

Brèves de l'EULAR 2014

Les rhumatismes métaboliques

Tarek Khaled (Constantine – Algérie)



Correspondance à :
Tarek KHALED
tkhaled.dz@gmail.com

Points forts : changement de concepts de la goutte

- Apport de l'imagerie moderne (échographie ; IRM ; DECT) dans le diagnostic, le suivi et l'évaluation du pronostic fonctionnel de la goutte.
- Pathogénie : association entre goutte et le gène TLR4 (*toll like receptor 4*)
- Comorbidité et goutte : mieux comprendre le sur-risque cardiovasculaire observé chez les patients souffrant d'une goutte chronique ; mise en évidence d'un dysfonctionnement érectile chez 76% des patients gouteux.
- Sur le plan thérapeutique : effet bénéfique du canakinumab dans la crise de la goutte aiguë chez les patients présentant une contre-indication (insuffisance rénale), une intolérance ou un échec aux AINS et à la colchicine.
- Actualisation des recommandations du traitement de la goutte : éduquer les patients et traiter précocement.
- **Chondrocalcinose** : l'échographie apparaît comme un outil très sensible et spécifique dans la détection des cristaux de pyrophosphate de calcium (PPC).

Imagerie moderne et goutte

Le gold standard du diagnostic des arthrites microcristallines (goutte ; chondrocalcinose) reste toujours la mise en évidence des cristaux d'urate de sodium (Na) ou de pyrophosphate de calcium dans le liquide articulaire. Mais depuis l'avènement de l'échographie, ce concept a tendance de changer. En effet, plusieurs études ont démontré l'intérêt de l'ultrasonographie dans le diagnostic positif de ce type d'arthrites, aussi bien dans leur formes aiguës que chroniques avec une excellente spécificité pouvant aller jusqu'à 91% et une très bonne sensibilité allant jusqu'à 76% (Fabregnet *et al*, **sat0533**)

elementary ultrasound lesions in gout, **THU0345**), ainsi des définitions précises en été proposées pour décrire : l'aspect en double contour ; le tophus ; l'agrégat ; et les érosions intra ou extra articulaires. Outre son intérêt diagnostique, l'échographie permet de suivre l'évolution des arthrites microcristallines et notamment la goutte, comme l'a montré Ottoviani S *.col* (**OP0008**) par une étude prospective monocentrique dont l'objectif était de déterminer la capacité de l'ultrasonographie à suivre la disparition des signes de dépôt des cristaux d'urates de sodium chez les patients gouteux sous traitement hypo-uricémiant, ainsi ils ont trouvé une bonne corrélation entre la diminution de l'uricémie et la régression voire la disparition des signes échographiques de la goutte

Echographie et goutte :

Les images échographiques des arthrites microcristallines ont été décrites depuis 2007 par Thiele R ; Schlesinger N (diagnosis of gout by ultrasound, *rheumatology*. 2007, 46, 1116-1121), résultats confirmés 2 ans plus tard par Filippucci E *.col* (osteoarthritis and cartilage 2009. 17, 178-181). Mais aucun consensus sur les lésions échographiques n'a été établi, d'où tout l'intérêt de l'étude par consensus DELPHI, dont le but était d'avoir une définition commune des différents types d'images échographiques observées dans la goutte. Il s'agit de résultats préliminaires d'une étude multicentrique (15 pays) ayant regroupé 35 rhumatologues experts en échographie, à travers un questionnaire via le web (defining

Dual energy computed tomography : DECT

A coté de l'échographie, un autre outil radiographique paraît être encore plus intéressant, non seulement pour le diagnostic précoce des arthrites microcristallines (détection des cristaux infra cliniques d'urate de Na) mais aussi dans le suivi des patients gouteux sous traitement hypo-uricémiant et en plus pour permettre un diagnostic différentiel entre la goutte et la chondrocalcinose. Le DECT utilise deux différents types de rayons X couplés à la tomographie et est capable de différencier entre les cristaux d'urates de Na, des tissus mous ; des structures contenant du calcium (cristaux de pyrophosphate de Ca) et ceci grâce à la propriété d'absorption de chaque tissu.

Vous pouvez accéder à la vidéo correspondant à ce sujet, tournée durant le congrès en suivant le lien :

<http://www.youtube.com/watch?v=xT6sh5g72il>

Pour citer l'article :

Khaled T. Brèves de l'EULAR 2014. Les rhumatismes métaboliques. *Batna J Med Sci* 2014;1:S24-S26.

Intérêt de l'IRM

Le principal intérêt de l'IRM dans la goutte est de visualiser précocement des lésions cartilagineuses afin de prévoir l'importance de la destruction articulaire ultérieure (Exploring cartilage damage in gout using 3T MRI: developing a scoring system. I popovitch, **FRIO230**).

Pathogénie de la goutte

La goutte est le résultat d'une réponse immunitaire innée entraînant la formation de cristaux d'urates de sodium lorsque l'uricémie est élevée. L'identification des facteurs de risque génétiques de cette réponse immunitaire serait donc intéressante afin de mieux comprendre l'éthiopathogénie de la goutte. C'était le sujet de la présentation de T. Merriman *and col* (**THU0493**) par une étude multicentrique ayant regroupé plusieurs pays (Europe, Nouvelle Zélande,...); ils ont retrouvé les mêmes résultats déjà rapportés par une équipe chinoise sur une population de ce pays (Qing *et al.* PLoS One 2013;5:e64845.) montrant une association entre la goutte et le gène *toll-like-receptor 4* (TLR4), comme cela est montré dans le tableau 1. Ainsi, le gène TLR4 représente le premier facteur de risque génétique de la goutte.

Tableau 1 : Incrimination du gène TLR4 dans la pathogénie de la goutte.

	Case	Control (All)	Control (HU)	OR _{All controls}	P	OR _{HU controls}	P
European							
GG	723 (0.450)	3773 (0.471)	593 (0.496)	1.00		1.00	
GT	702 (0.437)	3408 (0.426)	495 (0.414)	1.08 [0.96-1.20]	0.21	1.16 [0.99-1.38]	0.06
TT	181 (0.113)	821 (0.103)	108 (0.090)	1.15 [0.96-1.38]	0.13	1.38 [1.06-1.79]	0.02
Polynesian							
GG	237 (0.272)	288 (0.265)	76 (0.295)	1.00		1.00	
GT	431 (0.494)	518 (0.476)	107 (0.415)	1.01 [0.82-1.25]	0.92	1.29 [0.93-1.80]	0.13
TT	204 (0.234)	282 (0.259)	75 (0.291)	0.88 [0.69-1.13]	0.31	0.87 [0.60-1.26]	0.47

Comorbidités et goutte

Un certain nombre d'études ont mis en évidence un sur-risque d'IDM chez les patients souffrant d'une goutte; cette association existe aussi bien les hommes que chez les femmes (les femmes seraient plus exposées que les hommes). Récemment, la goutte est considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant où l'inflammation joue un rôle majeur dans le développement de l'athérosclérose. Le meilleur moyen de dépistage de cette atteinte vasculaire pré-infarctus serait comme dans la polyarthrite rhumatoïde, l'échographie carotidienne à la recherche d'une augmentation du cIMT (épaisseur intima-media carotidienne). C'était l'objectif de l'étude de M. Gutierrez **AB0081** (Sub clinical carotid atherosclerosis in patients with gout. Preliminary results) qui est arrivée à deux conclusions: 1- une augmentation de la prévalence de l'athérosclérose chez les goutteux et 2- La mesure ultrasonographique du cIMT était meilleure que les moyens classiques de dépistage du risque cardiovasculaire chez les hyperuricémiques.

HTA et goutte

L'HTA est souvent associée à la goutte (74% des goutteux sont hypertendus). L'altération rénale de l'HTA et la vasoconstriction sont responsables de l'hyperuricémie; en plus, nombre d'anti hypertenseurs (diurétiques, bêta bloquants, inhibiteurs enzyme de conversion et les sartans) favorisent l'hyperuricémie. A contrario, les inhibiteurs calciques et le losartan (anti ARAlI) sont hypouricémiant; donc particulièrement indiqués en cas de goutte.

Dysfonctionnements érectiles chez les patients goutteux

C'était le sujet de la présentation de N. Schlesinger **OP0135** (Erectile dysfunction is common among gout patients) qui a retrouvé dans sa série 76% de dysfonctionnement érectile chez les goutteux. Ces résultats soutiennent fortement la proposition de dépister la dysfonction érectile chez tous les hommes goutteux (souvent discrets!) et de prendre en charge médicalement ce problème. D'autre part, comme la goutte est fréquemment associée aux coronaropathies, et que les patients atteints de dysfonction érectile présentent aussi un risque coronarien accru, une coronaropathie silencieuse devrait être dépistée chez ces patients. En d'autres termes: «dépister la dysfonction érectile, c'est commencer à rechercher la coronaropathie».

Canakinumab et crise de goutte

Le canakinumab (Ac Anti IL1b) est le seul agent biologique autorisé en Union Européenne dans le traitement symptomatique de la crise de goutte en difficulté thérapeutique: contre indication; intolérance; ou échec des AINS et le la colchicine. Son efficacité et sa tolérance (même dans l'insuffisance rénale sévère: IRC>3) ont été rapportés dans la conclusion des études présentées par P. Sunkureddi **AB0847** et **AB0848**(Canakinumab pre-filled syringe Vs Triamcinolone acetonide in the treatment of acute gouty arthritis attacks: results from a post-hoc analysis in difficult-to-treat patients)

Actualisation des recommandations du traitement de la goutte

« Traiter tôt et éduquer les patients » c'est le message fort rapporté par P. Richette *et al.* Dans sa communication (Updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout) au cours de laquelle 14 recommandations actualisées sur la prise en charge de la goutte ont été présentées. Tout patient ayant une goutte devrait:

1. recevoir des informations sur la physiopathologie de la maladie, l'existence de traitements efficaces, des comorbidités associées, et les principes des traitements des crises et des traitements hypouricémiant (THU) au long cours (FR=9).
2. recevoir des conseils sur l'hygiène de vie: perte de poids si nécessaire, arrêt de la consommation des alcools (en particulier bières et spiritueux) et des sodas sucrés, éviter des consommations excessives de viandes et de poissons. Des produits peu gras sont conseillés ainsi que des exercices physiques réguliers (FR=9)

3. dépistage des comorbidités et des facteurs de risque cardiovasculaire : maladie rénale chronique, insuffisance coronarienne et cardiaque, artériopathie des membres inférieurs, diabète, HTA, dyslipidémie, obésité, tabac. Il s'agit d'une prise en charge globale de la maladie goutteuse (FR=9)

4. Substituer, si possible, un traitement par diurétique de l'anse ou un thiazidique. En cas d'hypertension, préférer un traitement par losartan ou inhibiteur calcique et en cas de dyslipidémie, une statine ou le fénofibrate (FR=9)

5. Le traitement des crises doit être débuté le plus tôt possible dès les premiers signes et les prémices reconnus par le patient. L'éducation pour l'automédication des crises est recommandée. Le choix du traitement dépend des contre-indications, de l'expérience antérieure des patients, du délai de prescription par rapport au début de la crise, et du nombre et du site de l'articulation touchée (FR=9)

6. Les traitements recommandés en première intention sont : colchicine (si crise durant moins de 12 heures) avec une dose de charge de 1 mg suivie une heure plus tard de 0.5 mg pour le premier jour ; AINS (associée à un IPP si besoin), corticothérapie orale (30-35 mg/j d'équivalent de prednisone pendant 3 à 5 jours), ou en injection intra-articulaire.

7. En cas de crises fréquentes et de contre-indication à la colchicine, aux AINS et à la corticothérapie, un traitement par inhibiteur de l'interleukine-1 β (IL-1 β) peut être utilisé. Une infection active contre-indique l'utilisation temporaire de ce traitement. L'adaptation du traitement par THU pour obtenir une uricémie cible peut être effectuée au décours d'une crise traitée par inhibiteur de l'IL-1 β (FR=8)

8. Le traitement prophylactique des crises doit être expliqué au patient. Il est recommandé dans les 6 premiers mois du THU. Il utilise la colchicine à la dose de 0.5-1 mg/jour, dose à diminuer en cas d'insuffisance rénale. En cas d'insuffisance rénale ou d'utilisation concomitante de statines, il y a un risque accru de toxicité neuromusculaire. Si la colchicine est contre-indiquée, on peut utiliser des AINS à faible dose.

9. L'initiation du THU est à discuter avec le patient dès le diagnostic certain de goutte. Il est indiqué en cas de crises récidivantes, de tophus, d'arthropathies uratiques et de lithiase rénale d'origine urique. Il est recommandé dès la première crise chez les patients jeunes (moins de 40 ans), ou ayant une uricémie très élevée (supérieure à 480 μ mol/l ou 8 mg/dl) ou des comorbidités (insuffisance rénale, HTA, insuffisance coronarienne, insuffisance cardiaque). Des informations sur le THU doivent être délivrées et l'implication des patients sollicitée (FR=8.5)

10. Sous THU, l'uricémie doit être vérifiée régulièrement pour obtenir un taux sérique inférieur à 360 μ mol/l (6 mg/dl). Une uricémie plus basse, inférieure à 300 μ mol/l (5 mg/dl) est recommandée dans les gouttes sévères (tophus, arthropathies uratique) pour accélérer la dissolution des cristaux. Un taux sérique inférieur à 180 μ mol/l (3 mg/dl) au long cours n'est pas recommandé (FR=9)

11. Le THU est initié à faible dose puis adapté pour obtenir la valeur cible de l'uricémie. Un taux sérique d'urate inférieur à 360 μ mol/l (6 mg/dl) doit être maintenu tout le temps

12. Chez des patients à fonction rénale normale, l'allopurinol est le traitement de première intention. Il est initié à faible dose (100 mg/jour) et augmenté de 100 mg toutes les 2-4 semaines en fonction de l'uricémie jusqu'à l'obtention de l'uricémie cible. Si celle-ci ne peut pas être atteinte avec une dose optimale d'allopurinol, les traitements suivants peuvent être proposés : fébuxostat, uricosurique ou association allopurinol/uricosurique. Le fébuxostat et l'uricosurique sont utilisés aussi en cas d'intolérance à l'allopurinol (FR=9)

13. La dose de l'allopurinol est adaptée à la clairance de la créatinine en cas d'insuffisance rénale. Si l'uricémie cible n'est pas atteinte avec la dose maximale autorisée, le fébuxostat ou la benzbromarone peut être utilisé sauf chez les patients avec DFG < 30 ml/min

14. Dans les gouttes sévères tophacées avec diminution de la qualité de vie, et si l'uricémie cible ne peut pas être atteinte avec les doses maximales des médicaments habituels (y compris en association), la pegloticase peut être utilisée (SR=8).

Chondrocalcinose : l'échographie peut elle remplacer la recherche de cristaux de pyrophosphate de calcium dans le liquide articulaire ?

l'étude présentée par Filippou G *et al.* tentait de répondre à cette question. on sait que le diagnostic de la chondrocalcinose repose sur la mise en évidence de cristaux de pyrophosphate de calcium (PPC) dans le liquide articulaire. La sensibilité et la spécificité de la recherche des cristaux de PPC sont variables selon les laboratoires. L'échographie a montré une bonne sensibilité. L'objectif du travail était de comparer la sensibilité et la spécificité de l'analyse du liquide articulaire et de l'échographie. L'échographie apparait comme un outil très sensible et spécifique dans la détection des cristaux de PPC. Elle est supérieure à la radiographie. L'analyse du liquide articulaire montre aussi une très bonne spécificité de cette technique (tableau 2).

Tableau 2: Etude de sensibilité/spécificité des différentes techniques diagnostiques de la chondrocalcinose

	Sensibilité (IC95%)	Spécificité (IC 95%)	VPP	VPN	Exactitude
Radiographie	75% (\pm 0.18)	93% (\pm 0.13)	94%	72%	82%
Echographie	96% (\pm 0.07)	87% (\pm 0.16)	92%	93%	93%
Liquide articulaire	77%	100%	100%	78%	88%