

Goutte

Physiopathologie, diagnostic, évolution, traitement

Module 14 - Pathologie de l'appareil locomoteur - rhumatologie DCEM3

Internat n° 300 - Mise à jour 2011

- La goutte est définie par des fluxions articulaires et des dépôts d'acide urique dans les tissus.
- La goutte est la conséquence d'une hyperuricémie prolongée (prévalence de 5 à 20% de la population), mais l'hyperuricémie ne s'accompagne que rarement de goutte.
- La prévalence de la goutte est élevée, évaluée à 1,4% de la population en Grande Bretagne et en Allemagne, atteignant 7% chez les hommes de plus de 65 ans. Chez la femme âgée de plus de 85 ans, elle serait de l'ordre de 3%. L'augmentation de prévalence dans les années 90 résulte, d'une part du vieillissement de la population, d'autre part des changements d'habitudes alimentaires et principalement de la consommation élevée de sodas riches en fructose, facteurs d'hyperuricémie chronique.

ÉTIOLOGIE

A. Gouttes primitives

C'est le cas de plus de 95 p. 100 des hyperuricémies et des gouttes.

1. Mécanisme

Il s'agit :

- soit d'une hyperpurinosynthèse hépatique de novo isolée;
- soit d'une hypoexcrétion rénale isolée (ces mécanismes sont isolés dans environ 30 p. 100 des cas)
- soit de l'association des deux mécanismes précédents (environ 70 p. 100).
- Ainsi plus de 90% des gouttes primitives résultent d'un trouble de l'excrétion tubulaire rénale de l'acide urique

2. Causes

On invoque :

- un facteur génétique: 1 goutteux sur 3 a un parent goutteux; on trouve 25 à 30 p. 100 d'hyperuricémiques dans les familles de goutteux. Plusieurs gènes codant pour des transporteurs tubulaires d'acide urique sont impliqués dans l'hyperuricémie et donc dans la goutte primitive : URAT1 (gène SLC22A12) et GLUT9 (gène SLC2A9) sont les mieux caractérisés.
- un facteur alimentaire, plus accessoire: il existe une corrélation entre poids corporel et uricémie; le régime antigoutteux fait baisser l'uricémie de 10 mg/l.

B. Gouttes enzymopathiques

Elles sont exceptionnelles (figure 2)

1. Encéphalopathie hyperuricémique de Lesch Nyhan

Elle résulte d'un déficit complet en HGPRT (HGPRT = hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transférase). Elle associe, dès la petite enfance, une encéphalopathie avec automutilation, une goutte sévère, une lithiase urique. Elle ne touche que les garçons (gène localisé sur le chromosome X en q26-q27).

2. Déficit incomplet en HGPRT

Il ne touche que les garçons. Il n'y a pas d'arriération mentale. Le début est précoce, avant 25 ans, par une goutte sévère, une uricémie supérieure à 100 mg/l et une uricurie supérieure à 1 000 mg/24 h déterminant des lithiases uratiques.

3. Activité accrue en PRPP (phosphoribosyl~pyrophosphate synthétase)

Elle est également rare et touche essentiellement les garçons donnant une goutte précoce avec lithiases uriques.

C. Néphropathies hyperuricémiantes familiales

- Il s'agit d'affections autosomiques dominantes touchant les deux sexes, hétérogènes du point de vue génétique
- Dans certaines familles la mutation porte sur l'« hepatic nuclear factor »
- Dans d'autres familles il s'agit de mutations diverses du gène de l'uromoduline ou protéine de Tamm-Horsfall exprimée dans la partie ascendante de l'anse de Henlé.

D. Hyperuricémies secondaires

Elles sont responsables de 2 à 5 p. 100 des gouttes. Les deux causes les plus fréquentes sont l'insuffisance rénale chronique et les diurétiques. Les autres causes sont beaucoup plus rares.

1. Insuffisance rénale chronique

- Deux néphropathies sont particulièrement hyperuricémiantes: la polykystose rénale et la néphropathie saturnine (diagnostiquée grâce à la plomburie provoquée).
- L'insuffisance rénale peut être cause ou conséquence de l'hyperuricémie.

2. Diurétiques

Les diurétiques suivants sont responsables de la grande majorité des hyperuricémies secondaires: thiazidiques, furosémide, acide éthacrynique.

3. Autres étiologies

- Hémopathies:
 - syndromes myéloprolifératifs: polyglobulie, splénomégalie myéloïde, LMC (leucémie myéloïde chronique);
 - traitements cytolytiques des leucoses aiguës et des lymphomes.

On prévient cette hyperuricémie par une diurèse abondante alcaline et l'Uricozyme® et le Krystexxa® (pegloticase) pour éviter l'anurie par néphrite uratique.

- Psoriasis étendu.
- Glycogénose hépatique par déficit en G-6-phosphatase.
- HTA en l'absence d'insuffisance rénale ou de diurétiques, en particulier toxémie gravidique.
- Myxœdème.
- Hyperparathyroïdie.
- Mongolisme.
- Effort musculaire.
- Jeûne.
- Ivresse aiguë.
- Médicaments (autres que les diurétiques et les cytolytiques):
 - pyrazinamide (antituberculeux): Pylène®
 - aspirine (moins de 2 g/24 h);
 - éthambutol (Myambutol®)
 - ciclosporine (Neoral®)
- consommation excessive de soda (riche en fructose dont le métabolisme nécessite la transformation d'ATP en ADP, à l'origine d'une synthèse hépatique accrue d'acide urique)

PHYSIOPATHOLOGIE

A. Physiopathologie de l'hyperuricémie

1. Acide urique sérique

L'urate de sodium est sous forme libre dans le plasma. Une faible partie est liée à l'albumine et à une alphasglobuline.

a. Dosage

Le dosage habituel fait appel à la réduction du réactif phosphotungstique par l'urate, donnant une coloration bleue dont l'intensité est proportionnelle au taux plasmatique de l'urate de sodium. La présence d'autres composés réducteurs, notamment en cas d'insuffisance rénale chronique, fausse le dosage. Seul le dosage à l'uricase est réellement spécifique.

b. Définition de l'hyperuricémie

- L'hyperuricémie a une définition fonctionnelle: c'est la concentration sérique au-dessus de laquelle existe un risque de goutte: cette limite est de 70 mg/l, soit 416,5 µmol/l chez l'homme et chez la femme.
- La définition épidémiologique est un peu différente: c'est le taux moyen de l'uricémie mesurée dans une grande population plus 2 écarts types = M + 2 DS. Ainsi l'uricémie normale chez les Blancs occidentaux est:
 - chez l'homme: 50 à 60 ± 10 mg/l (297,5 à 357 + 59,5 µmol/l)
 - chez la femme: 40 à 45 ± 10 mg/l (238 à 257,7 + 59,5 µmol/l).
- Physiologiquement, l'uricémie s'élève à la puberté chez le garçon puis elle ne change plus.

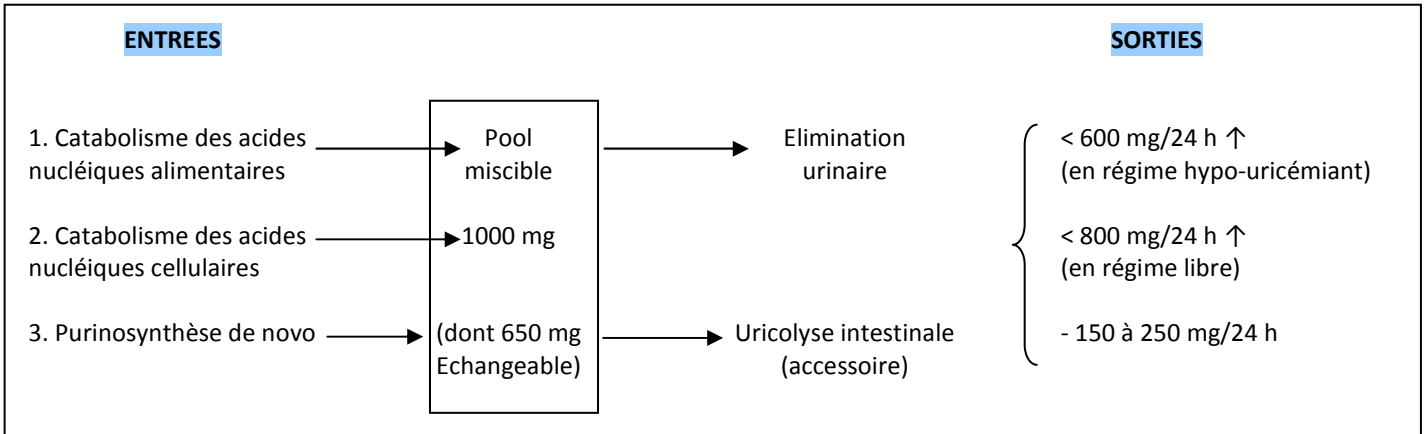
2. Crise de goutte et hyperuricémie

- Le risque de goutte est fonction de l'uricémie:
 - 20 à 30 p. 100 des Blancs occidentaux ont une uricémie entre 60 et 70 mg/l;
 - 5 à 15 p. 100 ont une uricémie supérieure à 70 mg/l, mais tous ne font pas la goutte;
 - au-dessus de 70 mg/l, le risque de goutte augmente avec l'uricémie et surtout avec la durée de l'hyperuricémie.

- Ainsi la prévalence chez l'homme occidental européen est de 1,4 p. 100: très faible avant 30 ans, elle est de 7 p. 100 après 65 ans.
- Chez la femme la fréquence de la goutte est 10 fois inférieure à celle de l'homme. Elle survient après la ménopause, favorisée par la prise de diurétiques. Elle est de 3% après 85 ans

3. Mouvements de l'acide urique

Ils sont résumés dans la *figure 1 : mouvements de l'acide urique*



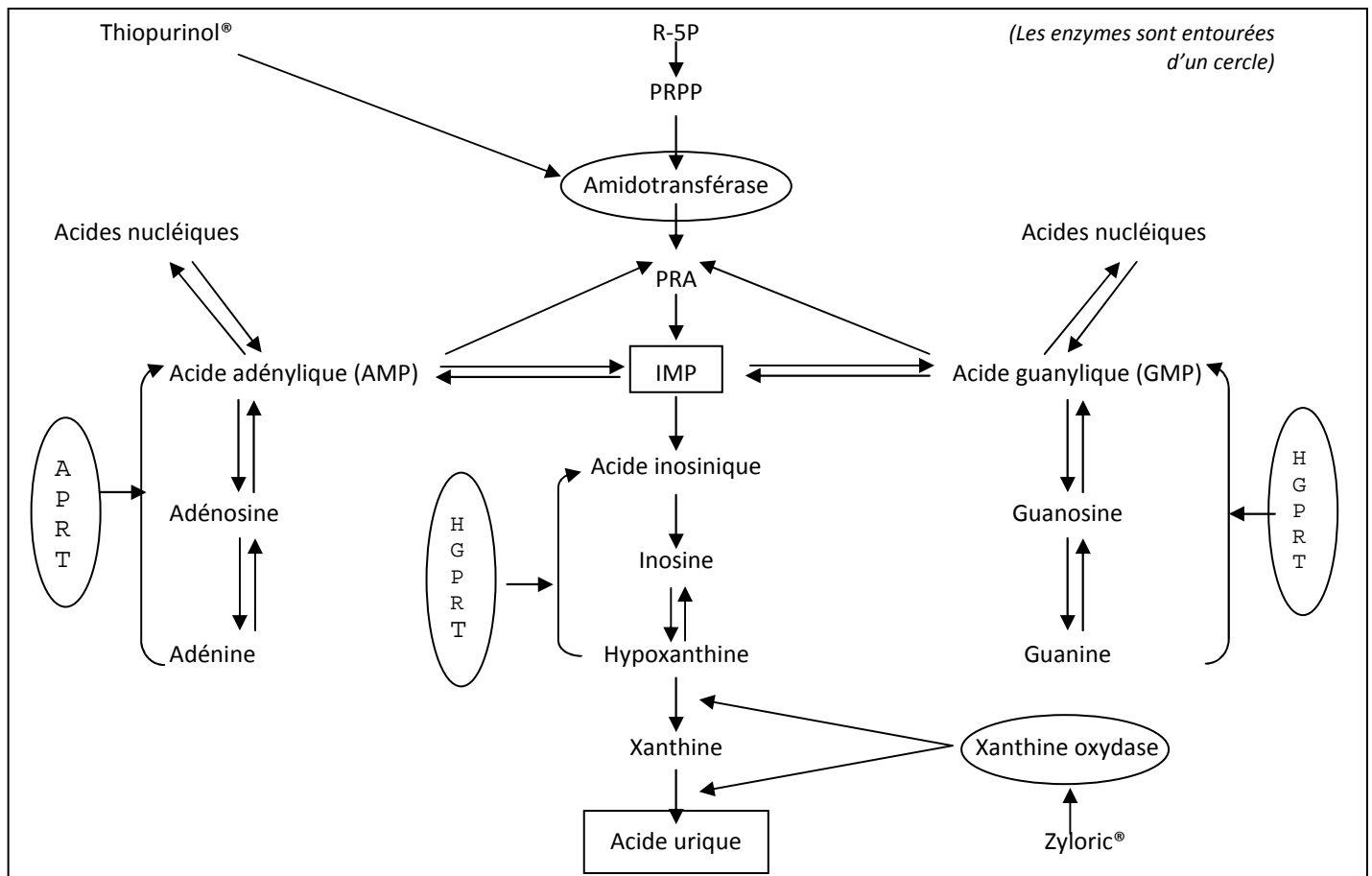
a. Sources d'entrée

Il existe trois sources d'entrée d'acide urique dans le pool miscible.

b. Modifications observées dans la goutte primitive

- Le pool miscible est très augmenté
- La purinosynthèse de novo est accélérée : le mécanisme est isolé dans 30 p. cent des cas (figure 2)
- L'élimination urinaire est habituellement diminuée: ce mécanisme peut être isolé rarement. Elle est associée à une purinosynthèse de novo accélérée dans 70 p. 100 des cas.

Figure 2 : Schéma du métabolisme des purines

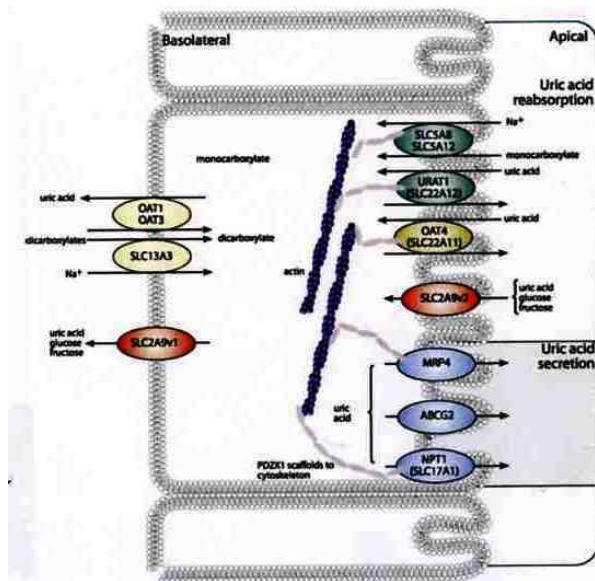


c. Sorties de l'acide urique

Il existe deux voies de sortie de l'acide urique.

- Elimination rénale de l'acide urique:
 - la clairance de l'acide urique est de 5 à 15 ml/min;
 - tout l'acide urique libre est filtré par le glomérule: ainsi l'insuffisance rénale chronique entraîne-t-elle une hyperuricémie;
 - l'acide urique filtré est réabsorbé par le tube contourné proximal (TCP);
 - l'acide urique est sécrété par le TCP, sécrétion bloquée par le pyrazinamide;
 - il existe une réabsorption post-sécrétoire par le TCP ou plus loin. La réabsorption et la sécrétion d'acide urique par les cellules tubulaires rénales se fait par l'intermédiaire de transporteurs situés au pôle apical (bordure en brosse) ou basal de la cellule tubulaire proximale. Il s'agit habituellement d'échanger une molécule d'acide urique contre divers anions anorganiques et organiques ou des hexoses (figure 3).

Figure 3 : le transportosome de l'acide urique (Merriman TR, Joint Bone Spine 2011 ; 78 : 35-40)



Connaissance actuelle du transport de l'acide urique dans le tubule proximal rénal. Les monocarboxylates s'accumulent dans la cellule tubulaire jusqu'aux transporteurs sodium-dépendant SLC5A8 and SLC5A12 et les dicarboxylates au niveau du SLC13A3. L'acide urique entre dans la cellule en échange d'un monocarboxylate par l'URAT1 apical et le dicarboxylate par l'OAT4. Le SLC29v2 apical joue un rôle significatif dans la réabsorption de l'acide urique, l'acide urique réabsorbé quittant la cellule par le SLC2A9v1 basolatéral. Pour l'efflux d'acide urique hors du tubule, le MRP4 et un transporteur organique d'anions voltage-dépendant (vOAT1/NPT1) sont candidats. OAT1 et OAT3 sont connus pour transporter l'acide urique, bien que le sens du transport ne soit pas clair. ABCG2 est un transporteur uni-directionnel exprimé au niveau de la membrane apicale. PDZK1 est une protéine impliquée dans un transporteur complexe localisé au niveau de la membrane apicale. Des variations génétiques de SLC2A9, ABCG2, URAT1, NPT1, OAT4 et PDZK1 sont associées aux taux d'uricémie et à la goutte. L'interaction de plusieurs de ces variants fait monter le risque relatif d'hyperuricémie de 1,2 à 41 par un effet additif.

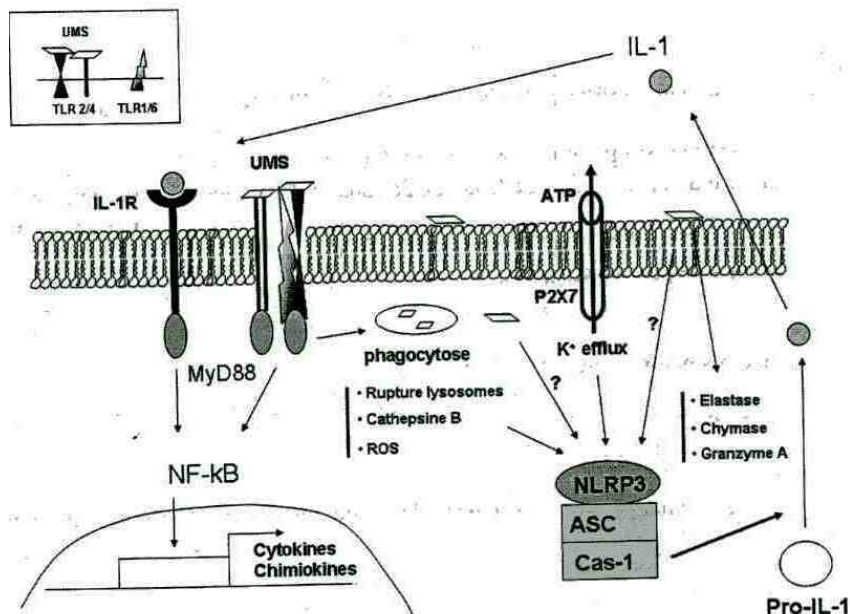
1. URAT1 agit en synergie avec 2 transporteurs apicaux SMCT 1 et 2 qui réabsorbent des anions organiques et du sodium et fournissent à URAT1 un substrat intracellulaire à échanger contre l'urate urinaire. L'ensemble URAT1-SMCT1 et 2 est appelé transportosome de l'acide urique. Les mutations pathogènes du gène de URAT1 n'expliquent qu'une faible partie de la variance de l'uricémie.
 2. GLUT9 (gène SLC2A9) intervient dans la réabsorption tubulaire du fructose et du glucose. C'est un échangeur avec l'acide urique. Il existe deux isoformes : la forme courte sur la membrane apicale du TCP où elle semble réabsorber l'urate et la forme longue sur la membrane basale qui sécrète l'urate dans le sang. Les mutations de SLC2A9 n'expliquent qu'une faible partie de la variance de l'hyperuricémie.
 3. ABCG2 : certains variants mineurs sont associés à hyperuricémie et goutte. Ce gène code pour un membre de « l'ATP binding cassette subfamily G »
 4. OAT4 (gène SCL22A11) localisé sur la membrane apicale des TCP associé avec l'hyperuricémie
 5. NTP1 (gène SCL17A1) autre transporteur apical du TCP associé à l'hyperuricémie. Transporteur de phosphore, dépendant du sodium, c'est aussi un transporteur d'urate qu'il sécrète dans l'urine proximale.
 6. Autres gènes en attente de confirmation : SCL16A9 (code pour le transporteur MCT9). PDZK1 code pour une protéine échafaudage, GCKR (glucokinase – regulatory protein). LLRC16A code pour EARMIC, SNG code pour la secretonine.
- Dans l'urine la solubilité de l'urate de sodium est beaucoup plus grande que celle de l'acide urique:
 - à pH acide (peu différent de 5) on trouve plus de 90 p. 100 d'acide urique et moins de 10 p. 100 d'urate de Na+;
 - à pH alcalin (peu différent de 7) on trouve plus de 90 p. 100 d'urate de Na+.
 On peut diminuer le risque de lithiase urique en alcalinisant les urines.
 - Elimination digestive grâce aux enzymes des bactéries intestinales. Ce mécanisme est accessoire.

B. Physiopathologie de l'accès goutteux

- Les polynucléaires neutrophiles et les monocytes/macrophages sont les acteurs cellulaires principaux de la réaction inflammatoire aiguë microcristalline.
- La réaction inflammatoire articulaire est déclenchée par la présence de cristaux d'urate de sodium dans la cavité articulaire. Les cristaux infiltreront la synoviale. Ils sont libérés dans la cavité synoviale.

- Les cristaux se recouvrent d'IgG.
- Ils activent directement le C3; IgG et C3 provoquent l'opsonisation des cristaux. L'activation de la cascade complémentaire aboutit à la production de C3a et C5a (anaphylatoxines douées de propriétés vasodilatatrices). Par ailleurs le complexe C567 est chimiotactique pour les polynucléaires.
- Enfin les cristaux vont activer le facteur Hageman à l'origine:
 - de la formation de fibrine, chimiotactique;
 - de la production de kinines, algogènes et vasodilatatrices.
- L'opsonisation et la production de facteurs chimiotactiques vont favoriser la phagocytose par les polynucléaires neutrophiles des cristaux d'urate avec pour conséquences:
 - la libération d'enzymes lysosomiales;
 - la production de radicaux libres;
 - la production de prostaglandines et leucotriènes LTB 4 qui augmentent la réaction inflammatoire.
- Diverses cytokines sont produites par les cellules synoviales : TNF α , IL1, IL6, IL8 (chemokine) qui vont attirer les polynucléaires neutrophiles et les "amorcer".
- Les cristaux d'urate sont endocytés par les cellules de l'immunité innée (polynucléaires et monocytes/macrophages) à la suite de l'interaction cristaux/cellules. Cette interaction se fait, soit directement avec les phospholipides de membrane, soit via des récepteurs membranaires comme les TLR 2/4 ou TREM-1. Les cristaux d'urate lient les récepteurs membranaires, soit directement, soit via les protéines/opsonines à leur surface. Les cristaux d'urate activent de nombreuses voies de signalisation intraarticulaires (protéine G, tyrosine-kinases Src, les MAPK (Erk 1 et 2, p. 38 JNK) et semblent devoir activer la caspase 1 via l'inflammasome NLRP3. L'activation de l'inflammasome stimule les voies NF-kB et AP-1 à l'origine de la production des médiateurs inflammatoires et des chimiokines tels que cox2, TNF α , IL1 β , IL-6, IL-8, IL18. L'IL1 β est la cytokine la plus étudiée. La Pro-IL-1, clivée par la caspase 1 libère de l'IL1 β qui, par une boucle d'autoentretien et son récepteur membranaire, va majorer la production de ces cytokines et chimiokines (figure 4).
- La résolution de l'accès goutteux relève de plusieurs mécanismes :
 - La transformation du phénotype monocyte en phénotype macrophage s'accompagne d'une perte des capacités à produire les cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF- α), d'une production accrue de cytokines anti-inflammatoires (TGF β et IL-10). Le TGF β réduit l'activation des cellules endothéliales, limitant le recrutement de polynucléaires et de monocytes dans la synoviale. Il réduit également l'expression de l'IL-1 et du récepteur de l'IL-1.
 - L'apoptose des polynucléaires et leur phagocytose par les macrophages vient limiter la réaction inflammatoire goutteuse.
 - Le revêtement protéique des cristaux d'urate se modifie. L'ApoE et l'albumine remplacent les IgG, rendant les cristaux incapables de déclencher la réponse inflammatoire.

Figure 4 : Mécanismes de maturation de l'interleukine-1 β , rôle de l'inflammasome (H-K Ea Réflexions rhumatologiques 2010 ; n° 132 ; 14 : 7-10)



DIAGNOSTIC

A Diagnostic positif

1. Type de description: monoarthrite aiguë du gros orteil de l'homme de 45-50 ans (podagre : « pris au pied dans un piège »)

Il s'agit habituellement d'un sujet pléthorique, bon vivant, gros buveur, bon mangeur.

a. Début

L'accès goutteux débute brusquement, souvent la nuit. Il touche électivement la métatarsophalangienne (MTP) du gros orteil (figure 5).

Figure 5 : Crise de goutte aiguë du gros orteil (métatarso-phalangienne)



b. Prodromes

La crise de goutte est précédée de prodromes vagues mais souvent identiques chez un même malade, permettant de prévoir (et de prévenir) l'accès :

- signes locaux: vague gêne, lourdeur, crampes musculaires;
- signes généraux: nervosité, insomnie, dyspepsie, frissons, fièvre, dysurie...

c. Facteurs déclenchants

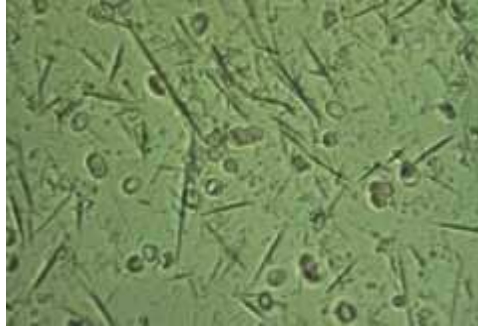
Parfois on retrouve un facteur déclenchant:

- excès alimentaire (abats, gibier, viande en sauce);
- excès alcoolique (porto, bourgogne, champagne);
- traumatisme ou microtraumatismes répétés (chaussure trop serrée);
- surmenage, émotion vive;
- infection;
- intervention chirurgicale;
- prise médicamenteuse.

d. Période d'état

- En quelques heures les signes locaux de l'accès goutteux sont à leur acmé: douleurs atroces, exacerbées au contact et à la moindre tentative de mobilisation. Les signes physiques associent:
 - œdème local;
 - rougeur vive, mauve pivoine de la peau;
 - peau lisse, sèche, pelure d'oignon;
 - vasodilatation des veines de voisinage.
- Les signes généraux sont habituels: fièvre à 38° ou plus, insomnie, malaise général.
- Reconnue à ce stade, la crise va céder de façon spectaculaire à la prise de colchicine (test diagnostique) en 24-36 h. Non reconnue, la crise peut durer 5 à 10 jours. Après l'accès, la fonction articulaire redevient normale.
- La ponction articulaire, réalisable même à la MTP du gros orteil, retire un liquide riche en éléments (plus de 5 000/mm³, parfois 50 000 à 100 000/mm³), posant le problème d'une arthrite septique, en majorité des polynucléaires. Ce liquide contient des microcristaux d'acide urique: longs cristaux en aiguille, extra- et intracellulaires, très biréfringents en lumière polarisée (figure 6).
- Le dosage de l'acide urique sérique est habituellement supérieur à 70 mg/l (416 micromol/l) durant la crise aiguë. Cependant un taux normal est constaté dans 1/3 des cas. Il est alors conseillé de vérifier l'uricémie à distance de la crise où il est alors élevé.

Figure 6 : Cristaux d'acide urique extracellulaires (état frais, sans coloration, entre lame et lamelle)



2. Formes cliniques

Elles sont très nombreuses. On les classe selon les critères suivants.

a. Selon l'intensité

- Goutte suraiguë, pseudo-phlegmoneuse.
- Goutte modérée, « asthénique ».

b. Selon la jointure

La MTP du gros orteil est la plus touchée initialement (65%). Dans 20 p. 100 des cas, la goutte peut débuter en touchant une autre articulation: chevilles (7%) et genoux (5%) surtout, plus rarement une autre articulation du pied (4%), le membre supérieur (4%), une bourse séreuse rétroolécrânienne.

c. Selon le nombre de jointures

- Monoarthrites surtout.
- Polyarthrite (trompeuse), rarement inaugurale, pourtant fréquente au cours de l'évolution.

d. Gouttes extrarticulaires

La goutte peut se traduire par une bursite, ou une tendinite achilléenne, des extenseurs des doigts, du tendon prérotulien.

e. Selon l'évolution

- Accès:
 - accès goutteux bref;
 - goutte subintrante
- Maladie goutteuse:
 - habituellement au début le sujet fait 1 à 2 accès par an puis, en l'absence de traitement hypouricémiant, les crises se rapprochent;
 - 10 à 20 ans sont nécessaires pour qu'apparaissent les tophus et l'arthropathie uratique;
 - les gouttes graves ont un début précoce avant 30 ans et des tophus 3 ou 5 ans plus tard;
 - les gouttes bénignes ont des crises espacées de plusieurs années et pas de tophus.

La goutte intercritique désigne les périodes qui séparent deux crises aiguës. A distance des accès, des cristaux d'urate peuvent toujours être détectés dans le liquide synovial.

f. Selon le terrain

- Goutte masculine: chez un adulte jeune ayant des lithiases rénales, il faut chercher un déficit enzymatique.
- Goutte féminine: rare (1 cas sur 10). Elle a un début toujours post ménopausique.

3. Diagnostic par la méthode des critères

Des critères ont été proposés pour affirmer le diagnostic de goutte.

a. Critères de Rome (1963)

- Uricémie supérieure à 70 mg/l (420,5 $\mu\text{mol/l}$).
- Tophus.
- Cristaux d'urate dans le liquide synovial.
- Antécédents de fluxions articulaires brèves.

Deux critères de Rome sont nécessaires pour poser le diagnostic de goutte (ces critères sont discutables car les formes associant les deux premiers ne comportent pas de fluxions articulaires).

b. Critères de New York (1966)

- Au moins deux accès de monoarthrite d'un membre.
- Idem premier critère, intéressant le gros orteil.
- Tophus.
- Colchicino-sensibilité.

Deux critères sont nécessaires.

c. Critères (préliminaires) de l'ACR (1977)

- Présence de cristaux d'urate dans le liquide synovial et/ou
- Un tophus fait de cristaux d'urate prouvés (chimie ou microscopie en lumière polarisée) et/ou
- Présence de 6/12 items cliniques, biologiques et radiographiques dans la liste suivante :
 1. Inflammation maximale à J1
 2. Plusieurs attaques d'arthrite
 3. Présentation monoarticulaire
 4. Rougeur
 5. Douleur ou gonflement 1^{ère} MTP
 6. Monoarthrite 1^{ère} MTP
 7. Monoarthrite d'un tarse
 8. Suspicion de tophus
 9. Hyperuricémie
 10. Gonflement asymétrique
 11. Géodes sous-chondrales, sans érosion
 12. Culture bactériologique négative

B Diagnostic différentiel

Il importe d'éliminer les affections suivantes :

1 Arthrites septiques

On les élimine par la culture du liquide synovial.

2 Arthrites microcristallines

a. Chondrocalcinose articulaire diffuse (CCA)

On se base sur les radiographies (incrustations calciques des cartilages articulaires et des fibrocartilages) et l'aspect des cristaux dans le liquide synovial (courts, trapus, à bouts carrés, peu ou pas biréfringents en lumière polarisée).

b. Rhumatisme à hydroxyapatite

3. Rhumatismes inflammatoires

- Syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter (FLR).
- Arthrites réactionnelles.
- Arthrites des entéropathies.
- Sarcoïdose
- Behçet.
- Spondylarthrite ankylosante (SPA).
- Polyarthrite rhumatoïde.
- Arthrite du psoriasis.

ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

A Evolution

1 Goutte tophacée

Conséquence d'une hyperuricémie prolongée, les tophus sont formés de dépôts d'urate de sodium dans les tissus mous ou dans les épiphyses osseuses où ils sont responsables de l'arthropathie chronique goutteuse.

a. Tophus

- Ils surviennent en moyenne 10 à 20 ans après la première crise de goutte, parfois plus tôt
- Leur volume augmente ensuite progressivement: ce sont des tuméfactions sous-cutanées, de consistance dure, de couleur chamois lorsqu'ils envahissent le derme.
- Ils peuvent s'ulcérer, libérant une bouillie blanchâtre s'écoulant pendant des mois (figure 7).
- Ils siègent électivement au pavillon de l'oreille (figure 8), à l'olécrâne, au genou, au gros orteil, au talon (tendon d'Achille), au dos du pied, aux mains: dos et paume (pulpe des doigts).



Figure 7 : Tophus des doigts : la ponction laisse sourdre un liquide laiteux

Figure 8 : Tophus du pavillon de l'oreille

b. Arthropathies

- Cliniquement: elles se traduisent par une raideur, des douleurs à la mobilisation, des tuméfactions. Elles siègent aux MTP, aux métacarpophalangiennes (MCP), aux interphalangiennes, au genou, au tarse...
- Radiologiquement:
 - elles se traduisent par des images géodiques ou lacunaires de grande taille; latéralement elles ont un aspect d'encoches (figure 9). Les parties molles sont souvent gonflées, déformées, traduisant la présence de dépôts uratiques (tophus)
 - les autres signes sont non spécifiques: pincements, ostéophytose marginale;
 - au maximum on observe un effacement complet de la trame osseuse d'une phalange, d'un os du tarse...
- Echographiquement, on décrit deux images évocatrices de goutte : un aspect en « tempête de neige » dans le liquide synovial et l'image « en double contour » à la surface du cartilage, siège de dépôt des tophus.

Figure 9 : Arthropathie uratique chronique des avant-pieds : déminéralisation de P1 du gros orteil par un tophus. Erosions volumineuses de la tête du premier métatarsien. Pincement MTP du premier rayon



2 Manifestations rénales

Elles se traduisent par:

- des lithiases uratiques dans 20 p. 100 des cas de goutte;
- une insuffisance rénale secondaire.

C'est une complication tardive, plus fréquente dans la goutte tophacée.

B Pronostic

Il est fonctionnel :

- avant l'apparition des tophus il dépend de la fréquence des accès fluxionnaires;

- l'importance des tophus épiphysaires peut conduire à une invalidité sévère en l'absence de traitement correct.
- Et général
- association à un syndrome métabolique (obésité centrale, HTA, dyslipidémie, hyperglycémie)
 - ou HTA et son risque cardio-vasculaire

TRAITEMENT

A Traitement de la crise aiguë

- Il repose sur la colchicine (comprimés sécables dosés à 1 mg). Deux schémas sont proposés :
Soit :
 - 3 mg le 1^{er} jour, par prises de 1 mg espacées toutes les 3 à 4 heures, per os, dès les premières heures (voire 2 jours de suite);
 - 2 mg le 2^{ème} et le 3^{ème} jour
 - 1 mg ensuite.Soit :
 - 1,5 mg en 3 prises de 0,5 mg espacées de 1 heure le 1^{er} jour, suivis d'une dose variable en fonction du degré d'inflammation résiduelle. La durée du traitement sera de 15 jours.
- La colchicine expose, aux fortes doses, au risque de diarrhée ou de nausées et vomissements.
- Elle peut être remplacée (ou associée) par un anti-inflammatoire non stéroïdien tel que le naproxène 500 mg x 2/j (Apranax® Naprosyne®) l'indométacine (Indocid® gélules à 25 mg): 100 à 150 mg/24 h, le diclofenac (Voltarène® comprimés à 25 et 50 mg): 150 mg/24 h, l'étoricoxib (Arcoxia®, comprimés à 120 mg/24 h pendant 8 jours)
- Les Anglo-saxons utilisent volontiers les corticoïdes par voie générale (30 à 35 mg de prednisone par jour pendant 5 jours ou 30 à 60 mg par jour pendant 2 jours avec décroissance de 5 à 10 mg tous les deux jours, ou 40 mg d'actonide de triamcinolone IM) en l'absence de contre-indication (diabète, insuffisance cardiaque).
- Les corticoïdes intra-articulaires sont une alternative possible.
- Les inhibiteurs de l'IL-1 ont été plus récemment proposés avec succès : IL-1 RA (Anakinra® 100 mg/j 3 à 7 jours) et bientôt le rilonacept (IL-1 Trap) ou le canakinumab (Ilaris®)

B Traitement de fond de la maladie goutteuse

Son but est de ramener l'uricémie au-dessous de 50 mg/l (= "uricémie de sécurité"). C'est un traitement à vie. Son institution est impérative en cas de crises répétées et fréquentes.

1 Moyens thérapeutiques

a. Mesures hygiéno-diététiques :

- Régime hypo-uricémiant : Il faut :
 - supprimer : abats, extraits de viande, sardines, anchois, harengs, alcools (bière et alcools forts) et sodas riches en fructose ;
 - limiter : viandes, volailles, poissons, crustacés, pois, haricots, lentilles.
- L'efficacité du régime est modeste : il permet de diminuer l'uricémie de 10 mg/l
- En cas d'obésité: prescrire un régime hypocalorique pauvre en graisses.
- En cas d'hyperlipidémie, le fenofibrate est l'hypolipidémiant de choix car il réduit de 20% l'uricémie et accroît de 30% la clairance de l'acide urique.
- Des séances d'éducation thérapeutiques aideront à mieux faire comprendre les règles diététiques et l'importance de l'observance thérapeutique.
- En cas d'hypertension l'emploi du losartan a une action hypotensive et uricosurique
- En cas de goutte induite par les diurétiques, il est recommandé d'arrêter le diurétique si possible.
- Les autres mesures d'hygiène de vie consistent à favoriser l'exercice physique et assurer une diurèse alcaline (ex.: Vichy Saint-Yorre ou Célestins sauf contre-indication due à un régime désodé).
- Un apport de supplément de vitamine C aura un petit effet uricosurique

b. Colchicothérapie continue

1 mg/24 h (2 fois ½ cp par jour) de colchicine pendant les 3 à 6 premiers mois.

c. Médicaments hypo-uricémiants

Ils sont indiqués chez les patients ayant des accès répétés, une arthropathie, des tophus ou des lésions radiographiques. Ils seront donnés indéfiniment. Ils risquent de déclencher des crises de goutte aiguë (par désagrégation des dépôts uratiques). Il faut donc prévenir les patients et coupler à la colchicine pendant environ 3 mois (en cas de goutte tophacée, la colchicine est poursuivie jusqu'à disparition des tophus). On a le choix entre les médicaments suivants:

- **Dépresseurs de l'uricosynthèse :**
 - L'allopurinol (Zyloric®), inhibiteur de la xanthine oxydase, est le traitement de référence de la goutte chronique. Il sera débuté à distance d'une crise aiguë à la posologie de 100 mg/j. La posologie sera ensuite augmentée de 100 mg toutes les 2 à 4 semaines pour atteindre l'uricémie de « sécurité » (60 mg/l, voire pour certains 50 mg/l). La posologie sera adaptée à la fonction rénale. Chez le goutteux sans insuffisance rénale, la posologie pourra parfois dépasser les 300 mg/j et atteindre jusqu'à 800 mg/j en deux prises en surveillant la NFS et les transaminases. L'effet secondaire le plus sévère de l'allopurinol est le syndrome DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), parfois fatal. A un moindre degré, on surveillera les intolérances cutanées (rash ou éruption érythémato-papuleuse prurigineuse) imposant l'arrêt immédiat.
 - Le febuxostat (Adenuric® à 80 et 120 mg), inhibiteur de la xanthine oxydase, s'utilise per os à la dose initiale de 80 mg, puis si nécessaire 120 mg/j, si l'uricémie reste élevée après 2 à 4 semaines. Il ne nécessite pas d'adaptation posologique chez le sujet insuffisant rénal ou très âgé. L'effet hypo-uricémiant est obtenu en 15 jours. Une surveillance périodique des transaminases est souhaitable et une certaine prudence est conseillée en cas de pathologie cardiaque ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive.
- **Uricosuriques :** les seuls utilisés sont la probenecide (Benemide®) 500 mg/j en deux prises augmentée par période de 15 jours jusqu'à 2 à 3 g et la benzbromarone (Desuric®): 100 à 300 mg/24 h per os. Il expose à la lithiase uratique. Il faut donc adjoindre des boissons abondantes alcalines (il est fourni via la pharmacie hospitalière) et surveiller les transaminases (risque d'hépatite)
- **Uricolytiques :**
 - Une forme recombinante d'uricase est disponible en France hors AMM, la rasburicase ou Fasturtec®. Administrée par voie IV en hospitalisation à la dose de 0,2 mg/kg/perfusion mensuelle avec prémédication (corticoïdes, anti-histaminiques et antipyrétiques) du fait du risque allergique, elle a une AMM limitée à la prévention de l'hyperuricémie aiguë des lyses tumorales sous chimiothérapie.
 - Uricase recombinante, la PEG-uricase ou pégloticase (Krystexxa®), s'administre par voie IV toutes les 2 à 4 semaines. Elle attend son AMM pour les gouttes sévères.

2. Les indications

- On réservera les uricosuriques aux rares gouttes avec hypo-uricurie et en l'absence d'insuffisance rénale.
- On préférera les dépresseurs de l'uricosynthèse en cas d'insuffisance rénale modérée, de lithiase uratique.
- L'association des deux classes thérapeutiques est possible afin de ramener l'uricémie au-dessous de 50 mg/l.

Les interactions médicamenteuses nombreuses sont à connaître chez les goutteux ayant des traitements correcteurs des facteurs de risque d'athérome :

- La colchicine interagit avec le cytochrome p450 qui métabolise de nombreux médicaments et la P glycoprotéine dont les modifications d'activité peuvent entraîner une accumulation toxique.
- L'allopurinol réduit le métabolisme hépatique de la warfarine, la phénytoïne, la théophylline, la vidarabine.
- La toxicité de l'azathioprine est augmentée par l'allopurinol et le febuxostat
- La benzbromarone diminue l'excrétion du méthotrexate.

Les séances d'éducation thérapeutique devront insister également sur ces multiples interactions (remise d'une liste des médicaments à surveiller et éviter)