

Traitement de la goutte : actualités et perspectives.

Gout treatment: currents and perspectives.

Imad Ghozani¹, Mirieme Ghazi², Anass Kherrab², Radouane Niamane².

1 Service de Rhumatologie, 1er Centre Médico Chirurgical des FAR (Agadir), Université Cadi Ayyad, Marrakech - Maroc.

2 Service de Rhumatologie, Hôpital Militaire Avicenne, Université Cadi Ayyad, Marrakech - Maroc.

Rev Mar Rhum 2017; 39: 26-36

Résumé

La goutte est une arthrite inflammatoire microcristalline dont la prévalence est en recrudescence. Sa pathogénie est basée principalement sur le dépôt de cristaux d'urate monosodique, formés suite à une élévation chronique des concentrations d'acide urique. La colchicine, les anti inflammatoires non stéroïdiens et les corticoïdes sont des options parmi d'autres pour la gestion de l'accès de goutte. La méthode « Treat to target » est une approche fondamentale pour une gestion efficace et à long terme de la goutte, elle cible l'abaissement de l'urate sérique à un seuil inférieur à 60 mg/l et aboutit à la dissolution des cristaux. Actuellement, plusieurs nouveaux traitements hypo-uricémiants sont disponibles et capables grâce à une stratégie rationnelle d'atteindre cette cible thérapeutique..

Mots clés : Traitement de l'accès; Traitements hypo-uricémiants; Cible thérapeutique.

Abstract

Gout is a microcrystalline inflammatory arthritis that is increasing in prevalence. The central pathological feature of gout is deposition of monosodium urate crystals, which form in the presence of chronic increased urate concentrations. Colchicine, non steroidal anti inflammatory drugs and corticosteroids are options among others for the management of acute gout. "Treat to target" approach is essential for effective gout management, long-term lowering of serum urate to less than 60 mg/l (360µmol/l) and leads to crystal dissolution. Currently, several new urate-lowering treatments are available and able through rational therapeutic strategy to achieve this therapeutic target.

Key words : Flare treatment, Urate-lowering treatments, Therapeutic target.

Après une meilleure compréhension des phénomènes cellulaires et cytokiniques impliqués dans la goutte et son risque cardiovasculaire, et grâce aux nouvelles techniques d'imagerie dédiées à son diagnostic telles que l'échographie et la tomographie-double énergie, le traitement de la goutte a bénéficié ces dernières années de plusieurs nouveautés [1, 2]. Actuellement, le traitement de la goutte ciblant un seuil d'uricémie pré défini, doit être rationnellement étudié. En effet, grâce à la méthode « Treat to target », de nouvelles options thérapeutiques ont prouvé leur efficacité et peuvent être une alternative en

cas d'intolérance ou de réponse inadéquate à l'inhibiteur de la xanthine oxydase (allopurinol) constituant la pierre angulaire dans le traitement hypo uricémiant de la goutte[3]. D'une manière générale, les principes thérapeutiques de la goutte combinent l'évaluation des facteurs de risque et des comorbidités du patient, le traitement de la crise aiguë qu'il s'agit d'un premier accès ou de récives, le traitement de fond de l'hyper uricémie, la prévention des accès sous traitement hypo uricémiant et surtout, l'information et de l'éducation du patient goutteux [4].

MÉCANISME DE L'HYPER URICÉMIE ET DE LA CRISE DE GOUTTE

La progression de la goutte peut être définie par quatre stades physiopathologiques: une hyperuricémie sans dépôt évident de cristaux d'urate monosodique, un dépôt de cristaux sans goutte symptomatique, un dépôt de cristaux avec des crises aiguës de goutte et une goutte sévère caractérisée par des tophi, une atteinte rénale et une arthrite chronique érosive. La progression d'un stade à un autre n'est pas inévitable.

L'hyperuricémie peut être la conséquence d'une hyperproduction hépatique ou d'un hyper turnover cellulaire. Cependant, une sous-excrétion rénale ou extra-rénale, ou les deux demeurent la cause prédominante de l'hyperuricémie (figure 1).

Chez les patients atteints de goutte, l'excrétion rénale représente environ les deux tiers de l'élimination d'urate où la sécrétion et la réabsorption coexistent le long du tubule proximal rénal. En effet, environ 10% d'urate initialement filtrés finit par être excrétés. Ce processus est contrôlé par une série de molécules de sécrétion et de réabsorption (URAT1, OAT1, OAT2, OAT3, OAT4, OAT10, GLUT9, SLC2A9, SLC22A12, SLC17A1, SLC17A3, NPT1 et NPT4), exprimées au niveau de la membrane apicale et baso latérale du tubule proximal rénal et dont certaines constituent des cibles thérapeutiques. Dans l'intestin, le fonctionnement du transporteur sécrétoire ABCG2 est réduit, contribuant à une sous-excrétion extra-rénale [5].

Les facteurs de contrôle de la formation de cristaux d'urate monosodique sont mal compris. Cependant, ceux affectant la solubilité de l'urate comme la baisse de la température et du pH ainsi que les composants de la matrice cartilagineuse sont mieux connus. In vitro, la cristallisation de l'urate monosodique peut s'effectuer à des concentrations sériques de 60 mg/l [6].

Certaines personnes présentant des dépôts intra-articulaires de cristaux d'urate monosodique développent une réponse inflammatoire aiguë se manifestant par des accès de goutte (figure 2). Cette réponse est initiée manifestement lorsque des cristaux d'urate de sodium interagissent avec les macrophages pour produire et activer l'inflammasome NLRP3. La caspase1, une protéase recrutée par l'inflammasome activé, procède à une maturation de la pro-interleukine 1 β en Interleukine 1 β (IL1 β). Cette réponse inflammatoire est amplifiée par

les neutrophiles qui libèrent à leurs tours des cytokines pro inflammatoires, des chémokines, des enzymes lysosomiales et de la prostaglandine E [7]. La crise aiguë est résolue non seulement par les monocytes et granulocytes qui inhibent le recrutement des cellules inflammatoires par l'intermédiaire du TGF β mais essentiellement grâce aux pièges extra cellulaires des neutrophiles (Neutrophil extracellular traps ou NETs). Il s'agit de structures qui libèrent dans l'espace extracellulaire de filaments de chromatine décondensée, recouverts de protéines et issus des différents compartiments de la cellule. Les NETs piègent de nombreux types de micro-organismes et dégradent ainsi les chémokines et les cytokines pro inflammatoires (IL1) impliquées dans l'accès goutteux [8].

NOUVEAUX CRITÈRES DE CLASSIFICATION DE LA GOUTTE –ACR/EULAR 2015

L'American College of Rheumatology (ACR) et l'European League Against Rheumatism (EULAR) ont élaboré de nouveaux critères de classification permettant le diagnostic de la goutte en fonction de différents éléments cliniques, biologiques et d'imagerie [9]. Dans cette nouvelle méthodologie, le critère d'entrée se basant sur la survenue au moins d'un épisode de tuméfaction ou douleur au niveau d'une articulation périphérique ou une bourse, est une condition nécessaire pour cette classification. La présence de cristaux d'urate de sodium dans une articulation, une bourse symptomatique ou dans un tophus est alors un critère suffisant pour retenir le diagnostic de goutte. A défaut de ce critère suffisant, d'autres arguments sont alors indispensables pour confirmer la maladie :

- Arguments cliniques évaluant les caractéristiques des symptômes, la durée de la crise et la présence de tophi.
- Arguments biologiques incluant le taux d'urates sériques ; idéalement évalué à partir de la 4^{ème} semaine, au cours des périodes inter critiques, ainsi que l'analyse du liquide synovial.
- Argument d'imagerie impliquant la mise en évidence d'un dépôt d'urate au niveau d'un site symptomatique, soit par ultra sonographie (aspect en double contours) ou par tomographie double énergie, ainsi que la présence au moins d'une érosion caractéristique de la goutte lors d'une radiographie standard des mains ou des pieds.

Le score maximal possible de ces critères est 23. Un seuil ≥ 8 classe le patient comme étant goutteux. Une calculatrice sur le Web peut être consultée à <http://goutclassificationcalculator.auckland.ac.nz/> [9].

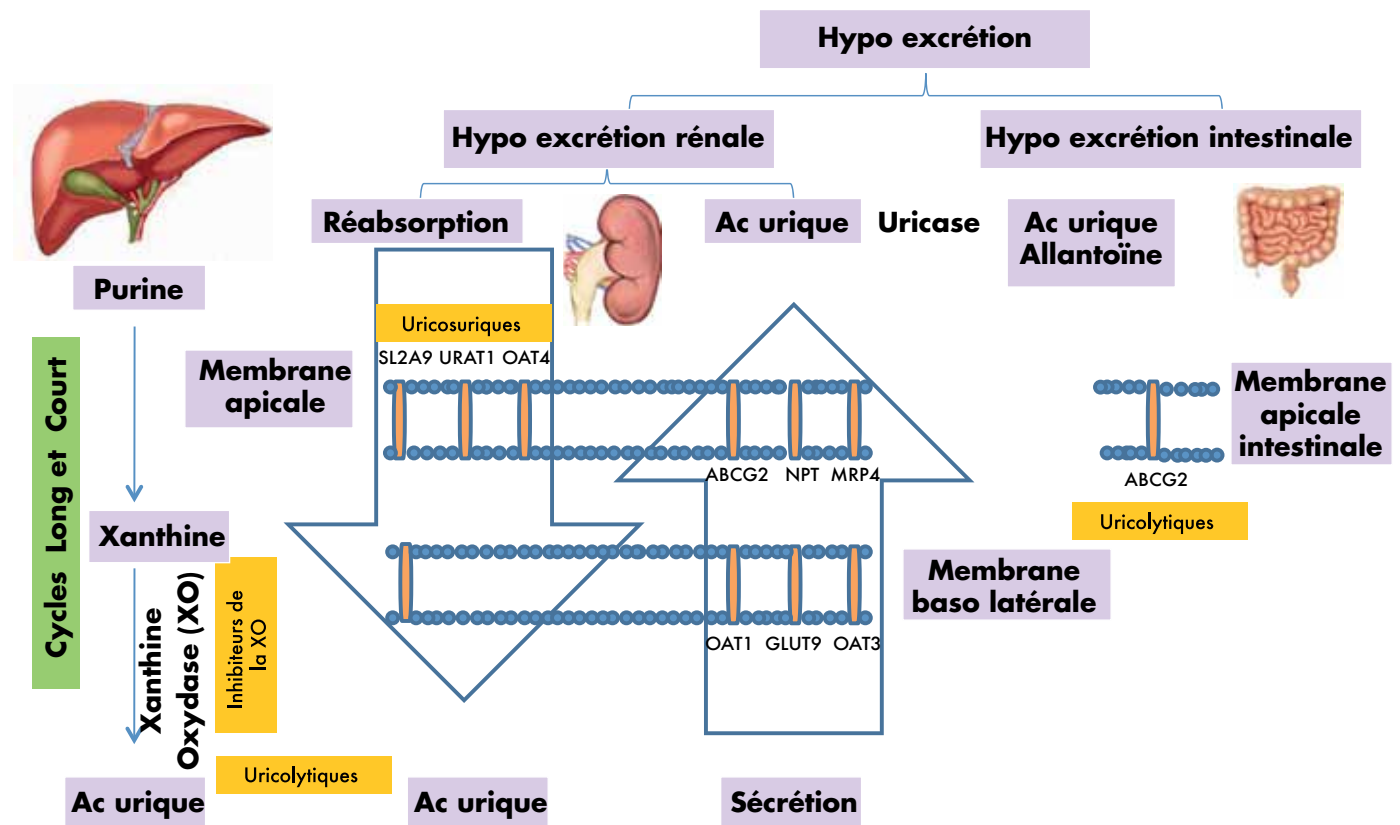


Figure 1 : Mécanisme de l'hyperuricémie. A gauche, la surproduction d'urate à travers la voie de dégradation des purines est un facteur mineur aux augmentations des concentrations d'urate sérique. La sous-excrétion de l'urate est la Principale cause d'hyperuricémie chez les patients atteints de goutte. Au centre, les principales composantes du transport du tube proximal rénal sont regroupées en fonction de leur rôle en tant que responsables de la réabsorption ou de la sécrétion d'urate à partir de l'urine filtrée. A droite, une variante du transporteur ABCG2 avec un bloc fonctionnel d'excrétion réduit contribue à une hypo excrétion d'urate dans l'intestin.

PRINCIPES FONDAMENTAUX DU TRAITEMENT DE LA GOUTTE

Il s'agit d'une gestion de facteurs associés et/ou contributifs à la maladie goutteuse. Ces mesures comprennent une prise en charge non pharmacologique couplée à un management des comorbidités associées.

Education du patient et hygiène de vie

Tout patient avec une goutte doit être pleinement informé sur sa maladie : sa physiopathologie, l'existence d'une thérapie efficace, les comorbidités associées à la goutte, les principes de gestion des crises aiguës et la nécessité d'un abaissement durable et à travers toute une vie de l'uricémie en dessous d'une valeur cible [3]. De même, des règles d'hygiène de vie doivent être expliquées chez tout patient goutteux: Il faut conseiller un régime pauvre en purines, à savoir réduit en viandes, pauvre en abats et crustacés. Le risque relatif de développer la

goutte est de 1,51 pour les consommations importantes de produits de la mer (poissons et fruits de mer) [10]. La consommation de laitages à faible teneur en graisse et dont il faut encourager est inversement proportionnelle à l'uricémie. Il faut conseiller également une restriction formelle de sodas riches en fructose, d'alcool et de tabac. L'exercice physique régulier devrait être avisé. Ces mesures favorisent non seulement la réduction de l'obésité, mais elles permettent également une baisse de l'uricémie jusqu'à 10 mg/l et contribuent surtout à contrôler les comorbidités associées à la goutte[11].

Les comorbidités associées à la goutte

Facteur de risque cardiovasculaire à part entière, l'hyperuricémie fait partie du syndrome métabolique associant hypertension artérielle (HTA), dyslipidémie, diabète insulino résistant et obésité. Le risque d'infarctus du myocarde chez le goutteux est multiplié par 2 à 3,

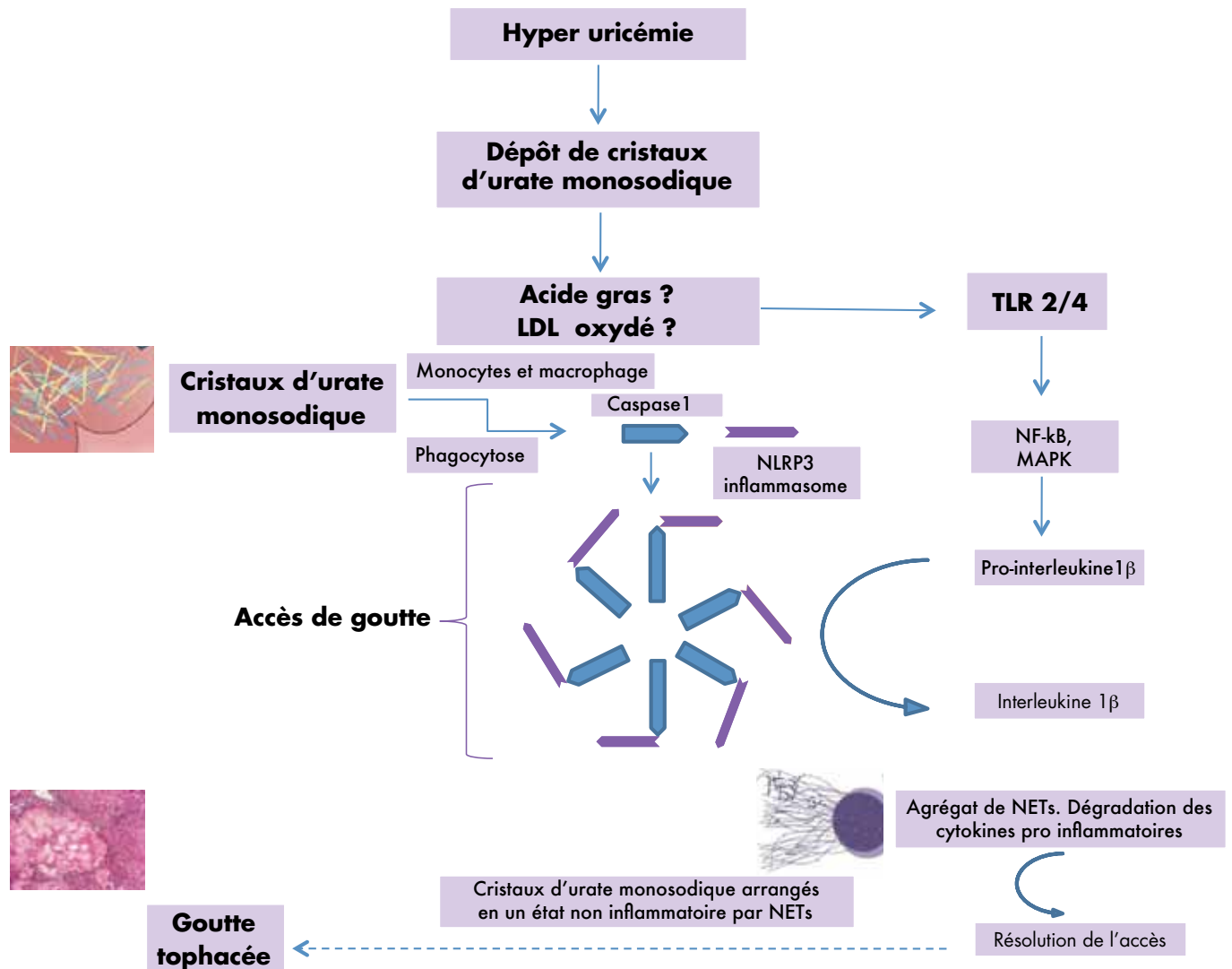


Figure 2 : Mécanisme de l'accès de goutte.

LDL=low-density lipoprotein. NF-κB= nuclear factor-kappa B. MAPK=mitogen-activated protein kinase. NET=neutrophil extracellular trap. TLR=toll-like receptor.

même après ajustement des facteurs de risque inclus dans le syndrome métabolique [12]. Les comorbidités associées à la goutte comprenant l'insuffisance rénale, la maladie coronarienne, l'insuffisance cardiaque, l'accident vasculaire cérébral, la maladie artérielle périphérique, l'obésité, l'hyperlipidémie, l'HTA, le diabète et le tabagisme doivent être traitées comme une partie intégrale dans la prise en charge de la goutte [3]. Enfin, une attention particulière doit être portée sur la goutte secondaire notamment iatrogène et principalement dues aux diurétiques qui doivent être vivement proscris [13].

TRAITEMENT DE L'ACCÈS GOUTTEUX

La crise aiguë de goutte doit être traitée le plus tôt

possible. Le patient goutteux entièrement informé sur sa maladie, doit être éduqué à l'automédication aux premiers prodromes de l'accès. Le choix des traitements est basé essentiellement sur la présence ou non de contre-indications, la réponse antérieure du patient à une molécule et le nombre et le type d'articulations atteintes (v 3)[3].

La colchicine : posologie revisitée

La tubuline représente la cible privilégiée de la colchicine. C'est une protéine ubiquitaire constituant les microtubules qui forment le cytosquelette cellulaire et qui jouent un rôle clef dans la division de la cellule. La colchicine ainsi bloque la prolifération cellulaire préférentiellement leucocytaire,

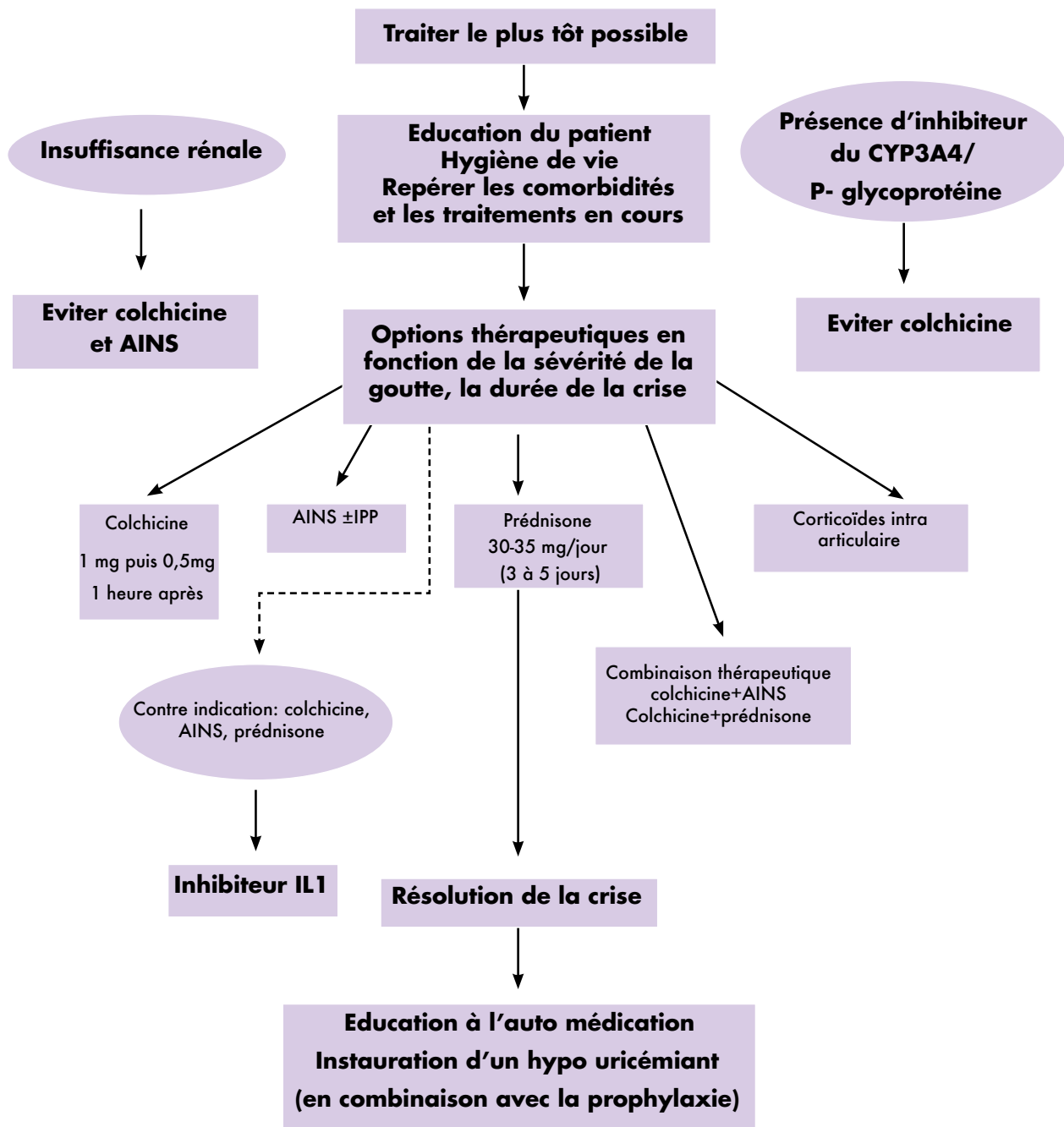


Figure 3 : Stratégie thérapeutique de la crise de goutte - EULAR 2016

diminue le recrutement des neutrophiles et inhibe de nombreuses voies de signalisation et de sécrétion de cytokines et chémokines. La colchicine bloque également la production de la COX2 et des prostaglandines ainsi que la libération de l'arachidonate 5-lipoxygénase au niveau des alvéoles macrophagiques [14]. Efficace à la dose de 0,015 mg/kg, toxique à partir de 0,1 mg/kg, la colchicine doit être instaurée dans les premières 12 heures de l'accès à une dose de charge de 1 mg suivie

de 0,5 mg à 1 heure plus tard au 1^{er} jour. La colchicine à dose élevée n'est pas dénuée d'effets indésirables. Dans ce sens, une faible dose (par exemple 0,5 mg deux à trois fois/jour) peut être suffisante chez certains patients pour traiter les accès. Elle doit être évitée en cas d'insuffisance rénale. La co-prescription de colchicine avec des inhibiteurs du CYP3A4 et/ou avec une P-glycoprotéine (érythromycine...) doit être proscrite [3].

Anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS peuvent être prescrits soit seuls en cas d'intolérance ou de contre indication à la colchicine ; soit en association avec la colchicine en cas de réponse insuffisante. Les mesures appropriées à une utilisation tolérée des AINS doivent être prises (IPP, contres indications)[3].

Les corticoïdes

Une dose orale équivalente à 30-35 mg/jour de prednisolone pendant 3 à 5 jours, seule ou en association avec la colchicine, ainsi qu'une infiltration de corticoïdes, peuvent être une option thérapeutique envisageable en fonction de la sévérité et de la durée de la crise de goutte [3].

Les inhibiteurs de l'interleukine 1 (IL1)

Libéré essentiellement par le monocyte ou le macrophage immature, IL 1 β joue un rôle central dans l'initiation et l'amplification des accès de goutte. En effet, les microcristaux d'urates de sodium contribuent à l'activation de NALP3 inflammasome dans le monocyte, ce qui aboutit à la libération de la caspase 1 qui est une protéase induisant la sécrétion de l'IL1 β . Cette cytokine pro inflammatoire active à son tour le macrophage et les polynucléaires neutrophiles et amplifie ainsi la réponse inflammatoire.

a. Canakinumab (Ilaris®)

Le canakinumab est un anticorps monoclonal entièrement humain, préconisée majoritairement en AMM pour les gouttes où l'utilisation de colchicine, AINS ou corticoïdes est contre indiquée, mal tolérée ou non suffisamment efficace (au moins 3 crises au cours des 12 mois précédents). Le canakinumab à une injection unique de 150 mg, a prouvé son efficacité versus l'acétate de triamcinolone 40 mg sur la douleur et la probabilité de survenue d'une nouvelle crise de goutte dans les 12 semaines suivant le traitement. Le niveau de preuve chez les patients en impasse thérapeutique est toutefois faible [15, 16].

b. Anakinra (Kineret®)

C'est un antagoniste recombinant du récepteur l'IL1. Quelques études ouverte et rapports de cas ont montré son efficacité à 100 mg/j (3 à 7 jours) dans la gestion de l'accès goutteux réfractaire à la colchicine, AINS et corticoïdes [17, 18].

c. Rilonacept (Arcalyst®)

Le rilonacept est un récepteur soluble recombinant entièrement humain de l'IL1. Administré seul, il n'a pas montré de différence significative sur le soulagement de la douleur aiguë par rapport à l'indométacine chez des patients souffrant de crise de goutte [19].

d. Inhibiteur de caspase : Pralnacasan

Le pralnacasan bloque l'enzyme de conversion de l'IL 1 β . Même si cet inhibiteur est efficace dans des modèles animaux, il n'y a que peu de rapports sur son efficacité clinique chez l'homme [20].

e. Neutrophil extracellular traps (NETose)

La NETose est un mécanisme d'activation du polynucléaire neutrophile (PN) [8]. Elle est impliquée dans la résolution de l'accès goutteux et constitue une nouvelle approche thérapeutique dans la prise en charge de la crise de goutte [8, 21].

L'hormone adrénocorticotrope (ACTH)

L'hormone adrénocorticotrope (ACTH) ou la corticotrophine a été utilisée depuis longtemps dans la crise de goutte. En effet, plusieurs études ont démontré son efficacité et dans certains cas, son action plus rapide que les AINS et les corticoïdes avec un excellent profil de tolérance. Il a été supposé que l'action anti-inflammatoire de l'ACTH provenait de ses propriétés stéroïdes. Cependant, des données expérimentales ont conclu que l'ACTH agisse indépendamment de l'axe corticotrope [22].

Mesures adjuvantes

Des mesures parallèles sont simultanément réalisées notamment une immobilisation, un glaçage articulaire, une ponction évacuatrice à visée antalgique, diagnostique et thérapeutique ainsi qu'une alcalinisation des urines qui permettra d'éviter la lithogénèse uratique rénale [23].

Prophylaxie des accès goutteux

La prophylaxie des crises de goutte permet d'éviter une récurrence des accès lors d'introduction d'un traitement hypo uricémiant. Cette prophylaxie est recommandée pendant les 6 premiers mois et doit être entièrement expliquée et discutée avec le patient [24]. Elle est basée essentiellement sur la colchicine à 0,5-1 mg/jour, une dose qui doit être réduite chez les patients présentant une insuffisance rénale. Si la colchicine n'est pas tolérée ou contre-indiquée, une prophylaxie avec les AINS à faible dose peut être envisagée [3].

TRAITEMENT HYPO-URICÉMIANT DE LA GOUTTE: LA MÉTHODE « TREAT TO TARGET »

La méthode « Treat to target » a pour objectif de cibler, par des traitements hypo-uricémiants, une uricémie en dessous du point de saturation de l'urate de sodium, ce qui permet la dissolution des dépôts uratiques pathogènes. Une pharmacothérapie rationnelle (PTR) peut

être sollicitée en combinant les différents modes d'action des hypo uricémiants en une stratégie thérapeutique plus efficace. De ce fait, la PTR permet d'atteindre avec plus d'efficacité et de tolérance de faibles niveaux d'uricémie, une absence de formation de nouveaux cristaux et une prévention précoce du risque cardiovasculaire chez les patients atteints de goutte. Sur le plan conceptuel, un effet hypo-uricémiant additif devrait survenir lors de la combinaison de deux modes d'action différents [25]. Tenant compte de ce concept, l'European League Against Rheumatism (EULAR) préconise de maintenir l'uricémie en dessous de 60mg/l ou en dessous de 50 mg/l en cas de goutte sévère c'est-à-dire compliquée de tophi, d'atteinte rénale (lithiase, néphropathie urique ou d'insuffisance rénale) ou d'arthropathie uratique (figure 4)[3].

Quand traiter ?

Un traitement hypo-uricémiant doit être initié, puis maintenu à vie chez tous les patients ayant une goutte sévère [1]. En l'absence de sévérité, la répétition d'au moins de deux accès par an est une indication à un traitement hypo-uricémiant [26]. De même, l'instauration d'un hypo-uricémiant lors d'un premier accès goutteux n'est indiqué que chez un patient jeune de moins de 40 ans, ou en cas d'une hyper uricémie supérieure à 80 mg/l ou de présence de comorbidités (altération de la fonction rénale, hypertension artérielle, cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque) [3]. C'est dans ce cas qu'il faut discuter avec le patient des bénéfices et des risques des traitements hypo-uricémiants au long cours. Il faut savoir, par exemple, qu'après un premier accès aigu goutteux, 40 % des patients n'en referont pas dans l'année. En revanche, 80 % d'entre eux feront un nouvel accès dans les trois années qui suivent [27]. Même si l'instauration d'un traitement hypo uricémiant à distance des crises est controversée [28], elle reste préconisée [3, 29]. Enfin, insistons sur le fait qu'à ce jour, il n'est pas recommandé de traiter pharmacologiquement les hyperuricémies asymptomatiques en absence d'insuffisance rénale ou de comorbidités cardiovasculaires [29], compte tenu d'une balance bénéfique risque incertaine [23]. En effet, seul environ 10 % des patients hyperuricémiques ont une goutte. De plus, l'hyperuricémie n'est qu'un facteur de risque de goutte parmi plusieurs, dont on sait qu'il varie selon l'importance de l'uricémie : le risque annuel de goutte est de 0,5 % pour une uricémie comprise entre 70 et 90 mg/l. Il est en revanche d'environ 5 % pour une hyperuricémie supérieure à 90 mg/l. Enfin, à cinq ans, seuls 22 % des patients ayant une hyperuricémie de plus de 90 mg/l feront une goutte [30].

Inhibiteurs de la xanthine oxydase (IXO)

a. Allopurinol

Cet inhibiteur non spécifique de la xanthine oxydase a depuis longtemps été l'hypo-uricémiant de référence. Un premier passage hépatique le converti en oxypurinol, qui est le métabolite actif excrété par voie rénale. Son efficacité est dose-dépendante : il faut le débiter à une posologie initiale de 100 mg/j, qui sera progressivement augmentée toutes les deux semaines jusqu'à atteindre la dose qui permettra le maintien de l'uricémie en dessous de 60 mg/dl [31]. L'insuffisance rénale est un obstacle important à l'obtention d'une uricémie basse avec l'allopurinol. En cas de fonction rénale normale, la posologie de l'allopurinol peut être augmentée jusqu'à 600, voire 800 mg/j [32], ce qui contrôle dans ce cas l'hyperuricémie de la majorité des patients goutteux, mais avec sans doute une augmentation du risque de réaction allergique, car sa posologie doit être réduite et adaptée à la clairance de créatinine [33].

b. Fébuxostat (Adénuric®)

Le fébuxostat est un inhibiteur sélectif non purinique de la xanthine oxydase. Sa demi-vie est de six heures et son métabolisme est essentiellement hépatique. Il est indiqué actuellement en cas d'échec ou d'intolérance à l'allopurinol. Aux doses préconisées, il est plus efficace que 300 mg d'allopurinol, mais on ne sait pas ce qu'il en serait avec des doses plus importantes d'allopurinol [34]. La baisse de l'uricémie est importante et rapide, d'où la fréquence des crises de goutte qui impose une prophylaxie. La dose recommandée est de un comprimé à 80 mg/j. Après seulement deux à quatre semaines, si l'acide urique est supérieur à 60 mg/l, on augmente la dose à un comprimé à 120 mg/j. Aucune adaptation n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance supérieure à 30 ml/min). Le fébuxostat n'est pas recommandé en cas d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance hépatique, en cas de cardiopathie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive [35].

c. Ulodesine

Utilisé en oncologie, l'ulodesine est un unique et nouvel agent qui inhibe la purine nucléoside phosphorylase, une enzyme qui intervient dans les premières étapes de production de la xanthine oxydase et de l'urate [36].

Les uricosuriques

Quatre-vingt-dix pour cent des hyperuricémies ne sont pas dues à une hyperproduction mais plutôt à un défaut d'excrétion rénale de l'acide urique [2]. En effet, l'acide

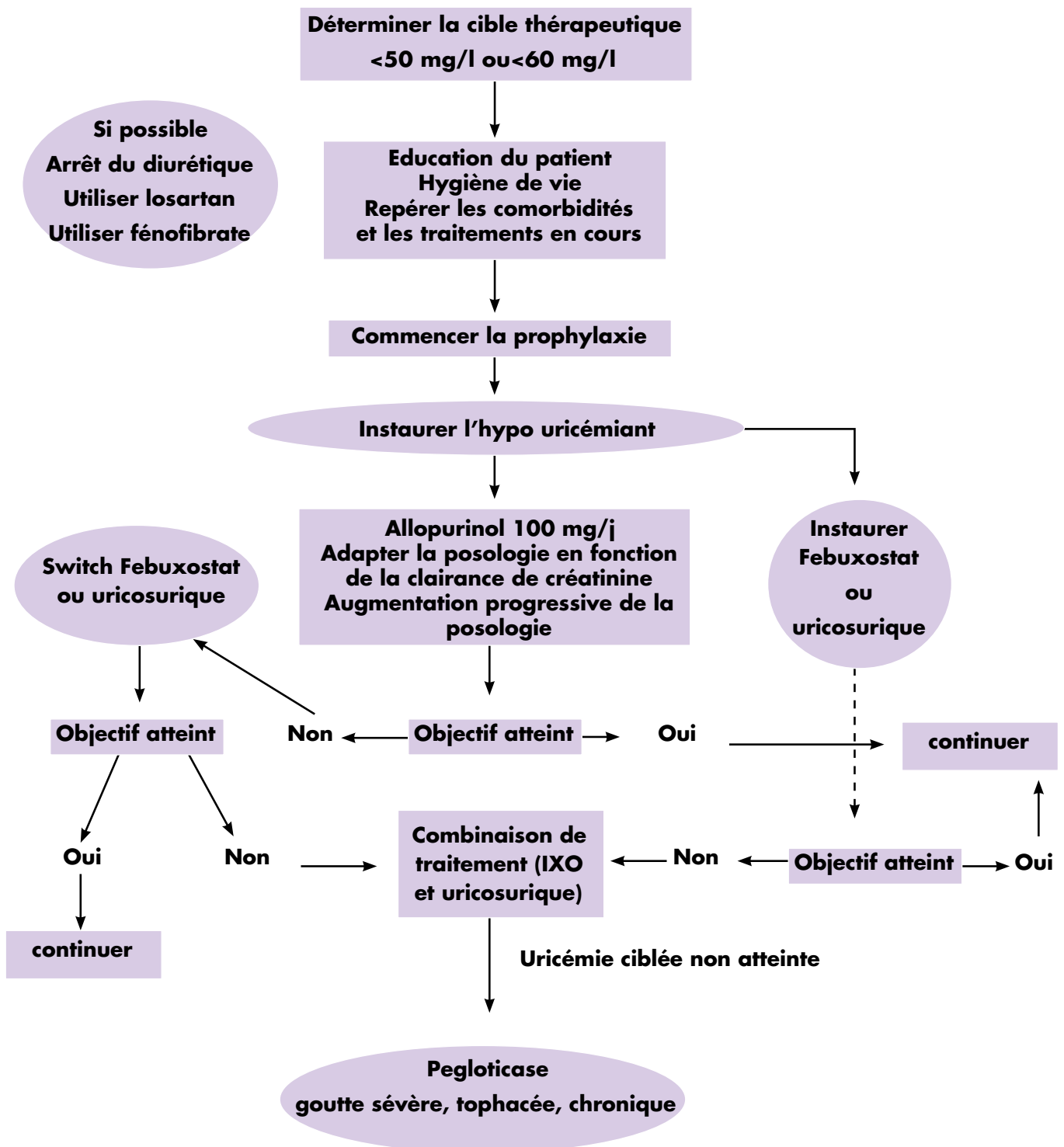


Figure 4 : Stratégie thérapeutique pour le traitement hypo uricémiant des patients goutteux - EULAR 2016

urique filtré est réabsorbé par le tubule proximal par des transporteurs d'anions (URAT1, SLC2A9, OAT 1, OAT3, OAT4, ABCG2, GLUT9...)[37]. Les uricosuriques induisent tous un risque de lithiase uratique, qu'il faut prévenir par des apports hydriques abondants et une alcalinisation des urines (bicarbonate de soude, eau de vichy, jus de

citron...). Ils ne peuvent être utilisés que chez les goutteux sans antécédent lithiasique et dont l'uraturie est normale (<600mg/24 heure). Les uricosuriques peuvent être administrés seuls ou en association avec l'allopurinol en cas de baisse insuffisante de l'uricémie [38].

a. Probénicidé (Bénémidé®)

Il peut être indiqué en cas d'échec ou d'intolérance à l'allopurinol. Il ne permet une réduction de l'uricémie en dessous de 60 mg/l que chez 60 % des patients [39]. La posologie de 500 mg/j est progressivement augmentée toutes les deux à trois semaines jusqu'à 2 g/j au maximum. Au-delà de cette dose, apparaît un risque de surdosage notamment source de convulsions. Les autres effets secondaires doivent être rappelés : dyspepsie, éruption cutanée, lithiase urique, hépatite et syndrome néphrotique exceptionnel [39].

b. Benzbromarone (Désuric®).

La benzbromarone est considéré comme plus efficace, tant sur le niveau d'uricémie atteint et la régression des tophus, que l'allopurinol. A une posologie de 50 à 100 mg/j, elle a permis de réduire l'uricémie même chez des patients hypo excréteurs résistants à 300 mg/j d'allopurinol [40]. Elle est efficace même en cas d'insuffisance rénale modérée définie par des clairances comprises entre 20 et 80 ml/mn, y compris chez le transplanté rénal [41].

c. Fénofibrate et losartan

En plus de leurs propriétés respectivement d'hypolipémiant et d'antihypertenseur, le fénofibrate et le losartan sont aussi uricosuriques. Certes, leur effet hypo-uricémiant est faible par rapport à celui de l'allopurinol ou du fébuxostat, mais ils peuvent être prescrits avantageusement chez les goutteux avec hypercholestérolémie ou hypertendus [42].

d. Lesinurad (Zurampic®)

Nouvelle AMM dans la goutte, c'est un uricosurique inhibiteur sélectif de la réabsorption rénale d'urate, qui bloque spécifiquement les transporteurs URAT1 et OAT4 au niveau de la membrane apicale du tubule rénal proximal [43]. Une seule dose de 200 mg de lesinurad était capable de baisser après six heures les taux d'uricémie de 33% [44].

e. Verinurad

Le verinurad (RDEA3170) est un nouvel inhibiteur sélectif de la réabsorption de l'urate. Résultats pertinents démontrés lors des études de phase 1 [45].

f. Arhalofenate

L'arhalofenate est à la fois un inhibiteur sélectif des URAT1 et OAT4 et un récepteur modulateur activé par les proliférateurs des peroxysomes. Et à travers ce mécanisme, il est capable de réduire les seuils de l'uricémie et les niveaux d'IL1 β [46].

g. Tofisopam (Grandaxin®)

Agoniste du récepteur GABA, le tofisopam est un dérivé benzodiazépinique et uricosurique. A une dose de 300 mg, le tofisopam était capable de baisser après 2 heures et demi, le taux d'acide urique de 36% chez des sujets sains [47].

Les uricolytiques

a. Pegloticase (Krystexxa®)

Il s'agit d'une uricase porcine recombinante pégylée (polyéthylène glycol (PEG) uricase). AMM valide dans toute l'Union européenne depuis 2013 dans les gouttes réfractaires aux hypo-uricémiants conventionnels. La pegloticase est administré par perfusion intraveineuse lente (d'au moins 2 heures) toutes les deux semaines, à une dose recommandée de 8 mg. Les effets secondaires étaient essentiellement des réactions allergiques, des événements cardiovasculaires mais surtout des accès aigus de goutte. En pratique, l'administration de pegloticase, qui est contre-indiquée chez les patients ayant un déficit en G6PD, nécessite une surveillance rigoureuse [48].

b. Rasburicase (Fasturtec®)

La rasburicase est une forme recombinante d'uricase. Administrée par voie IV en hospitalisation à la dose de 0,2 mg/kg/perfusion mensuelle. Elle a une AMM limitée à la prévention de l'hyperuricémie aiguë des lyses tumorales sous chimiothérapie [49].

CONCLUSION

Grace aux médicaments déjà existants et autres émergents, la prise en charge de la goutte va prendre un nouvel élan. Toutefois, des études évaluant la thérapie combinée optimale pour le traitement d'une crise aiguë ainsi que la comparaison directe (efficacité, tolérance, coût-utilité) entre hypo-uricémiants émergents s'avèrent indispensables.

DÉCLARATION D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

RÉFÉRENCES

1. Diller M, Fleck M. [An update on gout: diagnostic approach, treatment and comorbidity]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946). 2016;141(16):1164-6.
2. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet* (London, England). 2016;388(10055):2039-52.
3. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F. 2016

Traitement de la goutte : actualités et perspectives.

- updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. 2016.
4. Ankli B, Krahenbuhl S. [Gout management: an update]. *Therapeutische Umschau Revue therapeutique*. 2016;73(3):115-24.
 5. Anzai N, Ichida K, Jutabha P, Kimura T, Babu E, Jin CJ, et al. Plasma urate level is directly regulated by a voltage-driven urate efflux transporter URATv1 (SLC2A9) in humans. *The Journal of biological chemistry*. 2008;283(40):26834-8.
 6. Chhana A, Lee G, Dalbeth N. Factors influencing the crystallization of monosodium urate: a systematic literature review. *BMC musculoskeletal disorders*. 2015;16:296.
 7. Misawa T, Takahama M, Kozaki T, Lee H, Zou J, Saitoh T, et al. Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome. *Nature immunology*. 2013;14(5):454-60.
 8. Schauer C, Janko C, Munoz LE, Zhao Y, Kienhofer D, Frey B, et al. Aggregated neutrophil extracellular traps limit inflammation by degrading cytokines and chemokines. *Nature medicine*. 2014;20(5):511-7.
 9. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(10):1789-98.
 10. Choi HK, Liu S, Curhan G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(1):283-9.
 11. Bardin T. Hyperuricemia starts at 360 micromoles (6 mg/dl). *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2015;82(3):141-3.
 12. Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Klauser-Braun R. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2008;19(12):2407-13.
 13. Mitnala S, Phipps-Green A, Franklin C, Horne A, Stamp LK, Merriman TR, et al. Clinical and genetic features of diuretic-associated gout: a case-control study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2016;55(7):1172-6.
 14. Molad Y. Update on colchicine and its mechanism of action. *Current rheumatology reports*. 2002;4(3):252-6.
 15. Sivera F, Wechalekar MD, Andres M, Buchbinder R, Carmona L. Interleukin-1 inhibitors for acute gout. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(9):Cd009993.
 16. Dubois EA, Rissmann R, Cohen AF. Rilonacept and canakinumab. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2011;71(5):639-41.
 17. Petite SE. Effectiveness of Anakinra in Acute Gout: A Retrospective Review of Initial and Refractory Therapy. *American journal of therapeutics*. 2016.
 18. Van Wabeke J, Dhondt E, Peene I, Piette Y. Anakinra in resistant gout: a case report. *Acta clinica Belgica*. 2016:1-3.
 19. Terkeltaub RA, Schumacher HR, Carter JD, Baraf HSB, Evans RR, Wang J, et al. Rilonacept in the treatment of acute gouty arthritis: a randomized, controlled clinical trial using indomethacin as the active comparator. *Arthritis Research & Therapy*. 2013;15(1):R25.
 20. Howley B, Fearnhead H. Caspases as therapeutic targets. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2008;12(5a):1502-16.
 21. Schorn C, Janko C, Krenn V, Zhao Y, Munoz LE, Schett G, et al. Bonding the foe - NETting neutrophils immobilize the pro-inflammatory monosodium urate crystals. *Frontiers in immunology*. 2012;3:376.
 22. Daoussis D, Antonopoulos I, Andonopoulos AP. ACTH as a treatment for acute crystal-induced arthritis: update on clinical evidence and mechanisms of action. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2014;43(5):648-53.
 23. Witt M, Schulze-Koops H. [Hyperuricemia and gout : New aspects of an old disease]. *Der Internist*. 2016;57(7):656-65.
 24. Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Jackson RL. Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: analysis of data from three phase III trials. *Clinical therapeutics*. 2010;32(14):2386-97.
 25. Jansen TL. Rational pharmacotherapy (RPT) in goutology: Define the serum uric acid target & treat-to-target patient cohort and review on urate lowering therapy (ULT) applying synthetic drugs. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2015;82(4):225-9.
 26. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae S, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis care & research*. 2012;64(10):1447-61.
 27. Ferraz MB, O'Brien B. A cost effectiveness analysis of urate lowering drugs in nontophaceous recurrent gouty arthritis. *The Journal of rheumatology*. 1995;22(5):908-14.
 28. Crittenden DB, Pillinger MH. The year in gout: 2012-2013 - a walk through the 2012 ACR Gout Treatment Guidelines. *Bulletin of the Hospital for Joint Disease (2013)*. 2013;71(3):189-93.
 29. Robinson PC, Stamp LK. The management of gout: Much has changed. *Australian family physician*. 2016;45(5):299-302.

30. Campion EW, Glynn RJ, Delabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *The American journal of medicine*. 1987;82(3):421-6.
31. Sarawate CA, Brewer KK, Yang W, Patel PA, Schumacher HR, Saag KG, et al. Gout medication treatment patterns and adherence to standards of care from a managed care perspective. *Mayo Clinic proceedings*. 2006;81(7):925-34.
32. Chao J, Terkeltaub R. A critical reappraisal of allopurinol dosing, safety, and efficacy for hyperuricemia in gout. *Current rheumatology reports*. 2009;11(2):135-40.
33. Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *The American journal of medicine*. 1984;76(1):47-56.
34. Garcia-Valladares I, Khan T, Espinoza LR. Efficacy and Safety of Febuxostat in Patients with Hyperuricemia and Gout. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2011;3(5):245-53.
35. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis research & therapy*. 2010;12(2):R63.
36. Bantia S, Parker C, Upshaw R, Cunningham A, Kotian P, Kilpatrick JM, et al. Potent orally bioavailable purine nucleoside phosphorylase inhibitor BCX-4208 induces apoptosis in B- and T-lymphocytes—a novel treatment approach for autoimmune diseases, organ transplantation and hematologic malignancies. *International immunopharmacology*. 2010;10(7):784-90.
37. Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet (London, England)*. 2010;375(9711):318-28.
38. Bardin T, Desideri G. How to manage patients with gout. *Current medical research and opinion*. 2013;29 Suppl 3:17-24.
39. Boger WP, Strickland SC. Probenecid (benemid); its uses and side-effects in 2,502 patients. *AMA archives of internal medicine*. 1955;95(1):83-92.
40. Kojima S, Kojima S, Hifumi A, Soejima H, Ogawa H. Therapeutic strategy for efficient reduction of serum uric acid levels with allopurinol versus benzbromarone in hyperuricemic patients with essential hypertension - A randomized crossover study (terao study). *International journal of cardiology*. 2016;224:437-9.
41. Fujimori S, Ooyama K, Ooyama H, Moromizato H. Efficacy of benzbromarone in hyperuricemic patients associated with chronic kidney disease. *Nucleosides, nucleotides & nucleic acids*. 2011;30(12):1035-8.
42. Saar J, Kirch W. [A new application for well-known pharmaceuticals - losartan and fenofibrate as potential remedies against gout?]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2014;139(12):608.
43. Miner JN, Tan PK, Hyndman D, Liu S, Iverson C, Nanavati P, et al. Erratum to: Lesinurad, a novel, oral compound for gout, acts to decrease serum uric acid through inhibition of urate transporters in the kidney. *Arthritis Research & Therapy*. 2016;18(1):236.
44. Miner J, Tan PK, Hyndman D, Liu S, Iverson C, Nanavati P, et al. Lesinurad, a novel, oral compound for gout, acts to decrease serum uric acid through inhibition of urate transporters in the kidney. *Arthritis Research & Therapy*. 2016;18(1):214.
45. Gillen M SZ, Miner JN. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Tolerability of Verinurad, a Selective Uric Acid Reabsorption Inhibitor, in Healthy Adult Male Subjects. *American College of Rheumatology (ACR)* 2016.
46. Barranco C. Crystal arthritis: Arhalofenate safely prevents gout flare. *Nature reviews Rheumatology*. 2016;12(5):252.
47. Hatayama M, Sumida C, Kurajoh M, Shiraishi J, Okazaki H, Shoji T, et al. Acute Effects of Oral Tofisopam on Plasma Concentration and Urinary Excretion of Uric Acid and Oxypurinol. *Current clinical pharmacology*. 2015.
48. Alternative treatment for chronic gout could relieve pain for thousands. The recently approved intravenous drug, pegloticase, may work when other treatments don't. *DukeMedicine healthnews*. 2013;19(1):3.
49. Herrington JD, Dinh BC. Fixed, low-dose rasburicase for the treatment or prevention of hyperuricemia in adult oncology patients. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*. 2015;21(2):111-7.