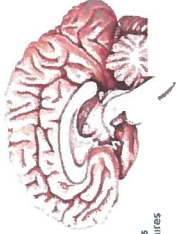
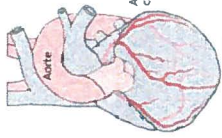
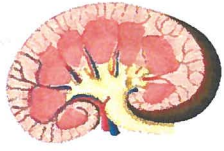


Conséquences de l'hyperuricémie

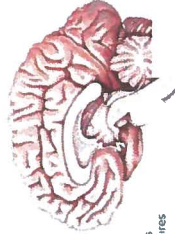
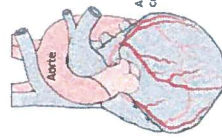
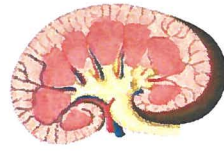


PA Guerne, 1.2017, Rhumatologie
Hôpitaux
Universitaires
Genève



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

Conséquences de l'hyperuricémie

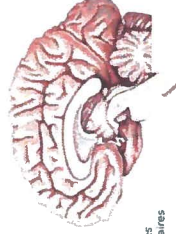
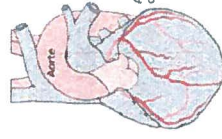
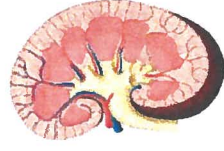


PA Guerne, 1.2017, Rhumatologie
Hôpitaux
Universitaires
Genève



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

Conséquences de l'hyperuricémie

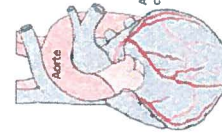
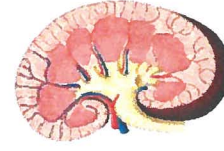


PA Guerne, 1.2017, Rhumatologie
Hôpitaux
Universitaires
Genève



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

Conséquences de l'hyperuricémie



PA Guerne, 1.2017, Rhumatologie
Hôpitaux
Universitaires
Genève



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

Une histoire de
15 millions
d'années

Une histoire de
15 millions
d'années
...
qui s'accélère



Uricase

-15 M d'années



Epidémiologie de la goutte

- Prévalence ↑↑↑

Epidémiologie de la goutte

- Prévalence

Epidémiologie

- Prévalence ↑↑↑
- Vieillesse de la population

	<45 ans	45-64 ans	≥65 ans
♂	0.34%	3.35%	4.64%
♀	0.02%	1.2%	1.95%

Epidémiologie

- Prévalence ↑↑↑
- Vieillessement de la population

<45 ans	45-64 ans	≥65 ans
♂ 0.34%	3.35%	4.64%
♀ 0.02%	1.2%	1.95%

- Épidémie d'obésité

< percentile 20	> percentile 80
Goutte: 3.4%	Goutte: 11.4%

Epidémiologie

- Prévalence ↑↑↑
- Vieillessement de la population

<45 ans	45-64 ans	≥65 ans
♂ 0.34%	3.35%	4.64%
♀ 0.02%	1.2%	1.95%

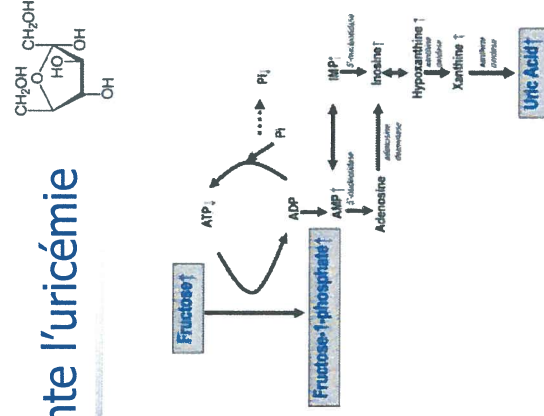
- Épidémie d'obésité

< percentile 20	> percentile 80
Goutte: 3.4%	Goutte: 11.4%

- Consommation de fructose

Le fructose augmente l'uricémie

- Fructose
 - ↑ la dégradation de l'ATP en AMP
 - ≥ 2 rations sodas au fructose ⇒ 2.5 pour l'incidence de la goutte (2.6 pour la bière et 1.6 pour la liqueur)



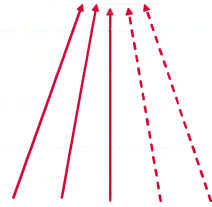
Goutte-hyperuricémie: pathologies associées

- Néphropathies
 - Obésité
 - Hyperglycémie
 - Hypertension
 - Hyperlipidémie
- Hyperuricémie**

Goutte-hyperuricémie: pathologies associées

- Néphropathies
- Obésité
- Hyperglycémie
- Hypertension
- Hyperlipidémie

Hyperuricémie

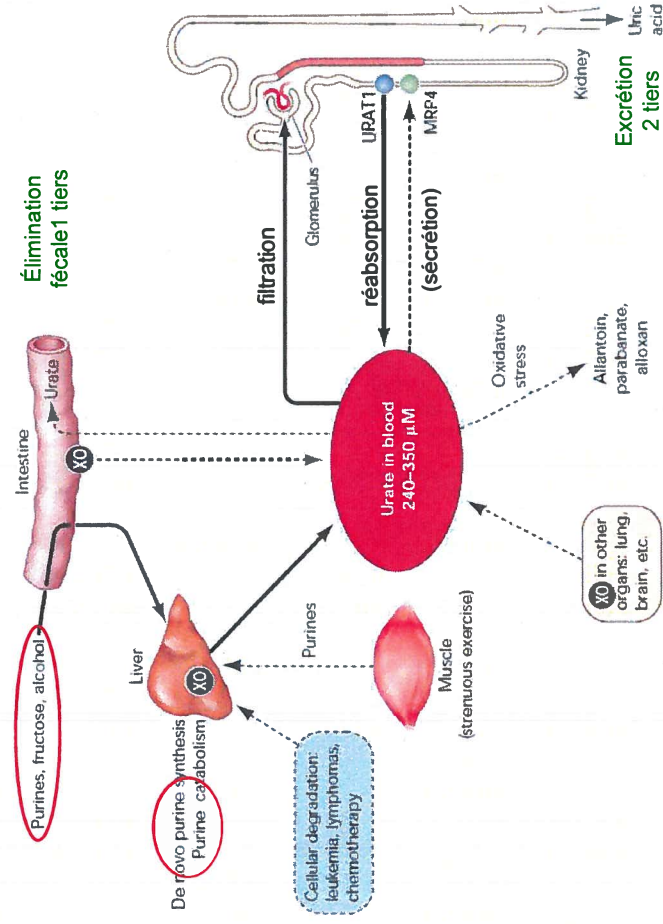
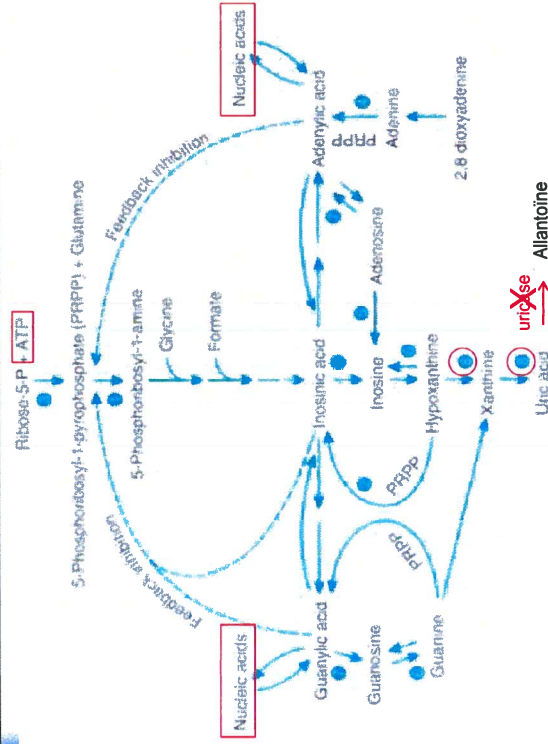


Singh, Curr Opin Rheumatol, 2011
Dalbeth, Lancet, 2016

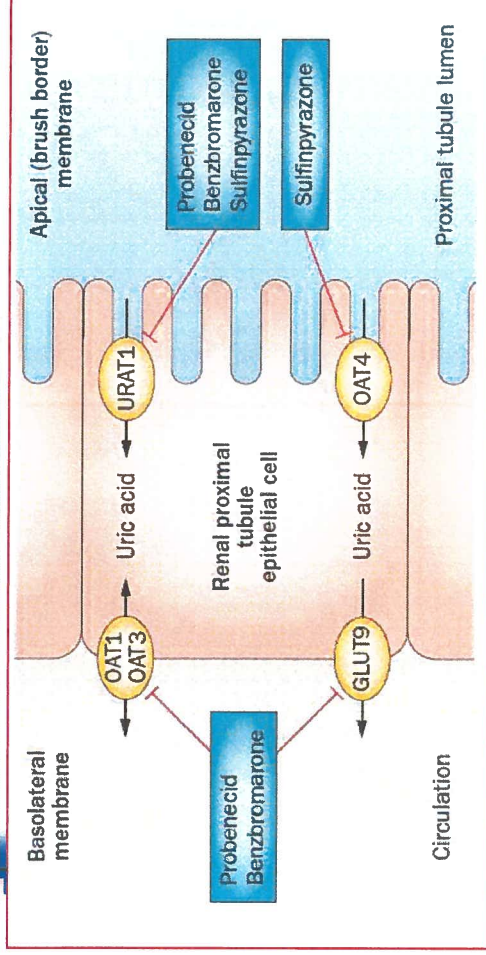
Hyperuricémie

- Physiopathologie ?

Métabolisme des purines

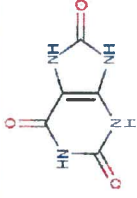


Réabsorption des urates



Rees et al. *Nature Review Rheumatology*, 2014

Is there anything good in uric acid ?



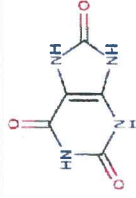
Antioxydant !



- Potent antioxidant : contributes to approximately **60%** of the free radical scavenging activity in human serum.
- Maybe particularly important in the central nervous system (high oxygen use, high lipid content)

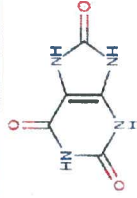
Alvarez-Lario, Q J Med, 2011
Jesus, Eur J Neurol, 2012
Gao, Neurology (IF 8.166), Feb 2016

Is there anything good in uric acid ?

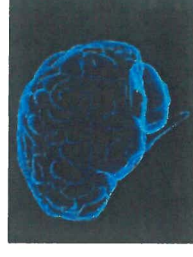


- Prospective study: Elevated plasma urate levels are associated with decreased risk of Parkinson disease in men and women.
 - Gao, Neurology (IF 8.166), Feb 2016
- Population-based cohort study: Gout associated with decreased risk of Alzheimer's disease.
 - Lu, Ann Rheum Dis (IF 12.38), 2010

Is there anything good in uric acid ?

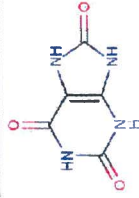


YES



Alvarez-Lario, Q J Med, 2011
Jesus, Eur J Neurol, 2012
Gao, Neurology (IF 8.166), Feb 2016

Is there anything good in uric acid ?



YES

- Génétique
- Évolutionniste
- Épidémiologique



Alvarez-Lario, Q J Med, 2011
Jesus, Eur J Neurol, 2012
Gao, Neurology (IF 8.166), Feb 2016

Richette, Nat. Rev. Rheumatol, 2014

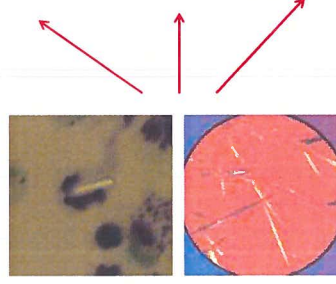
Deleterious effects of uric acid !

Deleterious effects of uric acid !



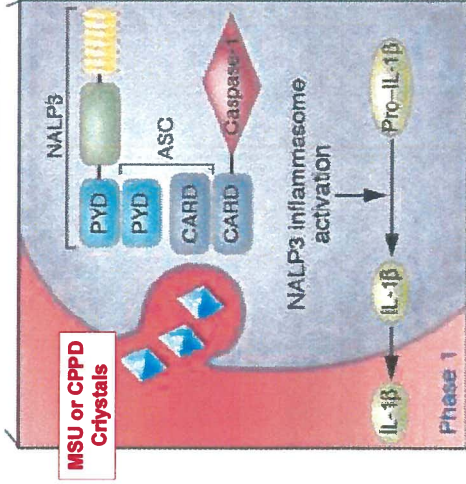
Cristaux et inflammation

- Activation des cellules endothéliales, fibroblastes, synoviocytes et chondrocytes
- Recrutement et dégranulation des PMNs
- Production - relâchement
 - Cytokines
 - IL1, IL6 and IL8
 - Enzymes cataboliques (MMPs)



Richette, Nat. Rev. Rheumatol, 2014

Cristaux et inflammasome



Martinson, J Clin Invest, 2006
 Martinon - Tschopp, Nature, 2005

Dalbeth, Lancet, 2016

Deleterious effects of Uric acid outside gout ?

- Serum urate ≥ 10 mg/dL (600 $\mu\text{mol/l}$)
 - 86% of subjects had chronic kidney disease stage 2
 - 66% had hypertension
 - 65% were obese
 - 33% had heart failure
 - 33% had diabetes
 - 23% had myocardial infarction
 - and 12% had stroke
- These prevalences **3-33 times higher** than those in the lowest serum urate category (<4 mg/dL – 240 $\mu\text{mol/l}$).

Goutte-hyperuricémie: pathologies associées

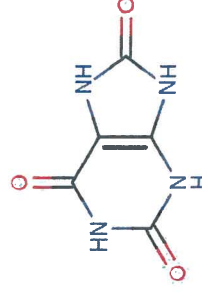
- Dysfonction érectiles
- Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)

Hyperuricémie

Dalbeth, Lancet, 2016

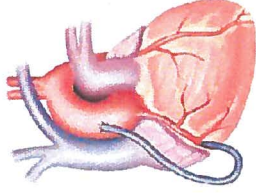
Deleterious effects of Uric acid !

- Uric acid is an antioxidant outside of the cell, but a **pro-oxidant inside the cell**
- Uric acid can lead to endothelial cell dysfunction, inflammation, and vascular smooth muscle proliferation.
- Elevated uric acid is also found to induce a pro-inflammatory state



Richette, Nat. Rev. Rheumatol, 2014

Allopurinol as a Cardiovascular Drug ?



Allopurinol as a Cardiovascular Drug ?

CLINICAL RESEARCH STUDY

THE AMERICAN
JOURNAL of
MEDICINE®

IF = 5.0



Effect of Allopurinol on Cardiovascular Outcomes in Hyperuricemic Patients: A Cohort Study

Kasper Søltøft Larsen, MD, PhD,^{a,b,c} Anton Pottegård, MSc Pharm, PhD,^b Hanne M. Lindegaard, MD, PhD,^c Jesper Hallas, MD, PhD^{a,b}

^aDepartment of Clinical Chemistry & Pharmacology, Odense University Hospital, Odense C, Denmark; ^bClinical Pharmacology, Institute of Public Health, University of Southern Denmark, Odense C, Denmark; ^cDepartment of Rheumatology, Odense University Hospital, Odense C, Denmark.

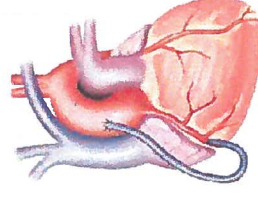
2016

Effect of Allopurinol on Cardiovascular Outcomes in Hyperuricemic Patients: A Cohort Study.

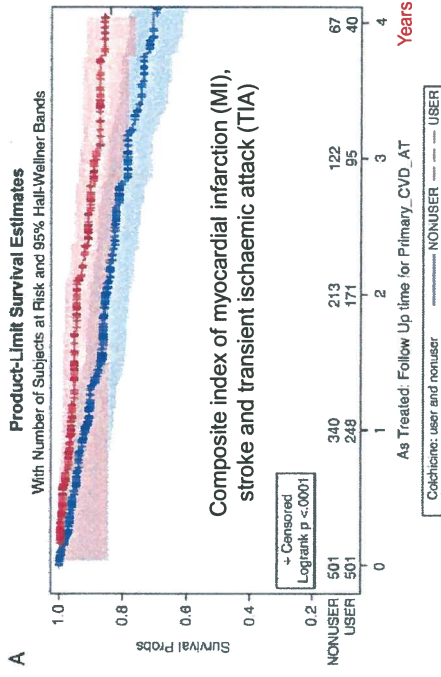
CLINICAL SIGNIFICANCE

- We find that allopurinol is associated with decreased cardiovascular outcomes.
- Our findings favor a more aggressive approach to prescribing allopurinol.

Colchicine as a Cardiovascular Drug ?



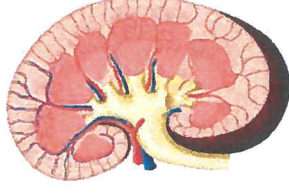
Effects of colchicine on risk of cardiovascular events and mortality among patients with gout



Solomon, Ann Rheum Dis (IF 12.4), 2016

Richette, Nat. Rev. Rheumatol, 2014
Dalbeth, Lancet. 2016

Uric Acid as a Target of Therapy in CKD



- Experimental evidence :
 - Uric acid may harm kidneys by increased local inflammation.
- Large prospective observational studies
 - Increased serum uric acid levels predict the development and progression of CKD.
- Interventional studies
 - Suggest that decreasing uric acid levels in hyperuricemic patients with CKD might slow CKD progression.

Deleterious effects of uric acid !

- Should we treat hyperuricemia to decrease CV or renal morbidity and mortality ?

Richette, Nat. Rev. Rheumatol, 2014
Dalbeth, Lancetv, 2016

Deleterious effects of uric acid !

- Should we treat hyperuricemia to decrease CV or renal morbidity and mortality ?
- Not known with certainty yet !
- Probably in certain settings

Richette, Nat. Rev. Rheumatol, 2014
Dalbeth, Lancetv, 2016

Optimal uric acid levels ?

- Not known with certainty yet !
- Certainly not too high ($\leq 360-420\mu\text{mol/l}$)
 - As suggested by the fact that a proper lifestyle generally keeps gout away and probably accompanied the selection pressure that led to uricase loss
- Certainly not too low ($\geq 250-290\mu\text{mol/l}$)
 - As suggested by our lost uricase gene and complex active mechanisms of tubular reabsorption

Richette, Nat. Rev. Rheumatol, 2014
Dalbeth, Lancet, 2016

Optimal uric acid levels ?

- Patients with asymptomatic hyperuricaemia should be treated by nonpharmacological means.
- In patients with gout, long-term pharmacological inhibition of XO is a treatment strategy that might also reduce cardiovascular and renal comorbidities.

Richette, Nat. Rev. Rheumatol, 2014
Dalbeth, Lancet, 2016

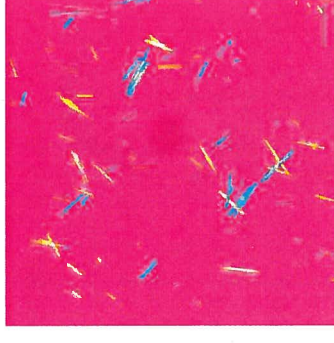
Dosage de l'uricémie

- Hyperuricémie (> Moyenne + 2 déviations standards)
 - 240 - 480 mmol/L
- Précipitation des cristaux d'urate dans les articulations et les tissus
 - 408 - 420 mmol/L

Mais

- Diminution pendant la crise !!!

Diagnostic de la goutte



Symptômes

- Douleurs +++
 - → MTP1, chevilles, bourses (olécrâne)
 - Apparition brusque ! (installation en < 24h)
 - Apparition souvent en fin de nuit !
 - Début après excès d'OH
 - Début après stress biologique ou physique
 - Traumatismes
 - Microtraumatismes répétés
 - Infections
 - Interventions chirurgicales

Diagnostic différentiel

- SpA périphérique
 - Mono-oligoarthrites
 - Début après stress biologique ou physique
- Arthrite septique
 - Mono-oligoarthrites
- Arthrite à CPPD (chondrocalcinose)
 - Mono-oligoarthrites
 - → genoux, poignets, MCP 2-3

Tophi



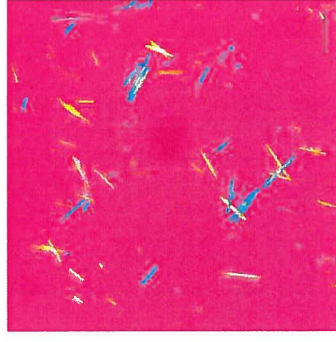
Diagnostic de l'hyperuricémie et de la goutte



Arthropathie uratique



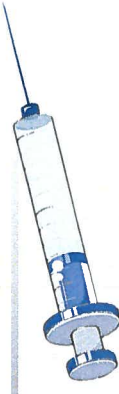
Diagnostic de l'hyperuricémie et de la goutte



Ponction de liquide synovial



Ponctions, infiltrations



- Contre-indications:
 - Cellulite ou dermo-hypodermite sus-jacente
 - Bactériémie ?
 - Trouble de la crase ??
- Difficultés
 - Articulation difficile d'accès

Anti-coagulants, anti-agrégants

	Aspirine	Plavix Ticlid	HBPM	AVK
Ponction - infiltration articulaire	+	+	(+) fin de dose	+ INR < 4,5

- Attitude:
 - **PAS de CI formelle**
 - évaluation du risque/bénéfice

Rev Rhum (éd fr) 2002; 69:8-11
SFR 2005

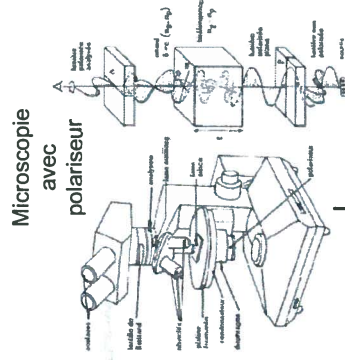
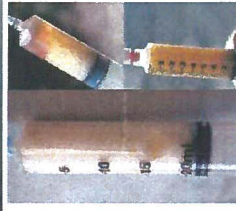
Dosage de l'uricémie

- Hyperuricémie (> Moyenne + 2 déviations standards)
 - 240 - 480 mmol/L
- Précipitation des cristaux d'urate dans les articulations et les tissus
 - 408 - 420 mmol/L

Mais

- Diminution pendant la crise !!!

Liquide synovial



Urates de sodium

- Allongés (aiguilles)
- Négativement et fortement biréfringents



Pyrophosphates de calcium

- Trapus (aiguilles)
- Positivement biréfringents, faiblement



Radiologie ?

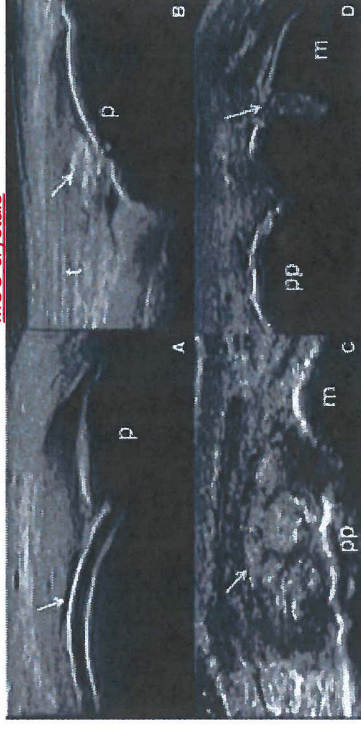
Arthropathie uratique



Dépôts d'acide urique - Tophi

Derangement of the normal fibrillar echotexture of a tendon caused by the aggregates of **MSU crystals**

Double contour sign



Foot. First MTP joint showing an **intra-articular tophus**.

Foot. First MTP joint, showing an **intra-articular discontinuity** of the bone surface (arrow).

Traitement de la crise de goutte ?

Traitement de la crise de goutte ?



Traitement de l'inflammation

	Goutte
Colchicine	+++
AINS	+++
Corticostéroïdes ia	+++
Corticostéroïdes po	+++
Anti-IL-1	+++

Rainer, Annals of Internal Medicine, 2016

Traitement de l'inflammation dans l'IR

	Goutte
Colchicine	+++
AINS	+++
Corticostéroïdes ia	+++
Corticostéroïdes po	+++
Anti-IL-1	+++

Rainer, Annals of Internal Medicine, 2016

Colchicine

- 1^{er} ou 2^{ème} choix dans le traitement de la crise de goutte sans IR
 - Bonne spécificité (test thérapeutique)
 - Très efficace
- Fourchette thérapeutique étroite !
 - Diarrhées
 - Myotoxicité
 - Toxicité cardiaque
 - Hépatotoxicité
 - Toxicité médullaire

Rainer, Annals of Internal Medicine, 2016

Colchicine

- Interaction médicamenteuses
 - Clarithromycine, erythromycine, cyclosporine, tacrolimus, verapamil, statines, fexofénadine, bloqueurs H2, fénofibrate, antitumoraux, inhibiteurs de protéases, et antidépresseurs tricycliques
- Myotoxicité sévère (rhabdomyolyse) lors de combinaisons avec cyclosporine, corticostéroïdes, ou statines

Rainer, Annals of Internal Medicine, 2016

Colchicine et IR

- Jusqu'à 20% d'excrétion par les reins !
- 1/2 vie 2 à 3 fois plus longue dans l'IR qu'avec une fonction rénale normale !

Vargas-Santos, Am J Kidney Dis 2017

Colchicine

- Pousée-crise aiguë:
 - 1 mg au premier signe de poussée puis 0,5 mg 1 heure plus tard; éventuellement encore 0,5 mg 1 heure plus tard.
 - CrCl entre 30 et 80 ml/min : surveillance attentive des événements indésirables (AE).
 - CKD sévère-CrCl <30 ml/min: initial dose: 0.3 mg/d ≤ 1x tous les 2 semaines

Vargas-Santos, Am J Kidney Dis 2017

Corticostéroïdes ?



Corticostéroïdes

- Intra-articulaires
 - Très efficaces
 - Ad 3-4 inj/an/articulation
 - Utilisation limitée en cas de poussées polyarticulaires
- Per os
 - Très efficaces
 - 30-35 mg de prednisonne /j pendant 6-10 j
 - Souvent limités par des contreindications ou des effets secondaires

Abdellatif, Cleve Clin J Med, 2014

Abdellatif, Cleve Clin J Med, 2014

AINS ?

- Premier choix en l'absence d'insuffisance rénale ou d'autres contreindications
- Toxicité rénale !
- Utilisation possible à court terme même dans l'IR
 - Bonne hydratation
 - Fonction rénale pas trop altérée
 - Absence d'insuffisance cardiaque ou d'hypertension
- Prudence: **aucune directive-recommandations** pour des dosages sûrs dans l'IR

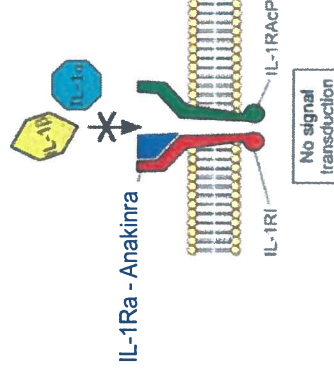
Abdellatif, Cleve Clin J Med, 2014

Inhibiteurs de l'IL-1Ra ?

Abdellatif, Cleve Clin J Med, 2014

Goutte et inhibiteurs de l'IL-1

- Multiples études
- Anakinra (Kineret®)
 - 100 mg/d for 3d
 - ⇒ Amélioration de 50 à 100% des douleurs en 24 à 48h



So, Arthritis Research & Therapy, 2007
Terkeltaub, Ann Rheum Dis, 2009
Schlesinger, Ann Rheum Dis, 2011

Traitement de l'hyperuricémie ?

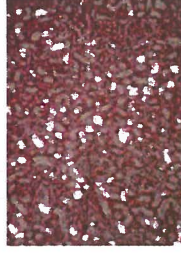
Traitement de l'hyperuricémie !

- Tophi



- Néphropathie uratique

- Arthropathie uratique



- ≥ 3 crises/an

Traitement non-pharmacologique ?

Diminution de la charge d'urates

- **Stop médicaments hyperuricémiants si possible**

- Diurétiques (thiazides ++, diurétiques de l'anse +)
- Aspirine (<1-2 g/j)
- Cyclosporine, tacrolimus
- Ethambutol
- Pyrazinamide
- Béta-bloqueurs
- Inhibiteurs de l'Angioconvertase
- Ritonavir

Aliments et uricémie

Aliments et uricémie

Fortement défavorables

- Abats (ris de veau, foie, rognons)
- Sardines, anchois, harengs, oeufs de poissons
- Coquillages
- Charcuteries
- Viandes jeunes (veau, dindonneau)
- Vins, bière, alcools
- « Sodas »

Moyennement défavorables

- Viande rouge
- Viande blanche
- Autres poissons

Neutres

- Œufs (blanc)
- Protéines végétales
- Fruits-jus de fruits naturels

Protecteurs

- **Laitages** (maigres)
- Café
- Vitamine C
- Cerises

Aliments et uricémie



Neutres

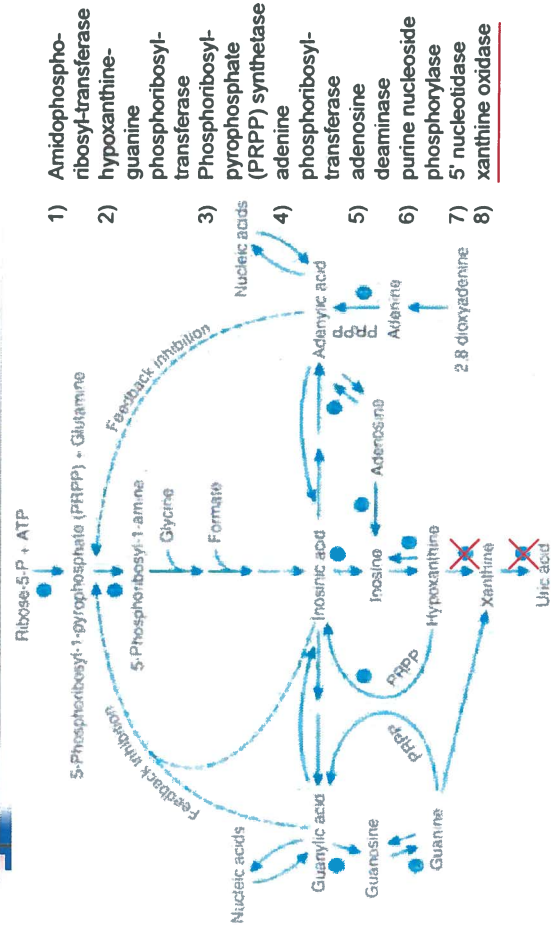
- Œufs (blanc)
- Protéines végétales
- Fruits-jus de fruits naturels

Protecteurs

- **Laitages** (maigres)
- Café
- Vitamine C
- Cerises

Traitement pharmacologique de l'hyperuricémie ?

Allopurinol !



Allopurinol et insuffisance rénale

Dosage recommandé

Clairance créatinine	Dosage recommandé
0-10 ml/min	100 mg / 3j
10-20 ml/min	100 mg / 2j
20-40 ml/min	100 mg / j
40-60 ml/min	150 mg / j
60-100 ml/min	200 mg / j
>100 ml/min	300 mg / j

- Uricémie $\leq 360 \mu\text{mol/l}$: <30% des patients !

Hande, Am J Med, 1984
Dalbeth, J Rheumatol 2006

Allopurinol : toxicité

- Syndrome (AHS), rare.
 - généralement dans les 8 sem après introduction
 - facteurs de risque
 - DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
 - Poly-adénopathie, fièvre élevée, hépatite, pneumopathie interstitielle, néphrite interstitielle, myocardite
 - Mortalité ad >25%



Hande, Am J Med, 1984

Allopurinol : toxicité

- AHS - DRESS
 - généralement dans les 8 sem après introduction
 - facteurs de risque
 - Dose initiale élevée
 - Insuffisance rénale
 - HLA-B*58:01



Hande, Am J Med, 1984

Traitement d'allopurinol: viser la cible

- **Augmentation progressive** ad uricémie de $\leq 360 \mu\text{mol/l}$ (ad 800-900 mg/j)
 - Prophylaxie des crises
 - Colchicine 0.5 mg, 1-2X /j
 - **Signes précoces de DRESS**
 - Premiers signes d'éruption cutanée
 - Mictions douloureuses
 - Hématurie
 - Irritation des yeux
 - Tuméfaction des lèvres / bouche



Stamp, Arthritis Rheum 2011

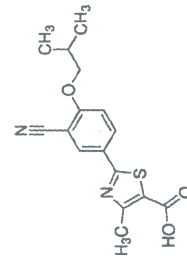
Starting Dose Is a Risk Factor for Allopurinol Hypersensitivity Syndrome

Table 4. Proposed starting dosage of allopurinol based on 1.5 mg per estimated GFR*

Estimated GFR, ml/minute/1.73 m ²	Allopurinol starting dosage
<5	50 mg/week
5-15	50 mg twice weekly
16-30	50 mg every 2 days
31-45	50 mg/day
46-60	50 mg and 100 mg on alternate days
61-90	100 mg/day
91-130	150 mg/day
>130	200 mg/day

No serious adverse effects !

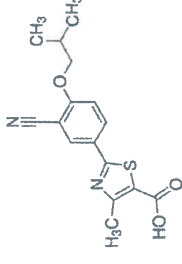
Stamp, Arthritis Rheum 2012



■ Inhibiteur de la Xanthine oxydase, pas excrété par le rein

Jansen, Clin Rheumatol, 2010
Burns, Lancet, 2011
Horiishi, Clin Exp Nephrol 2013

Febuxostat (Adenuric®)



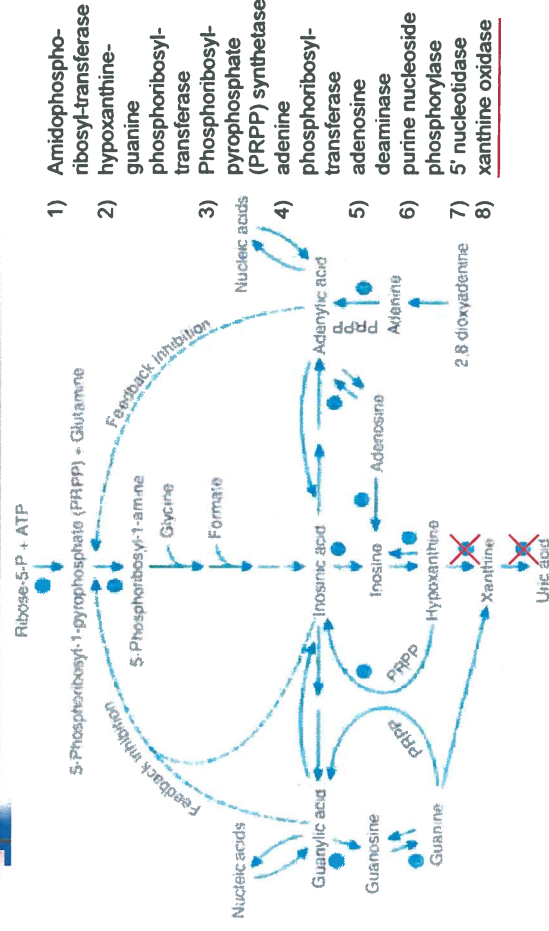
■ Inhibiteur de la Xanthine oxydase

Jansen, Clin Rheumatol, 2010
Burns, Lancet, 2011
Horiishi, Clin Exp Nephrol 2013

Febuxostat (Adenuric®)



Febuxostat!



Febuxostat Compared with Allopurinol in Patients with Hyperuricemia and Gout

Becker, N Engl J Med 2005

Table 2. Primary and Secondary End Points.^a

End Point	Febuxostat, 80 mg/day	Febuxostat, 120 mg/day	Allopurinol, 300 mg/day
Primary end point			
Serum urate <6.0 mg/dl at last 3 monthly visits ^b	136/255 (53)	154/250 (62)	53/251 (21)
No./total no. (%)			

Becker, N Engl J Med 2005

Table 3. Summary of Adverse Events.

Adverse Event	Febuxostat, 80 mg/day (N=256)	Febuxostat, 120 mg/day (N=251)	Allopurinol, 300 mg/day (N=253)	no. of patients (%)
Any treatment-emergent event ^a	205 (80)	189 (75) [†]	215 (85)	
Any serious adverse event ^{†,‡}	11 (4)	21 (8)	19 (8)	
Any treatment-related adverse event [§]	63 (25)	60 (24)	57 (23)	
Most frequent treatment-related adverse events				
Liver-function test abnormalities	9 (4)	13 (5)	11 (4)	
Diarrhea	8 (3)	7 (3)	8 (3)	
Headaches	3 (1)	4 (2)	8 (3)	
Joint-related signs and symptoms (arthralgia, joint stiffness or swelling)	2 (<1)	6 (2)	6 (2)	
Musculoskeletal and connective-tissue signs and symptoms (back, chest-wall, flank, or extremity pain and musculoskeletal stiffness)	5 (2)	3 (1)	5 (2)	
Gastrointestinal atonic and hypomotility disorders (constipation; gastroesophageal reflux disease)	5 (2)	2 (<1)	4 (2)	
Nausea and vomiting symptoms	5 (2)	3 (1)	3 (1)	
Neurologic signs and symptoms (dizziness, dysgeusia)	5 (2)	3 (1)	1 (<1)	
Asthenic conditions (asthenia, fatigue)	4 (2)	2 (<1)	2 (<1)	
Gastrointestinal signs and symptoms (epigastric and stomach discomfort)	5 (2)	1 (<1)	1 (<1)	
Erythema (erythematous rash)	1 (<1)	1 (<1)	4 (2)	
Peripheral edema	4 (2)	1 (<1)	1 (<1)	

Table 2: Effect of baseline characteristics on treatment response represented as the percentage of mlTT subjects in each subgroup achieving sUA <6.0 mg/dL at Final Visit

Variable	Febuxostat 40 mg daily N = 757	Febuxostat 80 mg daily N = 756 % (n/N)	Allopurinol 300/200 mg daily N = 755
Renal Function^a			
Moderately impaired	43.1 (50/130)	71.3 (97/136)	31.6 (43/136)
Mildly impaired	52.1 (182/349)	71.7 (263/367)	46.3 (169/365)
Normal	37.4 (104/278)	58.1 (147/253)	41.7 (106/254)
Baseline Serum Urate (mg/dL)^b			
<9.0	60.1 (170/283)	80.4 (225/280)	52.7 (144/273)
9.0 to <10.0	47.1 (106/225)	70.7 (157/222)	40.5 (102/252)
≥10.0	26.5 (66/249)	49.2 (125/254)	31.3 (72/230)
Baseline Tophus^a			
No	48.1 (284/591)	69.8 (414/593)	44.6 (271/607)
Yes	34.9 (58/166)	57.1 (93/163)	31.8 (47/148)

Becker et al. Arthritis Research & Therapy 2010, 12:R63
http://arthritis-research.com/content/12/2/R63



arthritis
research & therapy

RESEARCH ARTICLE

Open Access

The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial

Michael A. Becker¹, H. Ralph Schumacher², Luis R. Espinoza³, Alvin F. Wells⁴, Patricia MacDonald⁵, Eric Lloyd⁵ and Christopher Lademacher⁶

Febuxostat (Adenuvic®)

- Effets comparables (efficacité) à ceux de l'allopurinol
 - diminue le taux d'acide urique et le volume des tophi
- Utile en cas d'allergie à l'allopurinol !
- Alternative en cas d'insuffisance rénale profonde ?
- Peut être utilisé chez des patients dialysés !
- Prudence en cas d'insuffisance hépatique
- Peut-être utilisé en association avec d'autres hypouricémiants (dont l'allopurinol)

Jansen, Clin Rheumatol, 2010
Burns, Lancet, 2011
Horiishi, Clin Exp Nephrol 2013

Febuxostat (Adenuvic®)

- Risque d'augmentation du nombre de crises de goutte à l'initiation du traitement

Jansen, Clin Rheumatol, 2010
Burns, Lancet, 2011
Horiishi, Clin Exp Nephrol 2013

Febuxostat (Adenuvic®)

- Risque d'augmentation du nombre de crises de goutte à l'initiation du traitement (comme avec l'allopurinol) !

Jansen, Clin Rheumatol, 2010
Burns, Lancet, 2011
Horiishi, Clin Exp Nephrol 2013

Febuxostat (Adenuvic®)

- Risque d'augmentation du nombre de crises de goutte à l'initiation du traitement (comme avec l'allopurinol) !
- ⇒ Administration en concomitance avec de la colchicine et/ou un AINS et ouz de la prednisone pendant 4-8 semaines).

Jansen, Clin Rheumatol, 2010
Burns, Lancet, 2011
Horiishi, Clin Exp Nephrol 2013

Febuxostat (Adenuric®)

- Effets secondaires
 - Anomalies du bilan hépatique, diarrhée, maux de tête, vertiges, douleurs musculaires.
- Effets secondaires rares:
 - Réactions allergiques cutanées sérieuses
 - Hépatopathie sévère aiguës
 - Myopathies aiguës
 - Dress

Jansen, Clin Rheumatol, 2010
Burns, Lancet, 2011
Horiyoshi, Clin Exp Nephrol 2013

Febuxostat (Adenuric®)

- Contreindications
 - Insuffisance hépatique modérée à sévère (Transpeptidases > 3 fois la LSN ou score Child-Pugh > 9 (bilirubine, INR, l'albumine, ascite et encéphalopathie)
 - Grossesse
 - Traitement d'azathioprine !
 - Insuffisance coronarienne ou cardiaque congestive sévère ?!
 - Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <20 ml / min - <30 ml / min, dose initiale de 40 mg) ?!

Jansen, Clin Rheumatol, 2010
Burns, Lancet, 2011

Uricase recombinante

- Rasburicase (fasturtec®)
 - Très efficace
 - Résolution des tophus en quelques semaines à mois (2 à 5 ans avec allopurinol)
 - Chère
 - Effets secondaires
 - Réactions allergiques
 - hémolyse – neutropénie (rare)
 - Formation d'anticorps neutralisants (→ 65% des patients)
 - Perte d'efficacité – effets secondaires
- ⇒ Efficacité-Tolérance généralement limitée à 6-12 mois
- ⇒ Réservée aux cas difficiles, en milieu hospitalier



Tétramère d'uricase

Terkeltaub, Nat Rev Rheumatol, 2010

Goutte-hyperuricémie: Conclusions

- Traitement de la crise en principe facile
 - AINS, colchicine, stéroïdes, IL-1inh
- Traitement de l'hyperuricémie en principe facile
 - Allopurinol, probénécide, febuxostat, uricase)
 - Febuxostat est un excellent médicament en cas d'intolérance ou de contreindication à l'allopurinol
 - Pas forcément significativement plus cher que l'allopurinol dans le cadre de la prise en charge globale de la goutte
- Tenir compte des comorbidités (CV) dans la prise en charge de l'hyperuricémie