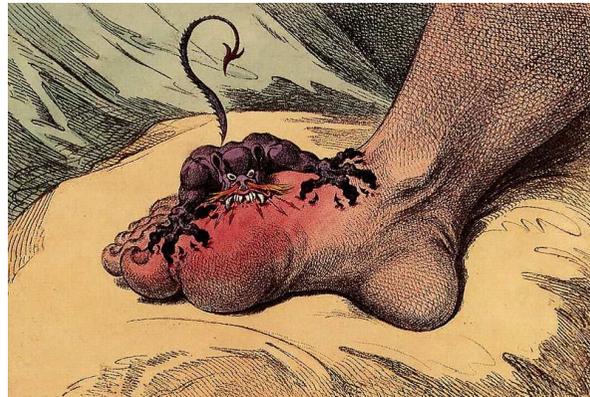


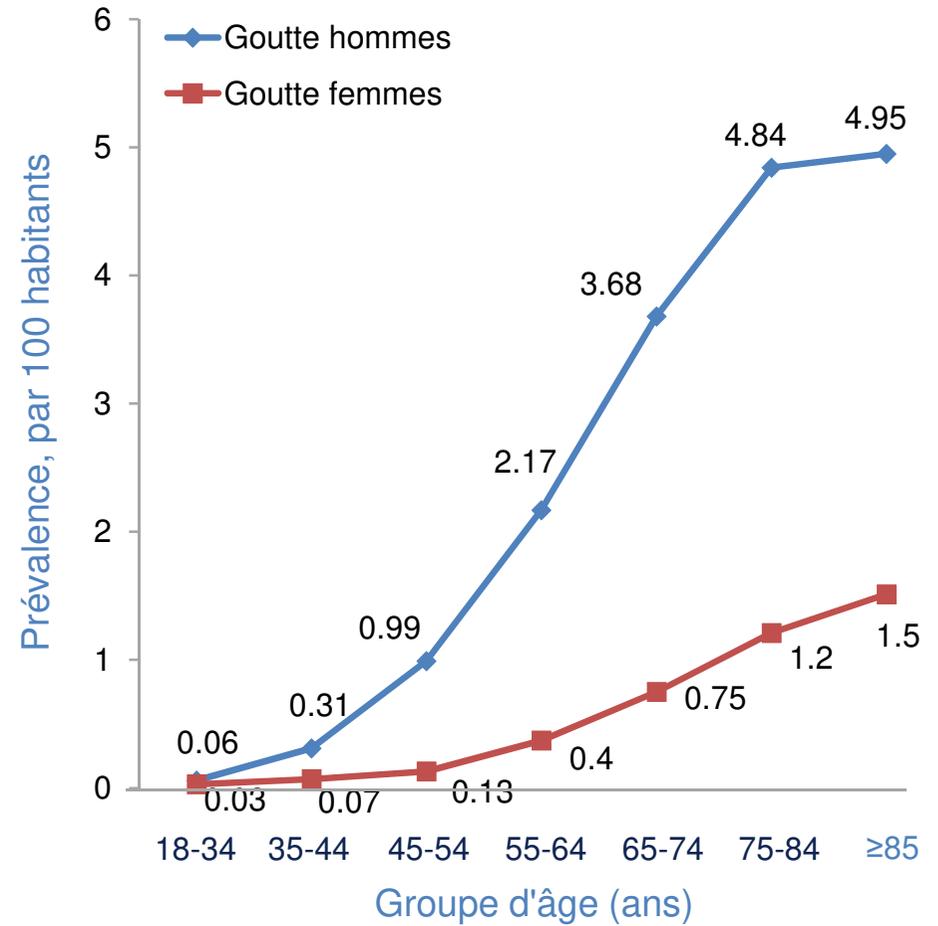
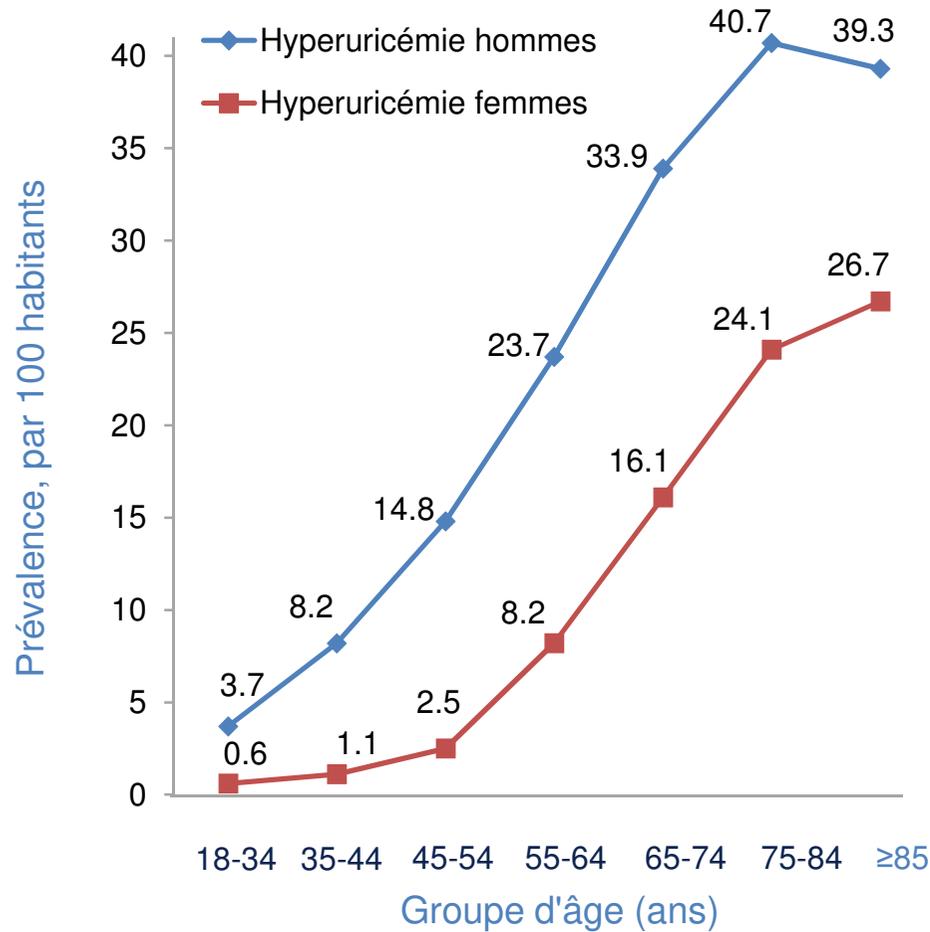
Prise en charge de la goutte en 2017



P-A Pessina Avril 2017

Plan de la présentation

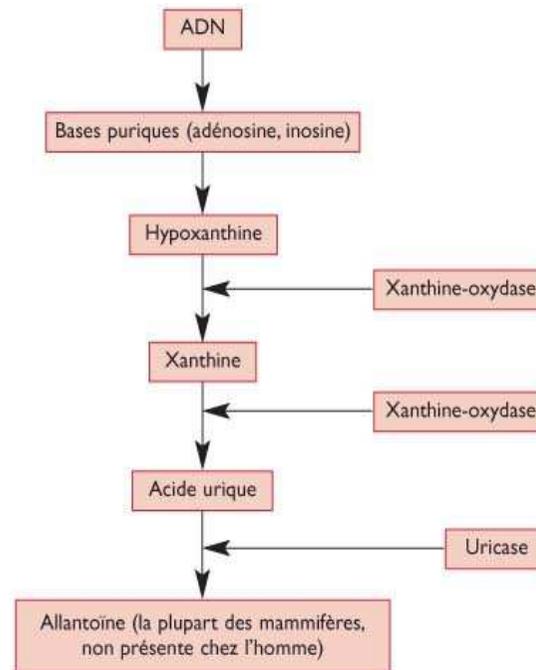
- Généralités
- Goutte aiguë
- Goutte chronique
 - allopurinol
 - febuxostat (adenuric[®])
 - uricosurique



* Acide urique sérique > 360 µmol/l

** Données d'Italie

Métabolisme de l'acide urique



Physiopathologie

- Hyperuricémie
 - Excès de formation d'acide urique
 - Défaut d'excrétion rénale
 - Excès d'absorption d'aliments riches en purines

Facteurs de risques de l'hyperuricémie

- Génétique 40-70 % , 28 gènes identifiés
- Age, sexe
- Ethnie (îles du pacifique)
- Obésité
- Alcool, sodas
- HTA, IRC
- Médicaments: diurétiques, aspirine cardio, ciclosporine, tacrolimus

Goutte

Manifestations cliniques

- Goutte aiguë
- Goutte chronique ou tophacée
- Lithiases urinaires 5-10 % de toutes les lithiases
 - Calculs uniquement d'urates de sodium, ou mixtes

Goutte aiguë

présentation clinique

- Monoarthrite
- Souvent en fin de nuit
- Fréquemment à un pied
- Résolution spontanée en quelques jours
- Intervalle libre de douleurs
- Parfois crises polyarticulaires

Arthrite podagrale



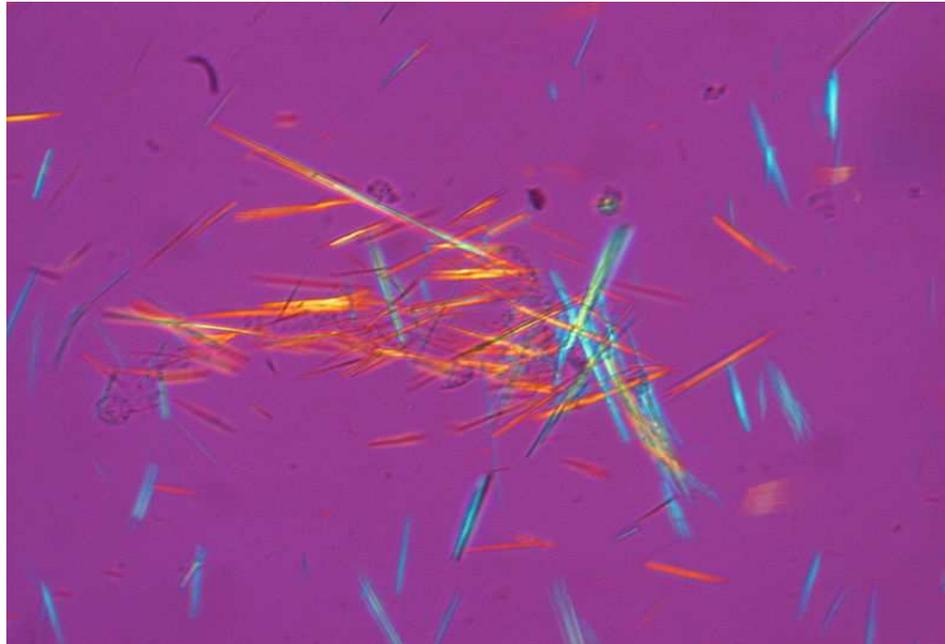
Diagnostique

- Mise en évidence de cristaux d'urates de sodium dans le liquide synovial

Examen du liquide articulaire



Cristaux d'urates de sodium



Goutte aiguë

examens complémentaires

Analyse du liquide synovial

Leucocytose, ↑ VS et CRP

Uricémie ↑ ↓ normale

Examens d'imagerie

Goutte aiguë

Diagnostic différentiel

- Arthrite septique
- CPPD, Hydroxyapatite
- Dermohypodermite
- Fracture de fatigue
- Arthrose digitale lors "d'une poussée"
- Monoarthrite autre maladie rhumatologique
(Arthrite réactionnelle, PR, SPA...)

Goutte aiguë

Prise en charge

- AINS
- Colchicine
- Corticostéroïdes
- Antagonistes de l'IL1

Goutte aiguë prise en charge

- Le traitement doit être débuté le plus vite possible
- Maintenu 2-3 jours après la disparition des symptômes douloureux
- Pas d'introduction d'un hypo- uricémiant pendant la crise aiguë, mais le poursuivre sans changement si le patient est déjà traité

Goutte aiguë

AINS

- Traitement de premier choix
- Résolution des symptômes en qqs jours → 1 semaine
- Fonction rénale
- Comorbidités (IC ,antécédents digestifs)
- Autres traitements (Anticoagulants, diurétiques)

Goutte aiguë

Colchicine

- En cas de contre-indication aux AINS
- Dose 3 x 0.5 à 1 mg le premier jour
- Puis 2 x 0.5 à 1 mg les jours suivants
- Contre indiqué si Clearance à la créat < 30 ml/min, si insuffisance hépatique
- Diarrhées
- CYP3A4 : Statines, erythromycine ,anti-retroviraux, diltiazem, verapamil, pamplemousse

Goutte aiguë

Corticostéroïdes

- Injection intra- articulaire
- IM
- Per os: prednisone 30-40 mg le premier jour puis doses décroissantes sur 7-10 jours
- Contre indication : Diabète
- Utile: Patients âgés, anticoagulés, IRC

Goutte aiguë

Antagonistes de l'IL1

- IL1 important médiateur de l'inflammation dans la goutte aiguë
- Anakinra: 100mg 1 inj/ jour (récepteur antagoniste de l'IL1)
- Canakinumab: 150 mg (anticorps monoclonal anti IL1)

Goutte chronique

objectifs thérapeutiques

Prévenir les récurrences d'arthrites goutteuses

Eviter les dommages osseux, articulaires et dans les autres tissus

Empêcher la survenue de nouvelles lithiases urinaires





Goutte chronique

prise en charge non pharmacologique

Perte pondérale

Augmenter l'activité sportive

Changements alimentaires

Eviter les sodas

Diminution consommation d'alcool

Supprimer les médicaments ↑ uricémie

Amélioration du syndrome métabolique (HTA)

Goutte chronique

Médicaments

- Inhibiteurs de la xanthine–oxydase (ixo)
 - Allopurinol 1965
 - Febuxostat (adenuric[®])2016 en CH
- Uricosurique

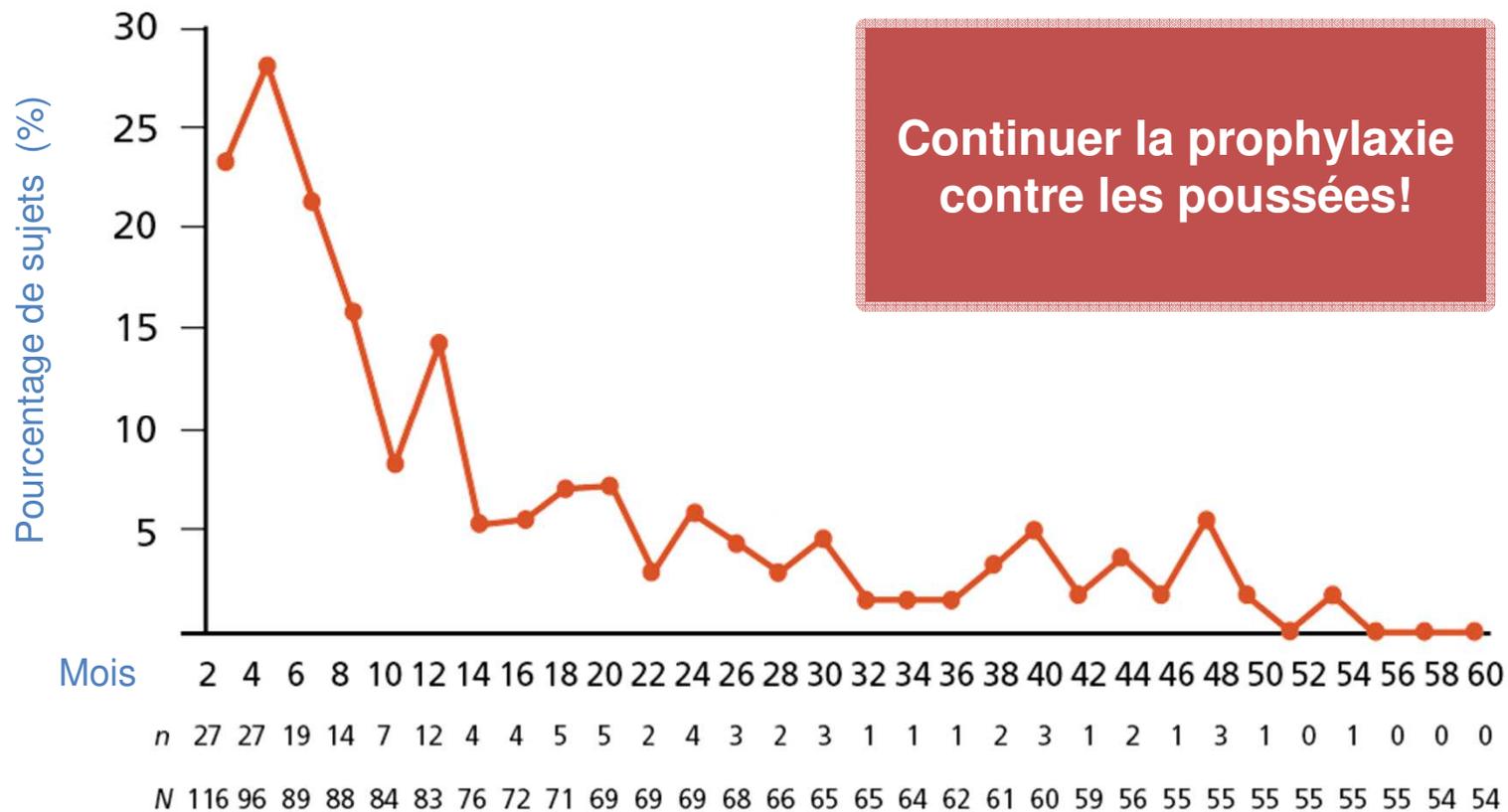
Goutte chronique

principes généraux du traitement

- Ne pas débiter d'ixo pendant une crise aiguë
- **Toujours accompagner l'ixo d'un médicament pour prévenir la survenue de crises aiguës (AINS, colchicine, prednisone)**
- Débiter TTT à faible doses 100 mg/j allopurinol ou febuxostat 40 mg/j
- Tenir compte de la fonction rénale
- Durée du traitement indéfinie
- Losartan , fibrates, vitamine C

Patients atteints de goutte nécessitant un traitement contre une poussée

Pourcentage de sujets atteints de goutte ayant eu besoin d'un traitement contre des poussées alors qu'ils recevaient la dose d'entretien (étude FOCUS)



«N» représente le nombre total de sujets recevant une dose stable finale de fébuxostat pendant la durée prévue, tandis que «n» désigne le nombre total de sujets ayant signalé au moins une poussée de goutte ayant nécessité un traitement au cours de l'intervalle de temps donné.

Goutte chronique

cibles thérapeutiques

- ACR < 300 $\mu\text{mol/l}$ urates de sodium
- EULAR < 360 $\mu\text{mol/l}$ urates de sodium

Goutte chronique IXO

allopurinol(1)

- Analogue purines, inhibiteur non sélectif de xanthine oxydase
excrétion rénale
- Attention asiatiques : HLA-B5801
- Début à 100 mg/j si clearance à la créatinine > 60 ml /min puis
augmenter progressivement
- Si clearance inférieure débiter à 1.5 mg /j / ml de clearance
- Ne pas utiliser si clearance inférieure à 30 ml/min
- Effets sec: plus fréquents en cas IR
- Rash, leucopénie, thrombopénie, diarrhées, fièvre
- SHA: rash érythémateux, fièvre, hépatite, IRA, éosinophilie
mortalité 25%

Goutte chronique

allopurinol (2)

- Augmenter progressivement les doses jusqu'à la valeur cible
- Surveiller 2 fois / an: créat, urates, tests hépatiques
- Interactions: azathioprine, 6 mercaptopurine

Goutte chronique

febuxostat (adenuric[®]) 1

- Inhibiteur sélectif de la xanthine oxydase
- N'est pas un analogue purine
- Excrétion hépatique et rénale
- Occupe un canal de dimer de xanthine oxydase
- Dose initiale 40mg/j → 80 mg/j
- Azathioprine, 6 mercaptopurine
- Effets sec: ↑ tests hépatiques, rash, nausées arthralgies, céphalées ,diarrhées

Goutte chronique

febuxostat (adenuric[®]) 2

- Pas d'adaptation de la dose si clearance à la créat > 30 ml /min
- Efficace pour atteindre uricémie cible, diminuer récurrences de crise de goutte et pour diminuer les tophis
- Prix 1.50 /j

Goute chronique uricosurique 1

- Hyperuricémie est due dans > 80 % des cas à un défaut d'excrétion rénale
- Très peu d'efficacité / ixo
- Beaucoup d'interaction (↓excrétion de pénicilline) et de toxicité
- Benzbromarone retiré en CH après 3 cas d'hépatite sévère (2 décès)
- Probenecid (santuril®)

Goute chronique uricosurique 2

- Probenecid: 250 mg 2x/j → 500 -1000 mg 2-3 x / j
- Plutôt en combinaison avec ixo
- Contre-indiqué en cas de lithiase urinaire
- Inefficace si clearance à la créat < 50 ml/min
- Lesinurad (inhibe l'action d'URAT1 et OAT4) uniquement en combinaison disponible aux USA depuis 2015
- Rash, lithiases, troubles digestifs

Goutte chronique

uricase

- **Pegloticase** : uricase porcine liée à éthylène glycol
- Perfusion 8mg/2sem, perfusion 2h
- Prémédication: anti-histaminique, solumedrol, paracétamol
- 2 études randomisées contre placebo évaluation entre 3^{ème} et 6^{ème} mois : disparition d'au moins 1 tophus 40%/7%
- 42% des sujets avaient atteints uricémie cible/0%
- Crises de goutte 19%
- AC anti- pegloticase
- Réactions sévères pdt perfusion 5 cas/225

Goutte chronique

uricase

- **Rasburicase:** uricase recombinante non pégylée
- Surtout été utilisée pour prévenir les atteintes rénales lors de syndrome de lyse tumorale
- Protéine animale non modifiée ,risque développement d'AC élevé

Traitement de la goutte en 2017

messages à ramener à la maison

- Maladie chronique très fréquente mais avec le moins bon taux d'adhérence thérapeutique
- Diagnostique : mise en évidence de cristaux
- Crise aiguë: AINS, colchicine, stéroïdes
- **Pas ixo lors de crise aiguë, pas de modification si déjà en cours**
- Goutte chronique: Allopurinol ou adenuric®
- Pendant 6 mois avec un traitement préventif
- Attention à la fonction rénale



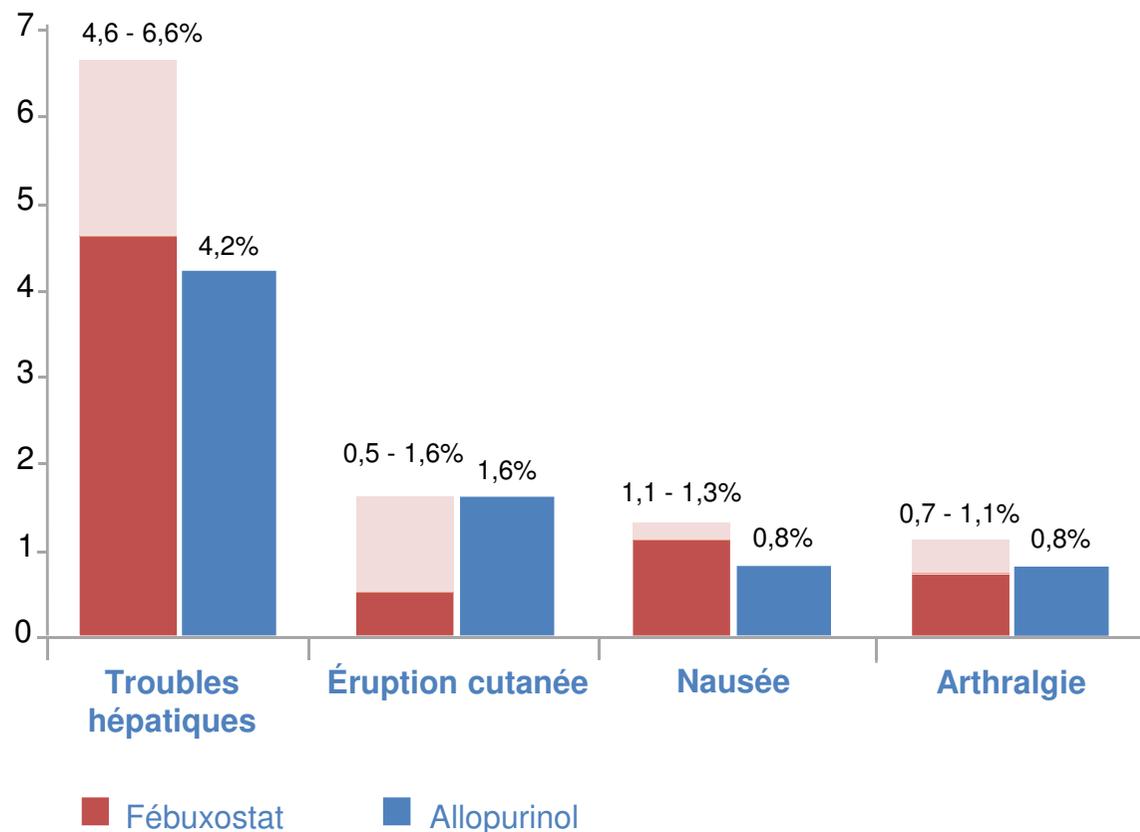
Le fébuxostat est contre-indiqué chez

- Les patients traités par la mercaptopurine ou l'azathioprine

Mises en garde et précautions spéciales chez

- Patients atteints de cardiopathie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive
- Le fébuxostat à 80 mg peut être utilisé chez les patients traités en concomitance par la théophylline sans risque d'augmenter les taux plasmatiques de théophylline. Aucune donnée disponible pour le fébuxostat à 120 mg
- Patients ayant une altération de la fonction thyroïdienne (taux accrus de TSH)
- Un test de la fonction hépatique est recommandé avant l'instauration du traitement par le fébuxostat et périodiquement par la suite, selon le jugement clinique (des résultats légèrement élevés aux tests de la fonction hépatique ont été observés chez des patients traités par le fébuxostat)

Les effets indésirables les plus fréquents du fébuxostat et d'allopurinol¹



Fébuxostat:

- La fréquence des effets indésirables est comparable à celle de l'allopurinol¹
- Aucun cas connu d'insuffisance hépatique¹
- À ce jour, des réactions cutanées graves n'ont pas été observées dans les études²



Erosions



Goutte tophacée



Goutte tophacée



	Fébuxostat	Allopurinol
Structure chimique	Non purinique	Analogue des purines
Inhibition de la xanthine-oxydase	Inhibition sélective	Inhibition non sélective
Voie d'administration	Orale	Orale
Posologie	40-80 mg	100-900 mg (généralement 300 mg)
Demi-vie	1,3 à 15,8 heures	Allopurinol: 1 à 3 heures
Excrétion	Hépatique et rénale*	Rénale
Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée	Non	Oui

Profil d'innocuité:

Aucun ajustement posologique nécessaire

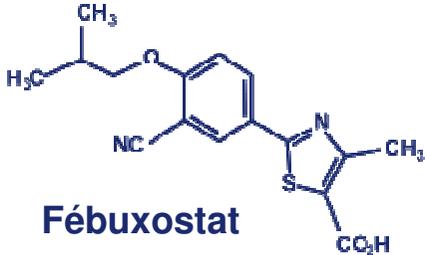
- en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée
- en cas d'insuffisance hépatique légère (mais surveiller les enzymes hépatiques et utiliser uniquement la dose de 80 mg)
- chez les patients âgés
- relativement au sexe

Aucune interaction médicamenteuse significative avec

- Colchicine, indométhacine, naproxène, hydrochlorothiazide, warfarine ou désipramine

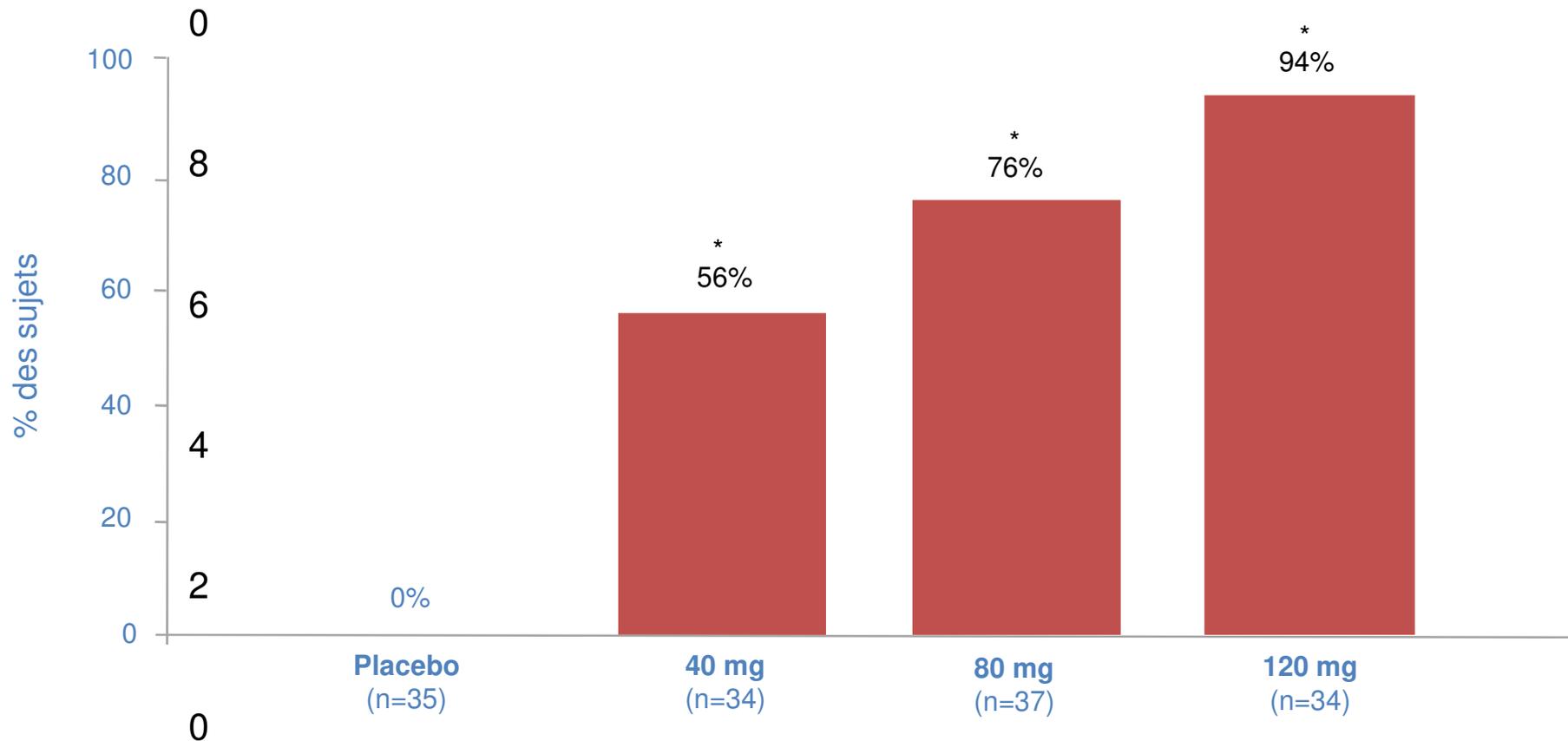
La prudence est de mise lorsque le fébuxostat est administré aux patients ayant une altération de la fonction thyroïdienne

Le fébuxostat a une biodisponibilité et un effet inhibiteur sur la XO supérieurs à ceux de l'allopurinol

	 <p>Fébuxostat</p>	<div style="background-color: #4a7ebb; color: white; padding: 5px; border: 1px solid #333;">Fébuxostat</div> <p>↓</p>	<div style="background-color: #a52a2a; color: white; padding: 5px; border: 1px solid #333;">Allopurinol</div> <p>↓</p>
Sélectivité	Inhibiteur sélectif de la xanthine-oxydase	Inhibiteur non sélectif de la xanthine-oxydase	
Structure chimique	Non purinique	Analogue des purines	
Biodisponibilité (orale)	84 %	79 ± 20 %	
Excrétion	Hépatique et rénale*	Rénale	

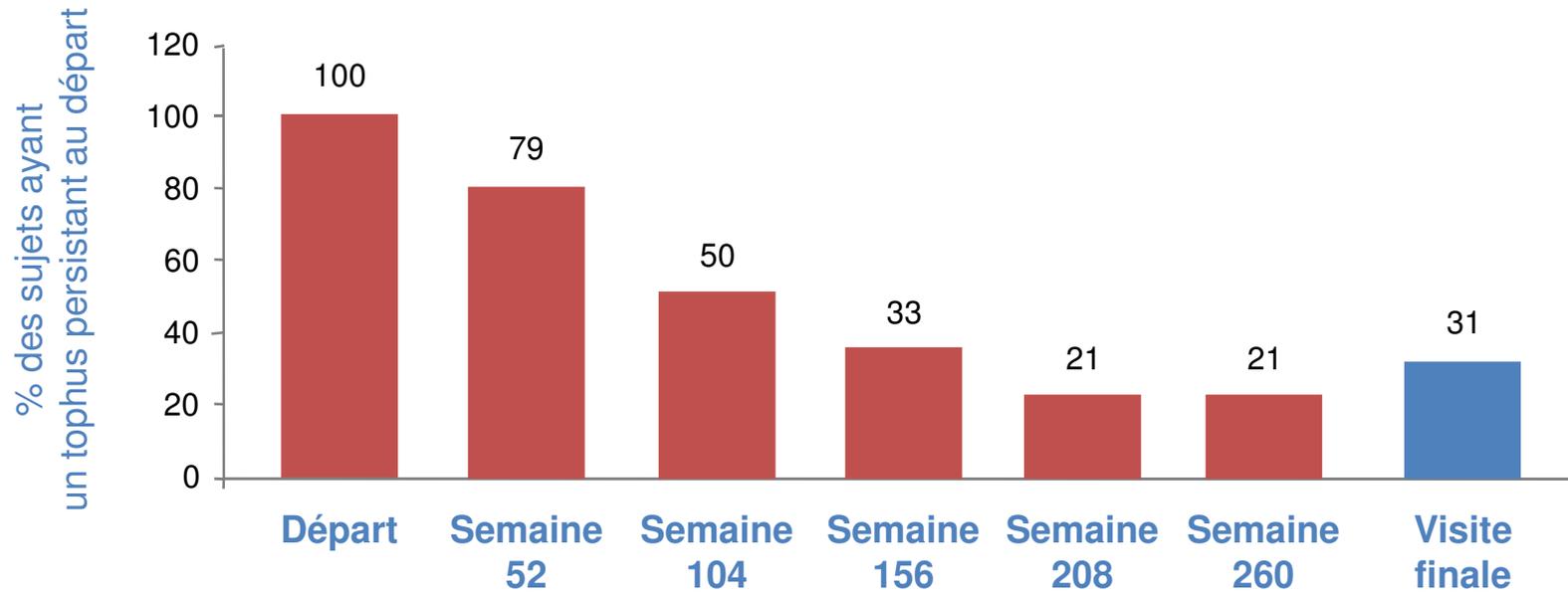
D'après: Yu KH. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov 2007;1:69-75. information professionnelle Adenuric. Bioavailability data: Day RO, et al. Clin Pharmacokinet. 2007;46:623-644. / Khosravan R, et al. Br J Clin Pharmacol. 2008;65:355-363.

Proportion de sujets atteints de goutte et d'hyperuricémie ayant un taux d'acid urique < 360 µmol/l à la visite finale (à 28 jours)



Population en ITT: 140 sujets avec des taux d'acid urique ≥ 480 µmol/l au jour -2

* p < 0,001 p/r au placebo



- 26 patients atteints de goutte ont commencé l'étude avec un tophus palpable
- Le taux de résolution de tophus chez les patients ayant terminé l'étude de 5 ans (semaine 260) était de 69 %

Les effets secondaires les plus fréquents du fébuxostat

Fréquent: $\geq 1/100$ et $< 1/10$; les effets indésirables étaient principalement légers à modérés

- Mal de tête
- Diarrhée
- Nausée
- Troubles hépatiques
- Éruption cutanée
- Œdème
- Crises aiguës