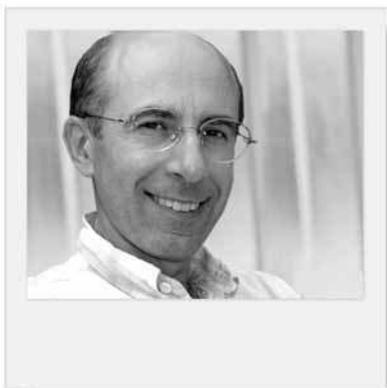


Gouttes difficiles à traiter

RÉSUMÉ : La goutte réfractaire est un terme discuté et qui ne devrait être réservé qu'aux rares patients en impasse pour le contrôle de l'hyperuricémie par les traitements usuels, habituellement un inhibiteur de la xanthine-oxydase (IXO) en monothérapie.

Ces malades ont en fait un âge ou des comorbidités qui rendent impossible l'utilisation des IXO aux doses efficaces. Ils devraient pouvoir bénéficier de la péglicotase quand celle-ci sera disponible en Europe, après obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Ces gouttes réfractaires doivent être distinguées des malades non compliants ou non observants, et surtout des gouttes difficiles à traiter : sous ce terme, on retient les patients dont le contrôle des accès ou leur prévention ne peut être assuré avec la colchicine, les AINS, voire les cortisoniques. C'est la cible des antagonistes de l'IL-1, comme l'anakinra actuellement (hors AMM), ou le canakinumab, anticorps monoclonal anti-IL-1 β , si son AMM européenne est accordée à terme. Nos patients goutteux vont donc, comme les patients atteints de PR, bientôt disposer de biothérapies.



→ F. LIOTÉ

Service de Rhumatologie,
Hôpital Lariboisière,
Pôle Appareil Locomoteur,
Inserm, UMR 606, Centre Viggo
Petersen, Univ. Paris Diderot,
Sorbonne Paris Cité,
PARIS.

In'y a pas de définition universellement acceptée de la goutte "réfractaire" à tout traitement hypo-uricémiant [1]. Il est possible que les malades atteints de syndrome de Lesch-Nyhan complet ou incomplet soient de contrôle difficile pour les amener de façon permanente en dessous de l'**objectif cible** : une uricémie cible, stable et inférieure à 60 mg/L, voire 50 mg/L [2, 3]. Elle doit être clairement distinguée de la goutte "difficile à traiter", au cours de laquelle un traitement hypo-uricémiant (THU) optimal ou un traitement approprié des accès aigus ne peut être atteint en raison d'inefficacité, d'allergie ou d'intolérance aux médicaments actuellement disponibles. Les gouttes difficiles à traiter recouvrent les accès goutteux récurrents non contrôlés du fait des contre-indications, des réactions allergiques ou d'intolérance, ou d'interactions médicamenteuses (IM). Ces situations fréquentes en fait sont redevables de l'âge, d'une insuffisance rénale, d'une insuffisance cardiaque congestive, ou d'autres complications cardiovasculaires (**tableau I**).

- **Age**
- **Comorbidités**
 - GI (ulcères gastrique ou duodéal, saignement, diverticulose),
 - insuffisance rénale (modérée à sévère), hémodialyse,
 - HTA, insuffisance cardiaque congestive, accident vasculaire cérébral,
 - insuffisance coronaire, infarctus,
 - ACFA (AVK au long cours),
 - diabète sucré.
- **Transplantation d'organe**

TABLEAU I : Situations à risque dans l'emploi des médicaments hypo-uricémiants et symptomatiques (colchicine, AINS, corticoïdes) de la goutte. Rapport risque-bénéfice à évaluer.

De façon globale, il a été estimé aux Etats-Unis que sur la totalité des patients goutteux 60 % seulement recevront un THU, et seuls 25 % resteront sous ce traitement plus d'un mois ! Après cela, 25 % encore accepteront de poursuivre le traitement et 40 % vont atteindre l'uricémie cible. Ce "treat to target" est désormais bien connu des rhumatologues français avertis des objectifs de mise

LE DOSSIER

Goutte réfractaire

en rémission dans la PR, par exemple. L'observance des patients est médiocre, la moins bonne dans la prise en charge des maladies chroniques.

Ces gouttes réfractaires représenteraient donc aux USA bien moins de 1 % des patients gouteux, entre 40 000 et 100 000 patients sur les 8 millions estimés en 2007-2008 [4].

Tableau clinique

Au pire, les patients "difficiles à traiter" vont aboutir à une "goutte réfractaire" que nous rencontrons parfois : sujet âgé en insuffisance cardiaque traitée par 1 000 mg de furosémide, insuffisant rénal (clairance 25 mL/mn), porteur d'une goutte polyarticulaire tophacée touchant de nombreuses articulations périphériques des mains, des pieds, chevilles et genoux, et en crises subintrantes malgré corticoïdes et colchicine à très faible dose. C'est un véritable tonneau des Danaïdes où il est illusoire de vouloir abaisser l'uricémie ; seul compte le confort du patient qui doit devenir le plus indolore possible, mais qui ne pourra pas guérir de sa goutte en l'absence de THU possible.

Cette sévérité se manifeste par la récurrence des accès, au-delà de trois par an, par les arthropathies destructrices et tophacées, par la perte de fonction notamment des mains, l'invalidité progressive et l'altération de la qualité de vie. L'atteinte des mains et des pieds est d'ailleurs assez sévère pour conduire à des ulcérations des tophus à la peau, à leur surinfection, voire à de telles destructions que l'amputation est parfois décidée.

Stratégie thérapeutique au titre du THU

Elle peut se résumer dans la **figure 1** (d'après [3]). L'abaissement de l'uricémie à l'objectif cible (uricémie < 60 mg/L,

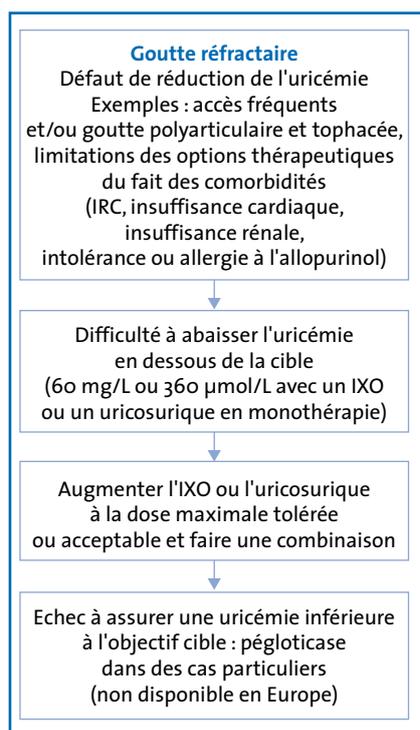


FIG. 1 : Proposition d'algorithme pour les traitements hypouricémiants dans la goutte réfractaire. Modèle proposé en cas d'échec à abaisser l'uricémie en dessous de 60 mg/L-360 µmol/L (absence de tophus) ou 50 mg/L-300 µmol/L (présence de tophus cliniques). D'après [3].

voire 50 mg/L) n'est pas possible en monothérapie. C'est le cas en présence d'insuffisance rénale modérée où l'allopurinol ne peut être augmenté. Il est donc indispensable de déterminer la fonction rénale par la clairance calculée selon MDRD au mieux, ou selon Cockcroft-Gault au moins bien. En France, dans l'étude GOSPEL, les médecins n'ont identifié l'insuffisance rénale (IR) que chez 5 % de leurs patients gouteux alors le calcul simple de la clairance faisait état de 20 % d'IR modérée à sévère (inférieure à 60 mL/mn), contre-indiquant les AINS et imposant une réduction de la posologie de colchicine [5].

>>> Première solution : changer d'inhibiteur de xanthine oxydase (IXO) : le recours au fébuxostat trouve son emploi tant que la fonction rénale est supérieure à 30 mL/mn. De fait, une situation véri-

tablement difficile à traiter en monothérapie concerne les insuffisances rénales sévères, donc inférieures à cette valeur de débit estimée de 30 mL/mn.

>>> Une seconde solution est la combinaison d'un IXO (allopurinol, fébuxostat) déjà prescrit à la dose maximale autorisée et tolérée et d'un uricosurique, probénécide ou benzbromarone. Il faut veiller au respect des contre-indications des uricosuriques.

>>> La dernière solution est d'ajouter alors d'autres agents uricosuriques "masqués" comme le losartan en tant qu'antihypertenseur, le fénofibrate ou l'atorvastatine, comme hypolipémiant.

Aux Etats-Unis, la pégloticase est disponible et peut permettre une réduction spectaculaire de l'uricémie bien en dessous de 50 mg/L au prix de perfusions tous les 15 jours [6]. Les tophus cliniques peuvent disparaître dans un délai assez rapide. Le risque est au développement d'anticorps anti-médicaments et anti-PEG, avec des réactions aux perfusions, voire des complications cardiovasculaires débattues [7]. Sa disponibilité en Europe va dépendre du dossier d'enregistrement et des possibilités d'ATU nominative en 2012.

Stratégie thérapeutique au titre du traitement des accès aigus ou de la prévention des accès sous THU

Les gouttes "difficiles à traiter" accumulent les contre-indications à l'emploi de la colchicine ET des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (**tableau 1**). Leur tolérance peut être limitée par les IM comme la prise d'antivitamine K.

En cas de crise, on peut faire appel à une corticothérapie souvent de l'ordre de 30-35 mg de prednisone pendant 5 jours. L'emploi d'une forme injectable IM comme l'acétate de Triamciolone per-

met de contrôler la prescription et d'éviter une automédication à risque de favoriser ou d'aggraver les tophus. Certains préconisent la forme IV en bolus ou le recours à l'ACTH.

A titre préventif, on peut proposer de recourir à de faibles doses de colchicine (0,5 ou 1 mg/j) et d'AINS (exemple diclofénac 25 mg x 2/j). La prescription d'une corticothérapie entre 10 et 15 mg/j est parfois nécessaire mais avec les risques que le rhumatologue sait bien maîtriser.

En cas de situation sans recours, il faut savoir proposer, en milieu hospitalier, la mise en route d'un agent anti-IL-1. Un seul est disponible à ce jour, l'antagoniste du récepteur de l'IL-1, l'IL-1ra (anakinra) selon un schéma proposé par So *et al.* [8] ou Chen *et al.* [9]: une injection SC de 100 mg/j pendant 3 jours, suivie éventuellement par une injection intermittente (hebdomadaire dans notre expérience) ou à la demande. Cela permet de réduire et d'arrêter dans 80 % des cas la corticothérapie et la prise d'AINS. Cette prescription se fait hors AMM et hors T2A, mais il faut savoir demander la prise en charge aux Caisses maladies, compte tenu de la sévérité des polypathologies associées déjà prises en charge en ALD et la sévérité propre de la goutte "difficile à traiter" et donc à haut risque iatrogène avec les traitements usuels.

L'avenir sera à la mise à disposition en France, si le dossier d'enregistrement est accepté un jour, du canakinumab, anticorps monoclonal anti-IL-1 β , qui a montré un effet antalgique et anti-inflammatoire intéressant dans les gouttes difficiles à traiter dans les essais de phase II et III [10, 11].

Conclusion

La goutte devient désormais une "maladie d'intérêt" pour le rhumatologue: fréquence supérieure à celle de la PR, arrivée de biothérapies, combinaison de traitements de fond...

Bibliographie

1. EDWARDS NL. Treatment-failure gout: a moving target. *Arthritis Rheum*, 2008; 58: 2587-2590.
2. PEREZ-RUIZ F, LIOTÉ F. Lowering serum uric acid levels: what is the optimal target for improving clinical outcomes in gout? *Arthritis Rheum*, 2007; 57: 1324-1328.
3. LIOTÉ F, TERKELTAUB R. Overview of gout therapy strategy and targets, and the management of refractory gout (pp. 194-208). In: Terkeltaub R, ed. Gout and other crystal arthropathies, Elsevier Saunders, 1 volume, Philadelphia, 2011.
4. ZHU Y, PANDYA BJ, CHOI HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008.

Arthritis Rheum, 2011; 63: 3136-3141

5. SUNDY JS, BARAF HS, YOON RA *et al.* Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. *JAMA*, 2011; 306: 711-720.
6. EA HK, CHALES G, LIOTÉ F. Pegloticase and chronic gout. *JAMA* 2011; 306: 1979; author reply 1979-1980.
7. LIOTÉ F, LANCRENON S, LANZ S *et al.* GOSPEL: Prospective survey of gout in France. Part I: Design and patient characteristics (n = 1003). *Joint Bone Spine*, 2011 in press.
8. SO A, DE SMEDT T, REVAZ S *et al.* A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther*, 2007; 9: R28.
9. CHEN K, FIELDS T, MANCUSO CA *et al.* Anakinra's efficacy is variable in refractory gout: report of ten cases. *Semin Arthritis Rheum*, 2010; 40: 210-214.
10. SO A, DE MEULEMEESTER M, PIKHLAK A *et al.* Canakinumab for the treatment of acute flares in difficult-to-treat gouty arthritis: Results of a multicenter, phase II, dose-ranging study. *Arthritis Rheum*, 2010; 62: 3064-3076.
11. SCHLESINGER N, MYSLER E, LIN HY, *et al.* Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double-blind, randomised study. *Ann Rheum Dis*, 2011; 70: 1264-1271.

Conflicts d'intérêts: Novartis Global, Novartis France, Ipsen Pharma, Menarini France, Mayoly-Spindler et LGV.