




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 www.em-consulte.com



Physiopathologie et traitement de l'inflammation goutteuse

Frédéric Lioté^{a,b,c}

^a Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, UFR de Médecine, F-75205 Paris, France ;

^b Inserm UMR-S 606, F-75010 Paris, France ;

^c AP-HP, Hôpital Lariboisière, Fédération de Rhumatologie, Centre Viggo Petersen, Pôle Appareil locomoteur, 2, rue Ambroise Paré, 75010 Paris, France

RÉSUMÉ

Mots clés :

Goutte
 Microcristaux
 Inflammation
 Tophus
 Mastocyte
 Monocyte-macrophage
 Polynucléaire neutrophile
 Interleukine-1
 TGF- β
 Auto-limitation
 Colchicine
 Glucocorticoïdes
 Canakinumab
 Anakinra
 Rilonacept
 Anti-inflammatoire non stéroïdien.

L'inflammation articulaire déclenchée par des microcristaux (μ cristaux) d'urate de sodium (UMS), ou « crise de goutte », est l'archétype de la réaction inflammatoire aiguë. Il s'agit d'une inflammation mettant en jeu une réaction de défense de l'organisme qui fait appel essentiellement, comme on le sait depuis peu, à l'immunité innée. L'activation directe des cellules phagocytaires de la membrane synoviale par le contact avec les cristaux d'UMS d'abord, puis les phago-lysosomes activés ou frustrés par l'ingestion des μ cristaux vont conduire à un orage cytokinique. C'est l'activation de l'inflammasome NALP3 qui permet à la caspase-1 en particulier de cliver la pro-interleukine (IL)-1 inactive en IL-1 active, mais d'autres protéases peuvent jouer ce rôle. L'IL-1 est désormais considérée comme la cytokine-clé de l'inflammation uratique, ce qui est à l'origine d'une recherche translationnelle applicable en clinique humaine (inhibition par un anticorps monoclonal anti-IL-1, un récepteur soluble inactif ou l'antagoniste du récepteur IL-1Ra). Les monocytes et les polynucléaires neutrophiles recrutés et activés dans la synovite et la cavité articulaire vont participer activement à l'inflammation aiguë uratique. La maturation des monocytes en macrophages va progressivement faire place à un phénotype cellulaire anti-inflammatoire capable d'interrompre l'inflammation malgré la persistance locale des μ cristaux. À terme, les amas de cristaux ou tophus vont s'entourer d'une réaction cellulaire riche en macrophages actifs, voire de cellules ostéoclastiques, expliquant l'inflammation de bas grade, et les lésions ostéoarticulaires qui définissent l'arthropathie uratique. L'inhibition fonctionnelle des ostéoblastes participe aussi aux lésions osseuses associées des arthropathies uratiques.

© 2011 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

L'inflammation articulaire déclenchée par des microcristaux d'urate de sodium (UMS), ou crise de goutte, est l'archétype de la réaction inflammatoire aiguë, connue depuis Imothep en Égypte Ancienne. Il s'agit d'une inflammation mettant en jeu une réaction de défense de l'organisme qui fait appel essentiellement, comme on le sait depuis peu, à l'immunité innée. Les particularités cliniques d'un accès aigu microcristallin, depuis son déclenchement brutal, son acmé rapide et son auto-limitation dans le temps, ont fait l'objet de nombreuses études expérimentales chez l'homme, y compris *in vivo*, et chez l'animal pour en

comprendre les mécanismes. L'inflammation uratique a aussi des conséquences à long terme, osseuses et articulaires (Fig. 1). Ces connaissances pathogéniques [1-3] sont désormais associées au développement des thérapeutiques de l'inflammation.

2. Mécanismes de l'inflammation aiguë

Toute réaction inflammatoire microcristalline, en particulier la crise de goutte, se caractérise par un accès articulaire à début brutal avec une acmé en moins de 24 h, une fièvre parfois élevée et éventuellement avec des frissons avec, biologiquement, une

* Correspondance.

Adresse e-mail : frederic.liote@lrh.aphp.fr (F. Lioté)

© 2011 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

augmentation sérique des protéines de l'inflammation et une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (PNN). Elle est **spontanément résolutive** en 7 à 15 jours. Elle résulte d'une interaction entre les cristaux et les cellules de l'articulation (synoviocytes, macrophages, et leucocytes infiltrants) [1-3]. Des données récentes permettent de mieux comprendre l'initiation et la résolution des crises de goutte. Elles mettent en avant l'immunité innée et le complexe inflammasome, en particulier le rôle prépondérant de l'IL-1 β , dans le déclenchement de la réaction [4,5], et le rôle du « switch » monocyte-macrophage et de l'apoptose dans la résolution de la crise [1,2]. L'implication des récepteurs Toll ou *Toll-like receptors* (TLR) [6,7], qui sont essentiels dans l'immunité innée antimicrobienne, dans la réponse aux cristaux d'UMS, et le rôle unique même de l'inflammasome *NALP3*-caspase-1 sont actuellement controversés [8].

2.1. Déclenchement de l'accès aigu

Plusieurs mises au point sur la réaction inflammatoire secondaire à la présence des cristaux d'UMS [9] ont été récemment publiées [1-3]. Cette réaction inflammatoire peut se décomposer en plusieurs phases : irruption intra-articulaire des cristaux depuis les dépôts cartilagineux ou synoviaux ou réactivation de cellules pré-activées (par exemple par des acides gras libres alimentaires [10]) ; activation des cellules de la membrane synoviale qui produisent des cytokines pro-inflammatoires et des chémokines (IL-8) ; stimulation des cellules endothéliales capillaires et de mastocytes ; recrutement synovial et artériel, respectivement de monocytes sanguins et des PNN ; amplification de la réaction (Fig. 2) ; enfin résolution spontanée avec, habituellement, une restitution *ad integrum* (Fig. 3) [11].

Les microcristaux, libérés dans l'articulation à la faveur d'une diminution de l'uricémie, d'une variation de la température et/ou du pH, d'un traumatisme local, d'une déshydratation peuvent activer les cellules selon deux mécanismes différents, interaction directe cristal-membrane cellulaire et phagocytose.

2.1.1. Phagocytose

La phagocytose des cristaux d'UMS par les macrophages résidents puis les PNN peut être favorisée par l'opsonisation des cristaux d'UMS par des immunoglobulines G (IgG), des protéines matricielles (fibronectine) et/ou des fractions du complément ; elle induit une libération d'enzymes lysosomiales et une activation des cytokines pro-inflammatoires.

2.1.2. Interaction directe entre cellules et cristaux nus, non recouverts de protéines

Elle fait évoquer deux modes d'interaction : des liaisons électrostatiques et une interaction via des récepteurs membranaires.

- Une liaison électrostatique due aux charges négatives des cristaux leur permet de se lier aux composants de la membrane cytoplasmique (lipides, protéines et glycoprotéines). Cette interaction directe provoque un influx calcique précoce selon un mécanisme encore inconnu. Elle entraîne aussi une modification de la perméabilité membranaire. Elle peut créer un stress mécanique de cisaillement et stimuler un

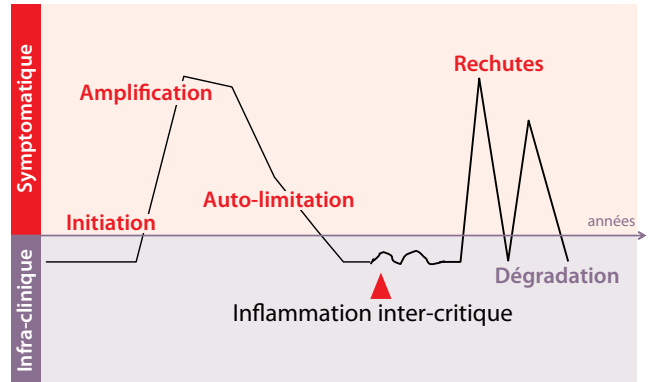


Figure 1. Représentation schématique de l'inflammation uratique au cours du temps. Entre les accès aigus une inflammation inter-critique est probable. La répétition des accès s'accompagne de la constitution d'arthropathies chroniques.

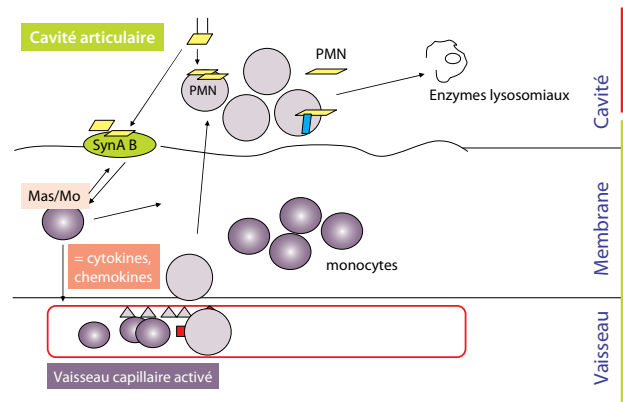


Figure 2. Représentation schématique de l'inflammation aiguë goutteuse. Etapes d'initiation et d'amplification (d'après [11]). Syn : synoviocytes ; Mono : monocytes ; mas : mastocytes ; PMN : polynucléaires neutrophiles.

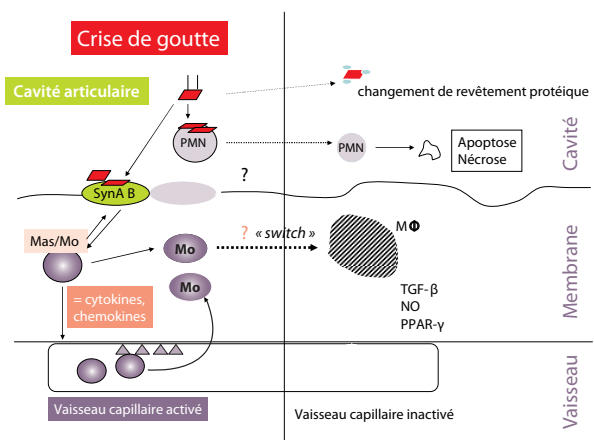


Figure 3. Représentation schématique des mécanismes d'auto-limitation de l'inflammation. Partie gauche : état de crise ; partie droite : résolution de la crise. Effet des modifications des revêtements en protéines ou lipoprotéines opsonisées ; transformation du monocyte (mono) pro-inflammatoire en un macrophage (M Φ) de phénotype anti-inflammatoire ; sécrétion de cytokines anti-inflammatoires (TGF- β : transforming growth factor β), de monoxyde d'azote (NO) et de PPAR- γ . Le TGF- β vient inactiver l'endothélium et limite le recrutement des PNN (d'après [11]).

mécanorécepteur comme les intégrines ; une telle interaction cristal-membrane peut aussi moduler des kinases liées à l'actine, comme Syk kinase, via un changement de conformation des lipides membranaires [7].

- L'alternative est une liaison directe avec un récepteur membranaire. Les cristaux nus d'UMS sont ainsi capables d'activer en quelques minutes la phosphorylation des protéines *Pyk-2* et *FAK* qui sont situées juste en aval des intégrines, d'induire l'expression d'une molécule membranaire exprimée par les cellules myéloïdes (*Triggering receptors expressed on myeloid cells, 1-TREM-1*), de stimuler les molécules situées en aval des récepteurs TLR-2 et 4, ou encore du récepteur de l'IL-1 β .

2.1.3. Interaction des cristaux d'UMS revêtus de protéines

Elle peut se faire par l'intermédiaire d'une protéine adsorbée à la surface des cristaux (opsonisation) [7]. En effet, plusieurs auteurs ont mis en évidence la présence de protéines adsorbées sur les surfaces des cristaux. La réponse des PNN stimulés par des cristaux d'UMS est inhibée en présence d'un anticorps anti-CD11a. Le fragment FcR $\text{III-}\gamma$ peut être adsorbé sur ces cristaux. De même, l'adsorption de CD14, protéine de liaison entre le LPS et son récepteur, le TLR-4, semble nécessaire à la liaison des cristaux d'UMS aux récepteurs TLR-2 et TLR-4. Cette protéine CD14 peut se lier aux cristaux d'UMS.

Ces interactions cristaux- cellules activent de nombreuses voies de signalisation comme les protéines G, les tyrosines kinases Src, les MAPK (*Mitogen-associated protein kinases*) Erk1/2, p38 et JNK, plusieurs phospholipases C, D et A2.

Récemment, plusieurs équipes ont impliqué le système immunitaire inné et l'inflammasome dans la réponse aux cristaux d'UMS. L'activation de l'inflammasome stimule la voie de NF- κ B et d'AP-1, facteurs de transcription qui sont à l'origine de la production de médiateurs inflammatoires et de chimiokines comme la cyclooxygénase 2 (COX2), le TNF- α , l'IL-1 β , l'IL-6 et l'IL-8.

2.2. Inflammasome et immunité innée

L'immunité innée est la première ligne de défense antimicrobienne. C'est une immunité naturelle dépendante, en grande partie, des cellules phagocytaires telles que les monocytes, macrophages et PNN. Ces cellules utilisent des systèmes de reconnaissance primitive non spécifique qui leur permettent de s'attacher à des produits microbiens divers, de les internaliser puis de les détruire. Des travaux anciens avaient montré que les cristaux d'UMS activaient *in vitro* les voies classiques et alternes du complément et induisaient la production de la fraction C5a. Le rôle du complexe d'attaque membranaire C5b-9 dans la réponse inflammatoire induite par les cristaux d'UMS a été établi par l'injection de cristaux d'UMS chez des lapins déficients en C6.

Le rôle de l'immunité innée dans la réponse aux cristaux d'UMS a été conforté par plusieurs travaux récents. Ainsi, Shi et al. ont montré que l'acide urique libéré par les cellules lésées précipitait sous forme de cristaux d'UMS. Ces cristaux représentaient alors un signal de « danger » capable de stimuler la maturation des cellules dendritiques, ce qui augmentait leur fonction de présentation d'antigène et la réponse lymphocytaire T [7].

Le rôle prépondérant de l'IL-1 β et de l'inflammasome dans des modèles d'inflammation péritonéale induite par les cristaux d'UMS a pu être montré [4,5]. La production et l'activation de l'IL-1 β se font en trois étapes : production d'un précurseur ou pro-IL-1 β , via NF- κ B ; maturation du précurseur puis sécrétion. La maturation de la pro-IL-1 β en IL-1 β dépend de l'action d'une enzyme, la caspase-1 (ou *Interleukin-converting enzyme* ou ICE) dont l'activation se fait par la famille des récepteurs NOD-like (*NOD-like receptors* ou NLRs) (Fig. 4). Les NLRs sont des « récepteurs » intracellulaires qui détectent les microbes et appartiennent au système immunitaire inné. Certains NLRs comme la protéine contenant NACHT-LRR-PYD (NALP3 ou cryopyrine) forment un complexe appelé inflammasome qui va activer la caspase-1.

Ainsi, les cristaux d'UMS induisent la production d'IL-1 β via l'activation de la caspase 1 par NALP3 [5]. Cet effet est inhibé par la colchicine et nécessite donc une phagocytose des cristaux. L'IL-1 β induite se lierait ensuite à ces récepteurs pour stimuler en retour la production d'autres cytokines inflammatoires et de chémokines. D'autres protéases sont capables de cliver la pro-IL-1 β en IL-1 β mature, comme l'élastase ou la protéinase 3 des PNN, la chymase des mastocytes, etc... et l'inflammasome NALP-3 n'a sans doute pas un rôle exclusif dans cette activation [8].

2.3. Amplification de la réaction inflammatoire

Bien que les PNN occupent une place centrale dans la réaction inflammatoire déclenchée par les cristaux d'UMS, des études *in vivo* ont montré que les monocytes sanguins et les mastocytes résidents étaient les premières cellules activées [1-3]. Les mastocytes appartiennent aussi au système immunitaire naturel. Ils peuvent sécréter leurs granules préformés qui contiennent de l'histamine, des cytokines inflammatoires telles que l'IL-1 β et le TNF- α , et entraîner ainsi une activation

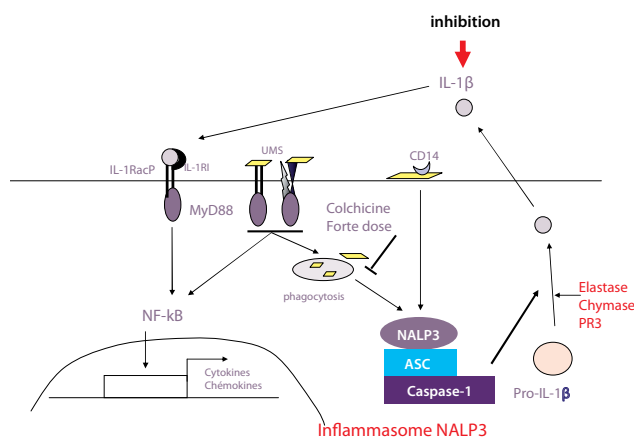


Figure 4. Activation de l'IL-1 β par l'inflammasome NALP3. Deux voies de stimulation sont nécessaires, la première induit la production et l'accumulation des transcrits de la pro-IL-1 β puis sa synthèse, l'autre va activer le clivage de cette pro-cytokine. La première étape se fait par liaison des cristaux d'urate (UMS) soit directement à des lipides membranaires, soit via le TLR2/4, éventuellement après opsonisation (CD14, autres protéines). La pro-IL-1 β ainsi formée va être activée en IL-1 β mature et sécrétée par protéolyse par l'inflammasome NALP-3 ou d'autres protéases. La seconde étape est celle qui active l'inflammasome NALP-3 via les radicaux libres, des efflux de K $^{+}$ après phagocytose. L'amplification de cette activation peut se faire de façon paracrine ou autocrine par engagement du récepteur de l'IL-1 par la cytokine elle-même.

des cellules endothéliales et favoriser le recrutement des PNN. Dans les modèles *in vivo*, les antihistaminiques peuvent réduire l'afflux de PNN du aux cristaux d'UMS. La colchicine *in vitro* et *in vivo* inhibe l'expression des molécules d'adhésion endothéliales et donc le recrutement des PNN. Les PNN intra-articulaires sont attirés par un gradient chimotactique (C5a et IL-8). L'interaction PNN- cristaux et la phagocytose de ces derniers sont à l'origine de l'amplification du phénomène inflammatoire [1-3].

2.4. Résolution spontanée de l'inflammation aiguë

Malgré l'intensité et la brutalité de l'accès, le clinicien est toujours surpris d'observer une autolimitation de la crise aiguë goutteuse et un retour *ad integrum* de l'articulation touchée, au moins les premières années. Les mécanismes d'arrêt de l'accès microcristallin sont mieux connus (Fig. 3) [10,11].

Des modifications acquises des cristaux représentent une première explication : réduction de taille et de charge électrique de surface, clairance vraie par les cellules phagocytaires. Leur revêtement protéique a pu être modifié comme cela a été décrit *ex vivo* et testé *in vitro* et *in vivo* : les immunoglobulines présentes à la surface cristalline, protéines engageant leur fragment Fc et activant les cellules via le récepteur Fc, ont pu être remplacées par de l'albumine ou des lipoprotéines, rendant les cristaux incapables de déclencher une réponse inflammatoire.

Les macrophages, c'est-à-dire les cellules résidentes, et les monocytes, représentent la cellule régulatrice. Le groupe d'Haskard (UK) a développé l'idée que le phagocyte mononucléé joue un tel rôle dans le compartiment synovial, faisant pencher la balance d'un état asymptomatique à une inflammation aiguë et vice-versa, selon l'état de différenciation du monocyte vers le macrophage [1,3]. Ce changement d'état ou « *switch* » monocyte- macrophage s'accompagne d'une perte de capacité à produire des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF- α) et, à l'inverse, à gagner celle de sécréter des cytokines anti-inflammatoires (IL-10, TGF- β) après avoir phagocyté des cristaux d'UMS. Ainsi, les macrophages stimulés produisent le TGF- β , cytokine clé dans ce processus anti-inflammatoire comme nous l'avons démontré *in vivo* dans le modèle de la poche à air injecté avec des cristaux d'UMS [11]. Le TGF- β 1 peut ainsi réduire l'activation endothéliale, limitant le recrutement de polynucléaires et de monocytes dans le tissu synovial, réduire aussi l'expression de cytokines comme l'IL-1 et son récepteur. Il faut souligner que la sécrétion de TGF- β 1 est stimulée par l'ingestion de cellules apoptotiques par les macrophages [2,3].

Le « *switch* » monocyte-macrophage et sa capacité à réduire l'inflammation est un mécanisme très général qui n'est pas limité aux cristaux d'urate. Parmi les mécanismes intrinsèques associés à ce processus de maturation, il est établi que l'ingestion de cellules apoptotiques par les monocytes constitue le phénomène déclenchant. Le contact ou la phagocytose de cellules apoptotiques, mais pas de cellules nécrotiques ou lysées, induit les propriétés anti-inflammatoires des macrophages. Aussi, la résolution de l'inflammation est un mécanisme actif qui dépend non seulement de l'élimination de cellules apoptotiques mais aussi d'une suppression de la production de médiateurs de l'inflammation.

D'autres molécules inhibitrices peuvent être libérées après activation par les cristaux d'UMS. C'est le cas du monoxyde d'azote (NO) [3], de PPAR- γ qui agit comme régulateur de la transcription de certains gènes, ou de l'IL-10, cytokine anti-inflammatoire produite par les macrophages.

Ainsi, plusieurs mécanismes inhibiteurs, principalement le TGF- β , viennent interrompre le cours de l'inflammation microcristalline, du fait d'une différenciation macrophagique qui procède de l'ingestion ou du contact avec les premiers polynucléaires entrés en apoptose. Le mécanisme reliant macrophage et PNN pourrait dépendre de l'expression de la transglutaminase de type 2 (Tg2), protéine multifonctionnelle qui contribue à la clairance des corps apoptotiques. Rose et al. ont montré récemment que des macrophages exprimant la Tg2 augmentaient la phagocytose des PNN apoptotiques et réduisaient l'inflammation *in vivo* [12].

3. Inflammation inter-critique et chronique

Quoique les microcristaux d'UMS soient présents dans les liquides synoviaux au moment d'un accès aigu, ils peuvent être trouvés durant la phase de résolution et même au-delà. Ils ont alors perdu leur capacité à déclencher une réaction inflammatoire ou le tissu synovial a perdu localement et temporairement sa capacité de réponse. Il est probable qu'il existe une synovite de bas grade durant cette période comme cela est suggéré par les données doppler couleur d'échographie articulaire effectuée entre les crises.

4. Inflammation chronique et activation chondrocytaire

Après des années d'hyperuricémie non traitée, peut se développer une arthropathie goutteuse avec des tophus intra- et péri-articulaires. Les tophus sont entourés d'une réaction granulomateuse de type réaction à corps étranger. Après sa formation initiale, le tophus va croître en parallèle à la dégradation du cartilage. Une fois développé dans la synoviale ou le cartilage, il est facile d'imaginer que le tophus puisse favoriser une synovite chronique, comme les études histologiques l'ont montré, et détruire os et cartilage.

Les données expérimentales portant sur les tophus sont encore peu nombreuses. La présence de monocytes à diverses étapes de différenciation a été identifiée : monocytes récemment migrés autour des vaisseaux, macrophages résidents organisés en granulome. Ils expriment aussi le TNF- α et les métalloprotéases (MMP) -2 et MMP-9 [14]. Ces macrophages sont, pour certains, en apoptose, suggérant que ce processus limite leur activité protéasique. Récemment Dalbeth et al ont décrit des macrophages CD68+ exprimant à la fois l'IL-1 et le TGF-1 dans la « première couronne cellulaire » entourant le tophus [15]. Cette co-expression de cytokines pro- et anti-inflammatoires suggère que le tophus contribue activement à un cycle d'inflammation chronique, dépassé par ses tentatives de résolution des accès et de réparation tissulaire. On peut spéculer que des voies physiopathologiques supplémentaires puissent être activées : activité MMP vis-à-vis du cartilage, expression de cellules TRAP+ orientées vers

l'ostéoclastogénèse et la destruction osseuse [15], inhibition de la viabilité et de l'activité des ostéoblastes [16-18], inflammation chronique de bas grade proportionnelle à la masse tophacée et participation au développement de l'athérosclérose associée à la goutte.

5. Traitement de la crise de goutte

A partir de ces données pathogéniques, on comprend les mécanismes d'action des principaux traitements : inhibition des fonctions des PNN, des monocytes et des cellules endothéliales, inhibition des PGE2 et COX (et de la voie de l'IL-1 β pour les traitements futurs).

Les recommandations de l'EULAR [19] et de la BSR, en attendant celle de l'ACR 2011, sont à rappeler. « La colchicine orale et/ou les AINS sont les médicaments de première intention dans la crise de goutte. En l'absence de contre-indication, un AINS est une option simple et bien tolérée. »

La préoccupation du médecin sera d'évaluer le rapport risque-bénéfice lié au terrain : ces comorbidités ou le terrain rendent compte du concept de malade « difficile à traiter » du fait des contre-indications.

5.1. Colchicine

Son efficacité est prouvée dans la pratique quotidienne mais aussi, s'il en était besoin, par un essai contre placebo [20]. Il est recommandé dans notre pays d'utiliser la colchicine lors d'un premier accès comme test thérapeutique, l'accès goutteux étant particulièrement sensible à ce médicament. La colchicine permet de contrôler un bon nombre d'accès si elle est administrée dès le premier jour, à condition de la prescrire correctement [21]. **La colchicine est d'autant plus efficace qu'elle est débutée en début de crise**, d'où l'importance de l'éducation du patient qui doit avoir la boîte de **colchicine « dans sa poche »**. Son administration doit être adaptée aux symptômes et au terrain (réduction chez le sujet âgé et l'insuffisant rénal) : 1 mg dès le début des signes le premier jour, suivi d'un second mg une à trois heures plus tard, sans dépasser 3mg/j, dose légale en France. Les jours suivants, la dose de colchicine est diminuée en fonction du résultat sur l'inflammation articulaire. La durée du traitement s'étale en moyenne sur 15 jours. Aux USA, une faible dose de colchicine (1,8 mg à J1) est devenue le standard de prescription [21], se rapprochant des recommandations de l'EULAR (1,5 mg/j).

En France la colchicine est prescrite par voie orale et commercialisée en comprimés non sécables dosés à 1 mg (Colchicine®), et aussi en dragées contenant 1 mg de colchicine en combinaison avec un ralentisseur du transit (Colchimax®, contre-indications : adénome prostatique, glaucome).

L'inconvénient fréquent de la colchicine est l'irritation intestinale variable qu'elle provoque, donnant souvent de la diarrhée 12 à 48 heures après le début du traitement. La survenue d'une accélération du transit n'interdit pas la poursuite du traitement.

Sa prescription chez un malade sous statines doit faire surveiller l'apparition de signes musculaires (rhabdomyolyse) ou de pancytopenie. Sa coprescription avec des macrolides est contre-indiquée.

5.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Tous les AINS peuvent être utilisés moyennant le respect de leurs contre-indications ; de nombreux essais randomisés sont venus valider cette efficacité : c'est le cas pour le naproxène, l'indométacine, le piroxicam. Les AINS ont fait l'objet d'essais contrôlés entre eux sans dégager de différence d'efficacité. Le seul COXIB disponible en France, le célécoxib (Celebrex®) n'a pas l'AMM pour la goutte (arthrose et PR seulement) ; l'étoricoxib n'a pas l'AMM européenne dans cette indication.

Il faut rappeler que les AINS sont formellement contre-indiqués en cas d'accès goutteux chez un greffé d'organe, rein et cœur en particulier (insuffisance rénale aiguë, œdème aigu pulmonaire), et sans doute chez les malades à risque cardiovasculaire (CV) : hypertension, antécédent d'infarctus. Les travaux les plus récents montrent une augmentation du risque de mort CV, de rechute d'infarctus ou d'AVC chez les patients ayant de tels antécédents [22, 23]. Seul le naproxène ne semble pas associé à ce risque.

Les contre-indications digestives mais aussi rénales ne doivent pas être oubliées : une insuffisance rénale modérée (clairance < 60 ml/mn) constitue déjà une prise de risque et une contre-indication.

5.3. Immobilisation et glaçage

Le traitement de la crise associe aussi l'immobilisation et le glaçage (10-15 mn \times 3/j) avec protection cutanée qui permet de raccourcir la durée de l'accès [19].

5.4. Traitement local : ponction évacuatrice et infiltration cortisonique

« La ponction permet une réduction rapide de la douleur liée à l'hyperpression intra-articulaire. Cependant, aucun essai randomisé ne prouve ces allégations [19] ». La ponction est bien entendu formellement indiquée en cas de suspicion d'arthrite septique. L'injection intra-articulaire d'un dérivé cortisonique de longue durée d'action est efficace sur l'antalgie en cas de crise [19]. Elle est réservée au praticien expérimenté et après avoir exclu une infection associée. Cette approche permet une disparition de la douleur en moins de 48 heures. Elle est particulièrement intéressante dans les formes oligo-/polyarticulaires et chez les sujets âgés, ayant une contre-indication ou une intolérance à la colchicine et aux AINS.

5.5. Corticothérapie systémique

La corticothérapie générale ne doit pas être utilisée, sauf cas particulier, car elle a pu entraîner certains patients vers une corticothérapie prolongée à l'origine du développement de tophus. Certains ont pu la proposer en injection IM (acétonide de triamcinolone (AT) 60 mg) de façon à maîtriser la prescription [24]. L'AT 40 mg IM, dose inférieure, est d'ailleurs le comparateur actif des essais ayant fait appel à l'anticorps anti-IL-1 β , le canakinumab [25]. L'ACTH (Synacthène immédiat®) semble doué d'une efficacité rapide, pour des doses variables entre 25

et 200 mg à J1 [26]. Il agit via la réponse corticotrope mais aussi via des récepteurs spécifiques sur les synoviocytes. On manque d'essais comparatifs.

5.6. Agents anti IL-1

Comme l'IL-1 β est considérée comme la cytokine pivot de l'inflammation uratique, les antagonistes de l'IL-1 sont apparus utiles chez des patients ayant une réponse insuffisante, une contre-indication ou une intolérance aux traitements usuels. Ce sont finalement les malades les plus âgés, les plus fragiles (passé CV, diabète sucré, insuffisance rénale modérée, voire légère).

L'anakinra 100 mg SC/j \times 3 jours (hors AMM et hors T2A) (Kineret[®]) a été utilisé dans quelques courtes séries avec une réponse rapide chez 80 % des patients non contrôlés par les traitements usuels [27].

Le canakinumab (Ilaris[®]), déjà commercialisé à prix élevé dans le traitement de certains syndromes auto inflammatoires, est en cours d'évaluation en Europe. Il a fait la preuve d'une efficacité antalgique supérieure à 40 mg d'AT IM en dose unique [25]. Il aura l'avantage d'être non seulement efficace dans le traitement de la crise mais aussi dans la prévention des accès en début de traitement hypo-uricémiant. Ses modalités d'administration et de prescription, de prix et de remboursement ne sont pas encore connues.

6. Conclusion

La pathogénie de l'inflammation microcristalline a bénéficié de l'apport de modèles animaux invalidés pour des gènes d'intérêt : cela a amené une nouvelle compréhension du processus basé sur une réponse de l'immunité innée et a affirmé le rôle central de l'IL-1 β . Cette connaissance physiopathologique donne déjà lieu à une application thérapeutique (anticorps monoclonal anti-IL-1 β (canakinumab) ou antagoniste du récepteur de l'IL-1 (anakinra)). Les stratégies de traitement de la crise vont bénéficier de ces nouveautés thérapeutiques surtout chez les malades « difficiles à traiter » [28].

Déclarations d'intérêts

Essais cliniques : en qualité d'investigateur principal, coordinateur ou expérimentateur principal et en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude (Novartis) ; Interventions ponctuelles : rapports d'expertise (LGV-Mayoly-Spindler) et activités de conseil (Novartis France, Novartis Global) ; Conférences : invitations en qualité d'intervenant (Novartis Global, Ipsen Pharma, Menarini France, Menarini International) ; Versements substantiels au budget d'une institution dont il est responsable (Novartis Global, Menarini International, Ipsen Pharma, SOBI, LGV-Mayoly-Spindler).

Références

[1] Dalbeth N, Haskard DO. Mechanisms of inflammation in gout. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1090-6.

- [2] Lioté F, Ea HK. Gout: update on some pathogenic and clinical aspects. *Rheum Dis Clin North Am* 2006;32:295-311.vi.
- [3] Lioté F, Ea HK. Recent developments in crystal-induced inflammation pathogenesis and management. *Curr Rheumatol Rep* 2007;9:243-50.
- [4] Pétrilli V, Martinon F. The inflammasome, autoinflammatory diseases, and gout. *Joint Bone Spine* 2007;74:571-6.
- [5] Martinon F. Mechanisms of uric acid crystal-mediated autoinflammation. *Immunol Rev* 2010;233:218-32.
- [6] Liu-Bryan R, Scott P, Sydlaske A, et al. Innate immunity conferred by Toll-like receptors 2 and 4 and myeloid differentiation factor 88 expression is pivotal to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. *Arthritis Rheum* 2005;52:2936-46.
- [7] Shi Y, Mucsi AD, Ng G. Monosodium urate crystals in inflammation and immunity. *Immunol Rev* 2010;233:203-17.
- [8] Joosten LA, Ea HK, Netea MG, et al. Interleukin-1 β activation during acute joint inflammation: a limited role for the NLRP3 inflammasome in vivo. *Joint Bone Spine* 2011;78:107-10.
- [9] Joosten LA, Netea MG, Mylona E, et al. Engagement of fatty acids with Toll-like receptor 2 drives interleukin-1 β production via the ASC/caspase 1 pathway in monosodium urate monohydrate crystal-induced gouty arthritis. *Arthritis Rheum* 2010;62:3237-48.
- [10] Lioté F, Ea HK. Physiopathogénie de l'inflammation microcristalline. *Rev Rhum* 2007;74:131-7.
- [11] Lioté F, Prudhommeaux F, Schiltz C, et al. Inhibition and prevention of monosodium urate monohydrate crystal-induced acute inflammation in vivo by transforming growth factor beta1. *Arthritis Rheum* 1996;39:1192-8.
- [12] Rose DM, Sydlaske AD, Agha-Babakhani A, et al. Transglutaminase 2 limits murine peritoneal acute gout-like inflammation by regulating macrophage clearance of apoptotic neutrophils. *Arthritis Rheum* 2006;54:3363-71.
- [13] Schweyer S, Hemmerlein B, Radzun HJ, et al. Continuous recruitment, co-expression of tumour necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinases, and apoptosis of macrophages in gout tophi. *Virchows Arch* 2000;437:534-9.
- [14] Dalbeth N, Pool B, Gamble GD, et al. Cellular characterization of the gouty tophus: A quantitative analysis. *Arthritis Rheum* 2010;62:1549-56.
- [15] Dalbeth N, Smith T, Nicolson B, et al. Enhanced osteoclastogenesis in patients with tophaceous gout: urate crystals promote osteoclast development through interactions with stromal cells. *Arthritis Rheum* 2008;58:1854-65.
- [16] Bouchard L, de Medicis R, Lussier A, et al. Inflammatory microcrystals alter the functional phenotype of human osteoblast-like cells in vitro: synergism with IL-1 to overexpress cyclooxygenase-2. *J Immunol* 2002;168:5310-7.
- [17] Chhana A, Callon KE, Pool B, et al. Monosodium urate monohydrate crystals inhibit osteoblast viability and function: implications for development of bone erosion in gout. *Ann Rheum Dis* 2011 May 27. Doi:10.1136/ard.2010.144774.
- [18] Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al; EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65:1312-24.
- [19] Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, et al. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum* 2010;62:1060-8.
- [20] Bavry AA, Khaliq A, Gong Y, et al. Harmful effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs among patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med*. 2011 doi:10.1016/j.amjmed.2011.02.025
- [21] Schjerning Olsen AM, Fosbøl EL, et al. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation* 2011;123:2226-35.
- [22] Werlen D, Gabay C, Vischer TL. Corticosteroid therapy for the treatment of acute attacks of crystal-induced arthritis: an effective alternative to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Rev Rhum Engl Ed* 1996;63:248-54.

- [23] 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;62:3064-76.
- [24] Siegel LB, Alloway JA, Nashel DJ. Comparison of adrenocorticotropic hormone and triamcinolone acetonide in the treatment of acute gouty arthritis. *J Rheumatol* 1994;21:1325-7.
- [25] 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(2):R28.
- [26] Lioté F, Terkeltaub R. Overview of gout therapy strategy and targets, and the management of refractory disease (pp. 194-208): In: Terkeltaub R. *Gout and crystal induced arthropathies* (chapter 16); Elsevier, 2011, in press.