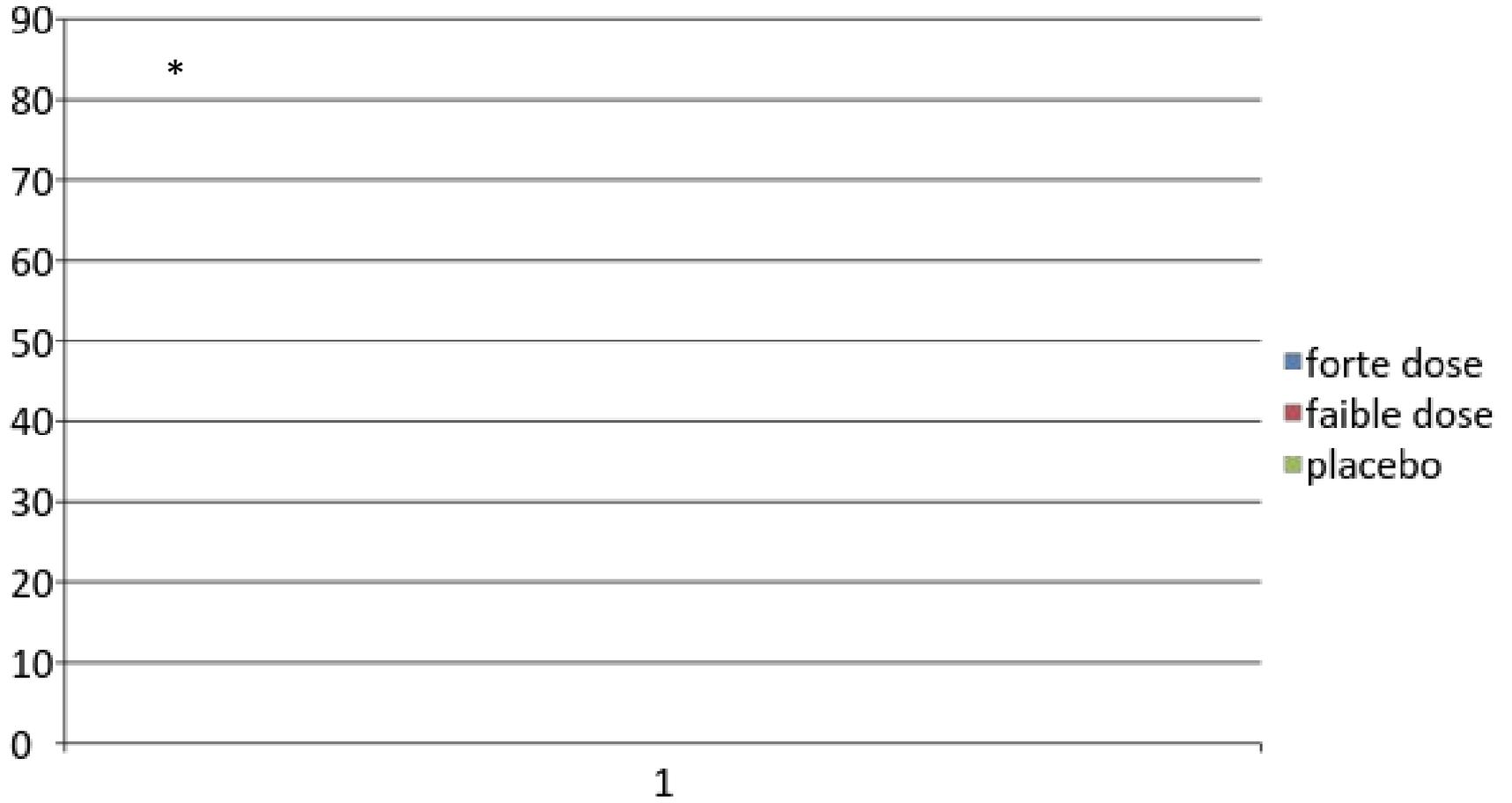
High Versus Low Dosing of Oral Colchicine for Early Acute Gout Flare

- 180 patients
- Comparaison entre 2 doses données tôt < 12h:
1,8mg/j (1,2 + 0,6mg 1h après)
4,8mg/j (1,2 + 0,6mg x6)
- Aussi efficace
- Mieux tolérée (idem placebo)

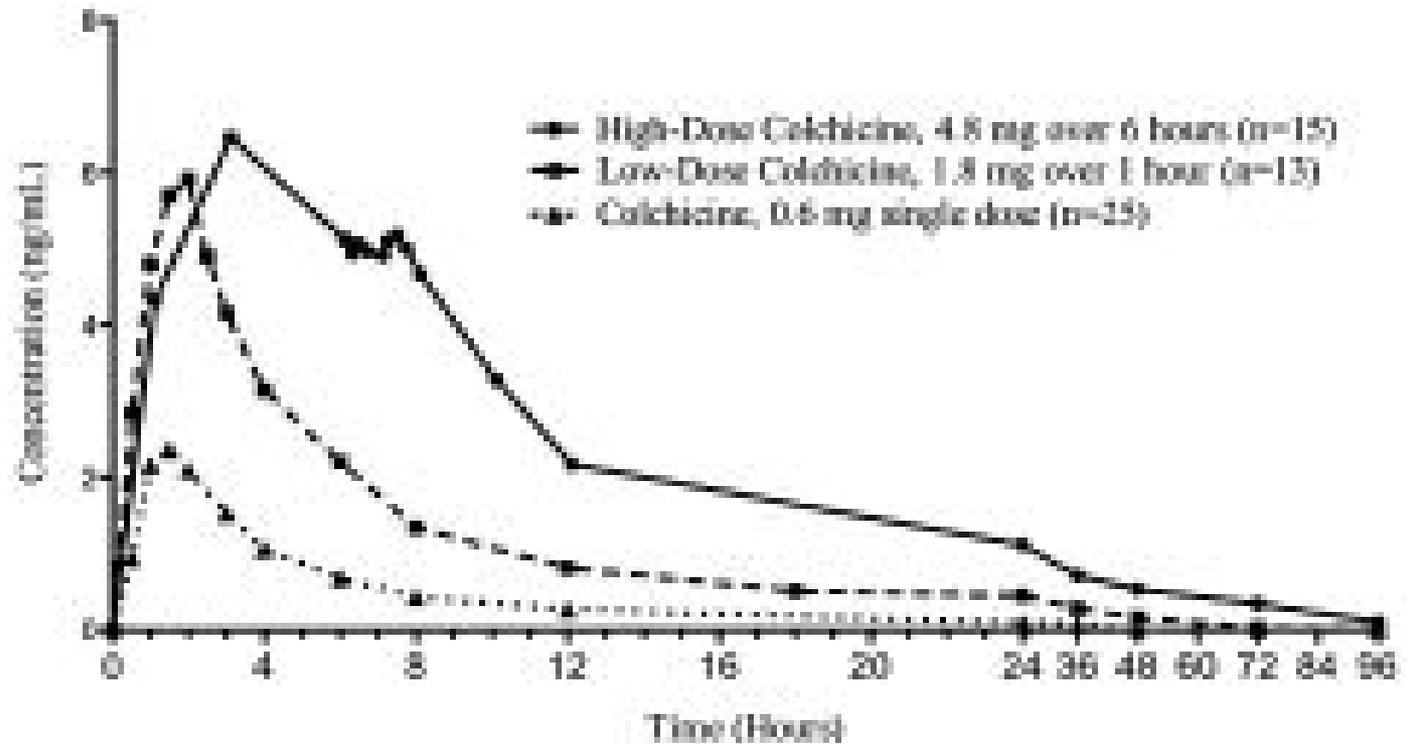
Pourcentages de répondeurs



Effets indésirables



High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study



Pharmacokinetic properties of low-dose, high-dose, and single-dose colchicine in healthy normal volunteers. Peak blood concentrations were similar in the low- and high-dose colchicine groups, while total colchicine exposure (area under the curve from zero to infinity) was proportional to the total colchicine dose received. Values are the mean.

Cas clinique: J3

- Très nette amélioration des signes cliniques et généraux en 24h.
- Résultats biologiques:
CRP : 150
NFS: GB 15000, Hb 12g
créatine 60ml/mn
Uricémie: 445 $\mu\text{mol/l}$ (73mg/l)

quel diagnostic?

Arguments du diagnostic

- La présentation clinique
- Les antécédents
- La réponse franche et rapide à la Colchicine
- Le syndrome inflammatoire
VS, CRP, Hyperleucocytose
- La mise en évidence de microcristaux
liquide articulaire
- Échographie articulaire
- L'hyperuricémie
mais elle peut être transitoirement normale

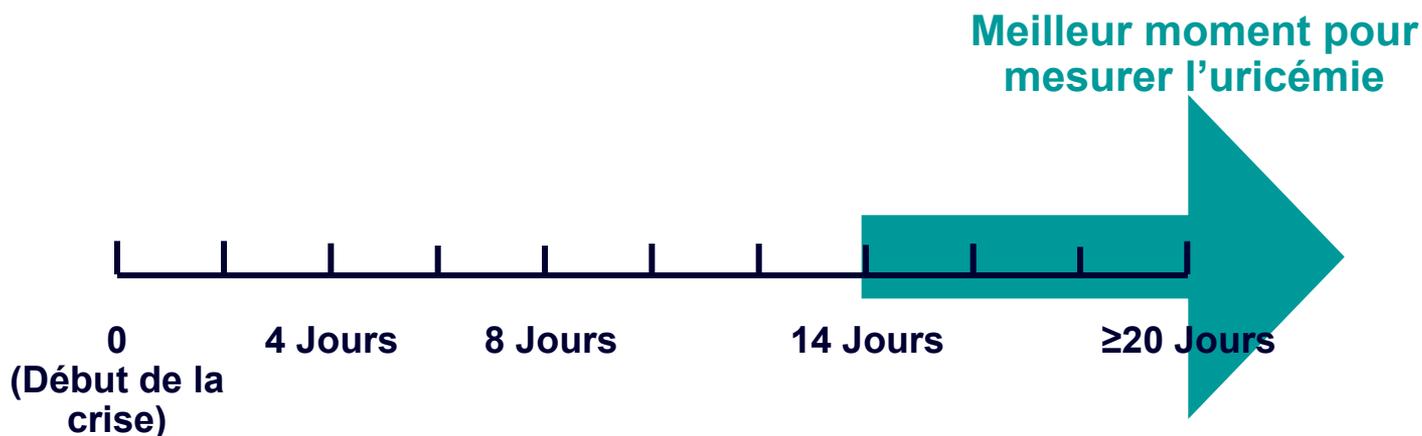
AUTRES ÉLÉMENTS DIAGNOSTIQUES

- Un diagnostic peut être posé en l'absence de ponction du liquide synovial si le patient a :
 - Un tableau typique de Podagre
 - Un terrain goutteux (homme mûr, avec un syndrome métabolique)
 - Des antécédents de crises de Goutte et d'hyperuricémie
- Autres arguments en faveur d'une goutte :
 - Dosage d'uricémie 2 à 3 semaines après la crise (sensibilité imparfaite, spécificité mauvaise)
 - Examen physique (Tophus)
 - Sensibilité à la colchicine (amélioration en 24h)
 - Radiographie/échographie de l'articulation atteinte



PLACE DE L'URICÉMIE DANS LE DIAGNOSTIC

- ✓ Uricémie : ni sensible, ni spécifique
 - L'hyperuricémie est fréquente et non spécifique : coexistence possible avec une autre cause de douleur articulaire (10 % seulement des hyperuricémiques sont goutteux).
 - Lors d'une crise de Goutte, l'uricémie peut être proche de la normale dans 50% des cas¹
- ✓ Le meilleur moment pour doser l'uricémie est à distance des crises



Cas clinique 1: J 30

- Colchicine 1mg/j
- Biologie:
CRP: 6; NFS: normale
créatinine: 70ml/mn
uricémie: 505 μ mol

Quelles prescriptions?

LA GOUTTE CHEZ LA FEMME

La Goutte est rare chez la femme avant la ménopause

- ✓ L'uricémie augmente à la ménopause
 - Ménopause naturelle : + 3,4 mg/l (IC 90% 1,9-4,9)
 - Ménopause chirurgicale : +3,6 mg/l (IC 90% 1,4-5,7)
- ✓ Le THS fait baisser l'uricémie
 - De 2,4 mg/l (IC 90% 1,1-3,6) par rapport aux femmes ménopausées¹
- ✓ Les oestrogènes sont uricosuriques²
**La goutte est plus fréquente chez l'homme :
Ratio H/F de 4/1 à 9/1³**

Cas clinique 1

- Remplacement diurétique thiazidique par losartan
- Règle de régime
- Hypouricémiants?

TRAITEMENT DE FOND DE LA GOUTTE : UN NOUVEL OBJECTIF THERAPEUTIQUE



- ✓ Cible : maintenir l'uricémie en dessous du seuil de 360 $\mu\text{mol/l}$ (60mg/l) (EULAR)

- ✓ Permet la dissolution des dépôts uratiques et la guérison de la goutte

- ✓ Moyens :
 - Régime
 - Arrêt des médicaments hyperuricémiants (diurétiques, ciclosporine, tacrolimus)
 - Médicaments hypo-uricémiants

GOUTTE MÉDICAMENTEUSE : DIURÉTIQUES

- ✓ Les diurétiques inhibent l'excrétion urinaire d'acide urique
- ✓ La goutte des diurétiques touche surtout la femme âgée, hypertendue traitée au long cours
- ✓ Peut être banale ou se traduire par des tophus et arthropathies uratiques des doigts
- ✓ Traitement :
 - HTA : Arrêt des diurétiques et initiation d'un autre traitement hypotenseur (losartan)
 - Arrêt des diurétiques généralement impossible en cas d'insuffisance cardiaque congestive

MODIFICATIONS DU STYLE DE VIE

✓ Diététique

- Interdire :
 - **Bière, sodas sucrés, alcools forts**
- Limiter
 - Viande, poissons, crustacés, abats
- Encourager
 - Laitages maigres, (café et vitamine C)
- Perte de poids **progressive** si obèse
- Les patients avec urolithiase doivent boire plus de **2l d'eau** par jour et maintenir leur pH urinaire **au dessus de 6**

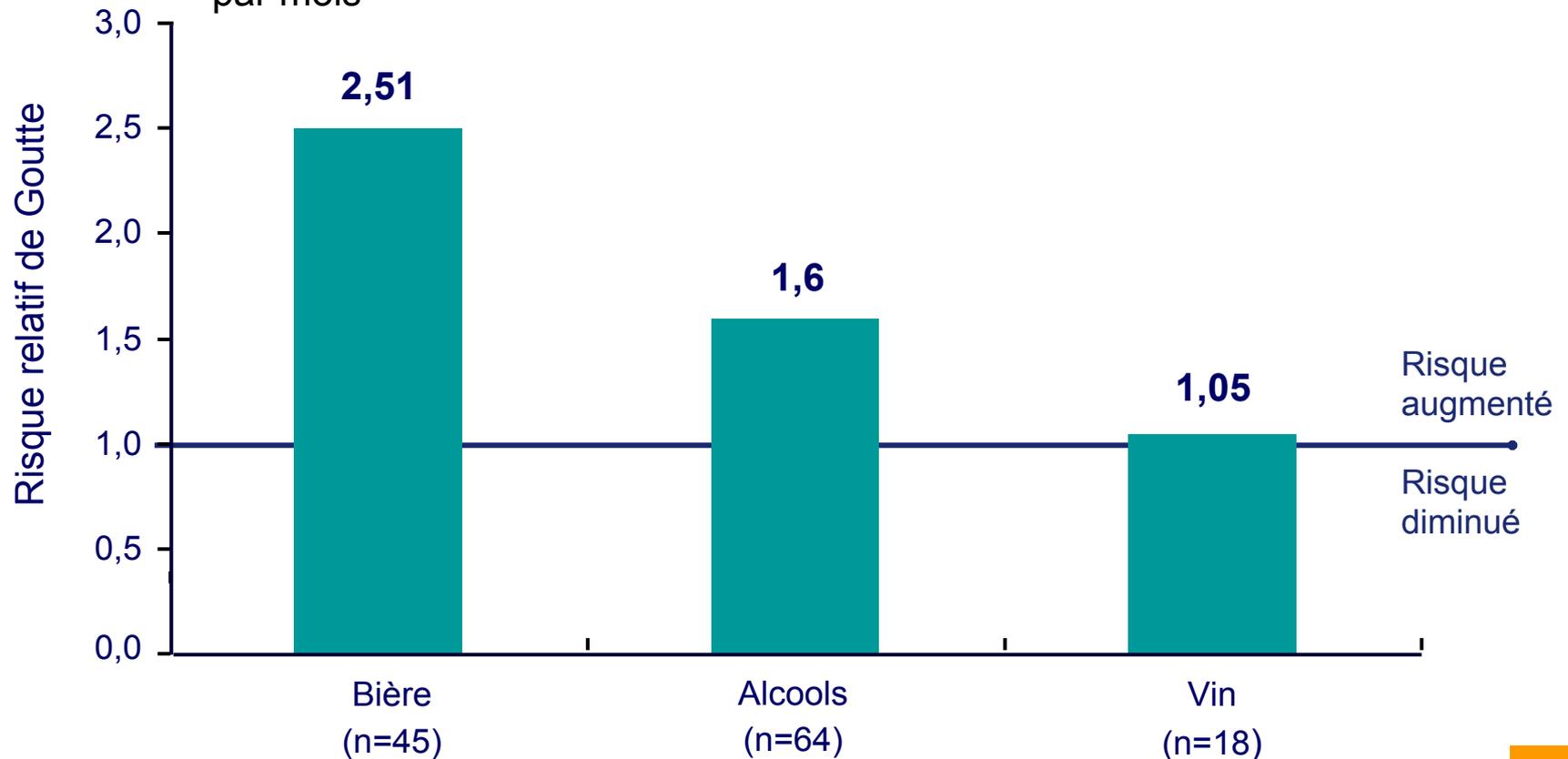
✓ Exercice physique

Les modifications de style de vie n'ont qu'un faible impact sur l'uricémie (**baisse d'environ 10 mg**) c'est pourquoi un traitement médicamenteux est habituellement nécessaire dans la goutte sévère.

ALIMENTATION ET GOUTTE

✓ Facteurs de risque de Goutte modifiables : l'ingestion d'alcool

- Risque relatif de goutte entre des hommes consommant 2 boissons alcoolisées ou plus par jour comparé à ceux consommant moins d'une fois par mois



ALIMENTATION ET GOUTTE

✓ Consommation de Sodas et Goutte

RR de goutte chez les hommes en fonction de la consommation de soda

	5-6/sem	1/jour	≥ 2/ jour
Sodas sucrés P = 0,002	1,24 (1 - 1,28)	1,45 (1,02-2,08)	1,85 (1,08-3,16)
Diet sodas P = ns	1,09 (0,86-1,38)	1,07 (0,83-1,38)	1,12 (0,82-1,52)

HYPO-URICEMIANTS : QUELS PATIENTS ?

Après une 1ère crise

Après une seconde crise dans l'année

Et/ou

Insuffisance rénale ou lithiase

Et/ou

Tophus ou arthropathie uratique

Une décision personnalisée en fonction :

- ✓ Des caractéristiques du patient
 - Comorbidités
 - Complications
 - Fonction rénale
 - Age
- ✓ La balance bénéfique/risque
 - Bénéfice de la prévention d'autres crises
 - Risque associé au traitement
- ✓ Les souhaits du patient

Débuter le traitement hypo-uricémiant

MÉDICAMENTS HYPO-URICÉMIANTS

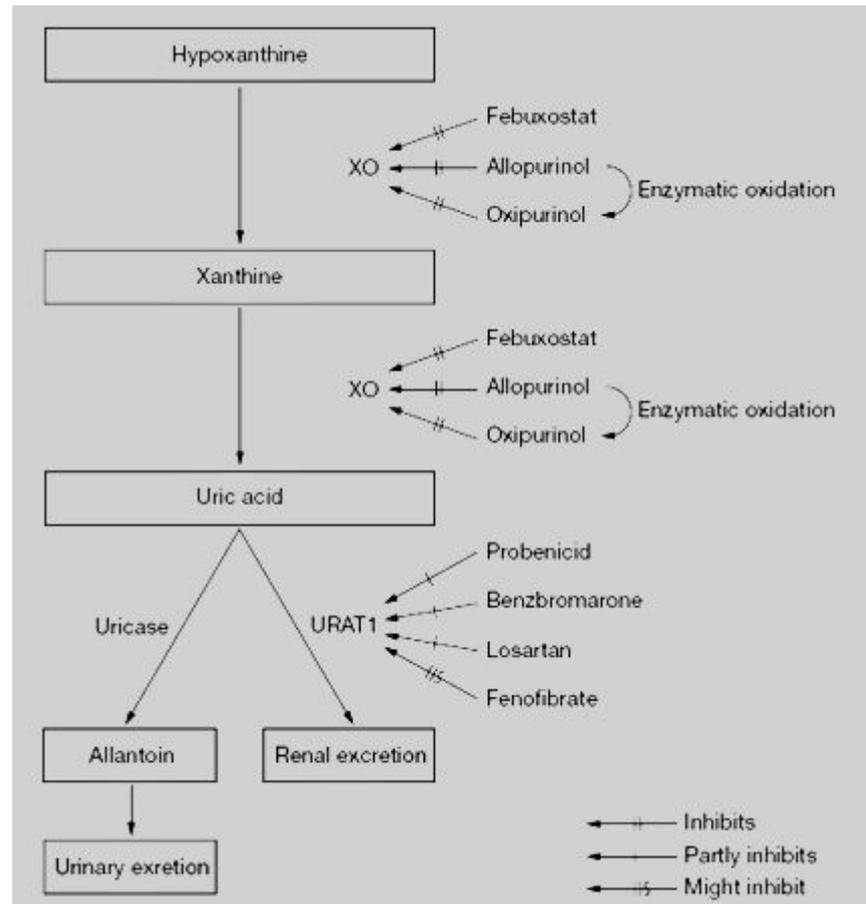
✓ Inhibiteurs de synthèse

- Allopurinol
- Febuxostat

✓ Uricosuriques

- Probenécide
- Sulfinpyrazone
- Benziodarone
- Benzbromarone
- Fénofibrate
- Losartan
- *lesinurad*

✓ Urate oxydase



Cas clinique 1

- Allopurinol
quelle posologie?

TRAITEMENT DE FOND HYPO-URICÉMIANT : INITIATION

- Ne pas débuter le traitement pendant une crise mais **2 à 4 semaines après sédation.**
- Commencer l'hypo-uricémiant à **faible dose** et augmenter progressivement jusqu'à obtenir **l'uricémie cible (360 μmol ou 60 mg/l)**
- Prévenir les crises induites par le traitement pendant les 6 premiers mois
 - Faible dose de colchicine (0,5-1 mg/j selon fonction rénale)
 - Faible dose d'AINS ou de Coxib
 - Commencer à la dose la plus faible d'hypo-uricémiant
- Ne pas arrêter l'hypo-uricémiant en cas de crise
- Traiter la crise par colchicine ou AINS précocément

ALLOPURINOL

- ✓ Inhibiteur de la xanthine oxydase
- ✓ Utilisable quelle que soit l'uricémie et/ou l'uricurie
- ✓ Efficacité dose-dépendante
- ✓ **Posologie initiale : 100mg/j**, augmentée toutes les 2/3 semaines jusqu'à atteindre l'uricémie cible (< 60mg/l ou 360 µmol/l)
- ✓ Est perçu comme capable de contrôler la grande majorité des gouttes lorsque les patients le prennent
- ✓ Echecs de l'allopurinol :
 - Non **compliance**
 - Insuffisance rénale et réduction des doses
 - Interactions médicamenteuses : association à azathioprine ou mercaptopurine contre-indiquée
 - Intolérance/DRESS
 - Limitation à 300mg dans les gouttes sévères

ALLOPURINOL

- Posologies d'allopurinol recommandées en fonction de la clairance à la créatinine

Clairance à la créatinine	Posologie d'Allopurinol
80 à 100 ml/mn	300 mg/j
40 à 80 ml/mn	200 mg/j
20 à 40 ml/mn	100 mg/j
< 20 ml/mn	100 mg 1jour/2



ALLOPURINOL- TOLERANCE

✓ Effets indésirables de l'allopurinol

Peau et Muqueuse	Eruption maculopapuleuse Dermatose bulleuse (syndrome de Lyell ^(a))
Tube digestif et foie	Nausées, vomissements Diarrhée (stéatorrhée), Hépatite ^(a)
Système nerveux	Céphalées Neuropathies périphériques ^(b)
Rein	Nécrose tubulaire aiguë ^(a)
Cellules sanguines	Eosinophilie, leucopénie thrombopénie, agranulocytose

^(a) Complication mortelle décrite ; ^(b) Administration prolongée

ALLOPURINOL-TOLERANCE : ALLERGIE

- ✓ Pas si rare (1-3%)
- ✓ Éruption « banale », simple rash, avec prurit
 - Eruption **jamais banale** – signe capital – parfois oubliée...
- ✓ NE JAMAIS RÉINTRODUIRE l'allopurinol
 - En avertir le patient (allopurinol-générique versus Zyloric®)
- ✓ Relais par :
 - Un uricosurique : probénécide puis benzbromarone
 - Un autre inhibiteur de la xanthine oxydase (Febuxostat)

Alternative à la Colchicine

- En cas d'intolérance à la colchicine mais avec une fonction rénale normale: AINS
- En cas d'insuffisance rénale:
Corticoïdes (autres effets secondaires)
infiltrations
anti IL1

TRAITEMENT DES CRISES AIGUËS : GLUCOCORTICOÏDES



- ✓ Accès aigu : > 30 mg de Prednisone sont nécessaires (35 mg de Prednisone \Leftrightarrow 1g de Naproxène)
- ✓ Risques de diabète, d'HTA, de rebond et de cortisonodépendance
- ✓ Seule indication : si les AINS et la colchicine ne sont pas utilisables (insuffisance rénale, sujet âgé....)
- ✓ Intérêt des injections cortisoniques locales (recommandations EULAR)

Alternative à l'Allopurinol

- En cas d'échec ou en cas d'insuffisance rénale jusqu'à 30ml/mn:
Febuxostat (Adenuric) 80mg/j ou si insuffisant augmenter à 120mg/j.

ÉDUCATION DU PATIENT



- ✓ Améliore l'observance et l'efficacité du traitement

- ✓ Nature de l'information
 - Explications sur la maladie, sa relation avec l'hyperuricémie, sa nature curable
 - Distinction entre traitement des crises aiguës et traitement hypo-uricémiant
 - Hygiène de vie et « régime » (calories, bière, alcools, sodas), corrections des erreurs diététiques
 - Uricémie cible < 60 mg/l (360 μ mol/l)
 - La dissolution des tophus induit des crises aiguës, qui ne doivent pas faire arrêter le traitement hypo-uricémiant
 - Traitement à vie (maladie chronique)

SUIVI À LONG TERME



- ✓ Surveillance régulière de l'uricémie ($< 360\mu\text{mol/l}$), du poids, de la PA, de la créatininémie (tous les 6 mois)
- ✓ Les traitements de la crise de goutte ne sont que des traitements symptomatiques
- ✓ La réduction de l'uricémie en dessous de $< 60\text{ mg/l}$ ($< 360\mu\text{mol/l}$) par les traitements hypo-uricémiants permet de guérir la goutte
- ✓ L'obtention d'une uricémie plus basse dans les gouttes tophacées permet une réduction plus rapide des tophus

CONCLUSIONS

- ✓ La goutte est une maladie fréquente, potentiellement grave mais curable !
 - ✓ La crise doit être traitée très tôt et préférentiellement par la colchicine à faible dose,
 - ✓ En cas d'intolérance ou de CI à la colchicine on peut recourir aux AINS, ou aux corticoïdes per os ou en infiltrations.
 - ✓ Le traitement médicamenteux de l'hyper uricémie n'est pas systématique
 - ✓ La prise en charge de la goutte est parfois négligée et peut être améliorée en maintenant systématiquement un taux d'uricémie sous 60mg/l (360 μ mol/l) par :
 - Des mesures hygiéno-diététiques adaptées
 - Attention aux diurétiques
 - Un traitement hypo-uricémiant au long cours
- Une prophylaxie de 6 mois est nécessaire à l'instauration d'un traitement hypo-uricémiant par de la colchicine ou un AINS faiblement dosés
- ✓ L'éducation du patient est essentielle pour favoriser l'observance
 - ✓ Le traitement est à vie.