

Avertissement: Notes prises au vol, erreurs possibles, prudence...

Mardi 20 novembre 2012
Hôpital cantonal de Genève

Hyperuricémie: causes, implications, et traitement (le point en 2012)

Prof. P.A. Guerne

On ne va pas aborder comment traiter la crise de goutte...ça sera pour une autre fois (Colchicine, AINS, Corticoïdes , Inhib. de l'IL1.....etc...).

C'est l'hyperuricémie qui nous intéresse ce matin et en particulier sa prévalence qui augmente parallèlement à la «maladie goutteuse» (ça se comprend...) mais parallèlement aussi à la consommation de fructose ...lisez Coca, Orangina et autres Soda sucrés... (et là le lien est moins clair...).

Les avis des experts à l'égard du fructose sont partagés. Certains éditoriaux cherchent à le blanchir, mais les conflits d'intérêt des auteurs avec l'industrie des sodas semble évidente pour tous....

Donc pour le moment on retiendra le négatif, c'est à dire que la consommation de fructose est liée à une augmentation de la dégradation d'ATP en AMP, à une augmentation de la résistance à l'insuline avec une hyperinsulinémie consécutive... et a une augmentation des crises de goutte (plus de 2 rations de soda par jour augmente les crises de goutte d'un facteur 2.5 et a le même effet que 2.6 rations de bière ou 1.6 ration de liqueur).

Les autres facteurs favorisant une hyperuricémie sont une baisse de la fonction rénale, un syndrome métabolique (obésité, HTA, hyperlipidémie, résistance à l'insuline), certains médicaments (donnés par ex. lors de syndrome métabolique comme diurétiques et aspirine).

Il y a aussi des facteurs génétiques qui font que la réabsorption des urates est plus ou moins efficace au niveau du rein où l'on trouve de nombreux transporteurs différents (URAT1...etc...)qui sont influencé par certains médicaments (probenécid, losartan, diurétiques, salicylates etc...).

En passant on retiendra que le café est un uricosurique car c'est un inhibiteur de la xanthine oxydase...Donc plus on boit de cafés moins on a de crises de goutte...

On nous signale que les cerises ont aussi des propriétés anti-inflammatoires, qu'elles font baisser aussi bien l'uricémie, que les crises de goutte.



Pour la petite histoire, l'uricase (qui est une enzyme participant au catabolisme de l'acide urique chez les mammifères inférieurs) a été éliminée au cours de l'évolution des grands singes et des hominidés comme si, au fond, l'acide urique pouvait quand même être utile à quelque chose.

L'acide urique est un antioxydant, et c'est peut-être important dans notre cerveau qui consomme beaucoup d'oxygène, dans un environnement riche en lipide...En tout cas on a vu que les taux d'acide urique sont plus bas lors de sclérose en plaques, de maladie de Parkinson ou d'Alzheimer, et que plus les taux d'acide urique sont élevés plus la maladie progresse lentement.

(= effet protecteur de l'acide urique au niveau cérébral...)

On sait aussi que dans un collectif de patient dont l'acide urique dépasse 600 $\mu\text{mol/l}$ (10mg/dl) il y a 86% d'insuffisants rénaux (st II), 66% d'HTA, 65% d'obèses, 35% d'insuffisants cardiaques, 33% de diabétiques, 23% d'infarctus du myocarde et 12% d'AVC. Ce qui équivaut à une prévalence entre 3 et 33 fois plus élevée que lorsque l'acide urique est à 240 $\mu\text{mol/l}$ (4mg/dl).

Si l'acide urique est un antioxydant extracellulaire, il serait un oxydant intracellulaire en activant la NADPH oxydase. Ainsi il peut activer le système RAA (Rénine-Angiotensine-Aldostérone), entraîner une dysfonction endothéliale, et avoir un effet pro-inflammatoire en activant CRP, IL1, IL6, IL8, et TNF alpha.

Maintenant, reste à savoir si la prise d'Allopurinol entraîne un effet cardioprotecteur?

Apparemment l'Allopurinol diminue la dysfonction endothéliale, augmente la capacité à l'exercice et diminue la TA chez l'adolescent hyperuricémique...L'Allopurinol diminue la morbidité et la mortalité des insuffisants cardiaques et améliorerait aussi leur fraction d'éjection.

Pour ce qui est du rein, l'acide urique participe à une inflammation locale vasculaire chez les insuffisants rénaux, et son taux permet de prédire la progression de l'insuffisance rénale.

Certaines études laisseraient entendre que de baisser l'acide urique aurait un effet bénéfique sur la progression de la maladie rénale.

A quel taux faut-il abaisser l'acide urique?

Pas trop bas...car si nous avons perdu l'uricase au cours de notre évolution ce n'est sans doute pas pour rien...(dixit Darwin).



Pas trop haut... c'est à dire pas au dessus de 360-415 $\mu\text{mol/l}$.

On nous suggère qu'un mode de vie sain, comme celui qui a accompagné la pression de sélection associée à la perte de l'uricase (lisez allumer du feu avec un silex, dormir dans une grotte, et chasser le mammoth avec les copains...) permet d'écartier toute crise de goutte .

Qui traiter?

Pour le moment on traitera les patients présentant plus de 3 crises de goutte par an, ceux qui présentent des tophes, des érosions articulaires et une baisse de la fonction rénale.

Comment?

Evitons d'abord les abats, les sardines, le hareng, les anchois, les coquillages, la charcuterie, les viandes jeunes (veau, agneau), les vins, bières et bien sûr les **Sodas...**

Lait, café, vitamine C et cerises, on peut y aller ad libitum, ça protège même....tout comme les œufs , les protéines végétales les fruits et les jus de fruit (et le fructose alors?) qui eux n'ont pas d'effet.

Pour les médicaments, on évitera les bêta-bloquants, les diurétiques, le piroxicam (AINS) et l'aspirine low dose (50-300mg).

Le losartan et les anticalciques ont un effet plutôt uricosurique idem pour l'indométhacine (AINS) et l'aspirine à des doses de 1g/j.

La simvastatine, la spironolactone, le diclofenac(AINS) sont considérées comme neutres.

Pour le traitement médicamenteux nous avons...
L'Allopurinol:

Autrefois on conseillait de prescrire l'Allopurinol en fonction de la fonction rénale soit:

GFR	> 100ml'	->	Allopurinol 300mg/j
	40 - 60ml'	->	Allopurinol 150 mg/j
	< 40ml'	->	Allopurinol 100mg/j

Maintenant on nous conseille surtout de commencer molo....

Il faut se méfier du DRESS (Drug Rash Eosinophilia and Systemic Symptoms) qui se présente avec une éruption cutanée accompagnée de polyadénopathies, de fièvre, d'hépatite et de néphrite interstitielle et dont l'issue peut être fatale, et qui apparaît surtout si l'on démarre trop fort...

Donc on recommande plutôt de commencer avec de faibles doses (100mg/j) et d'augmenter jusqu'à l'obtention d'une uricémie aux alentours de 360umol/l, quitte à devoir donner 800-900mg/j d'Allopurinol.

Au moindre signe de DRESS soit miction douloureuse, hématurie, irritation des yeux, tuméfactions des lèvres ou de la bouche, d'arrêter le traitement...

La Colchicine 0,5-1,2mg/j, en prophylaxie de l'attaque goutteuse...

Le Febuxostat(Adenuric®) qui est un inhibiteur de la xanthine oxydase non excrété par le rein pouvant être utile en cas d'allergie à l'Allopurinol ou lors d'insuffisance rénale importante.

Le Probenécid (Santuril®) qui est un uricosurique mais pas très efficace et rarement utilisé seul.
(idem pour le Losartan, le Fenofibrate et la Vitamine C).

On insiste beaucoup sur l'hygiène de vie, l'exercice, la perte de poids, les habitudes alimentaires et on nous recommande de prendre le temps pour bien expliquer l'enjeu aux patients.

On nous signale l'existence d'une Uricase recombinante, la Rasburicase (Fasturtec®) qui malheureusement entraîne chez plus de 65% des patients la formation d'anticorps neutralisants rendant son emploi impossible.

Une fois les tophis dissouts (dissolus??) il n'est pas nécessaire de garder une uricémie aussi basse et on peu alléger le traitement en visant un acide urique entre 360 et 420umol/l.

On peut alors diminuer le traitement

La nouveauté c'est qu'en cas de crise, il n'est plus nécessaire d'attendre la fin de la crise de goutte pour débiter le traitement avec l'Allopurinol comme on nous l'avait si souvent répété.

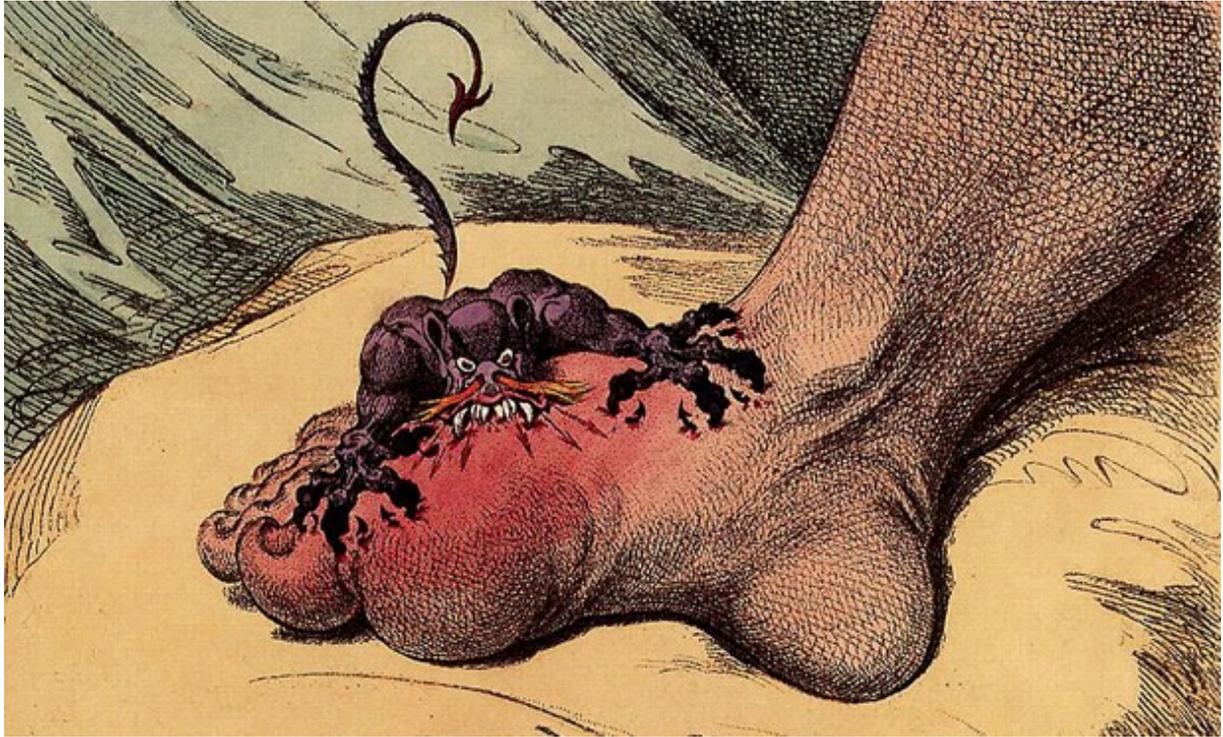
Si on donne 3x50mg d'Indométhacine pendant 10 jours dès le jour 1, avec 2x0,6mg de Colchicine pendant 3 mois, il n'y a pas de différence entre débiter l'allopurinol dès le jour 1 ou bien d'attendre 3 mois plus tard, pour ce qui est de l'apparition de nouvelles crises douloureuses.

Donc s'il y a plus de 3 crises de goutte par an, ou qu'il y a des tophis, et que l'acide urique > 360umol/l, il faut traiter énergiquement.

Même s'il est probable que l'uricémie est un marqueur du risque cardiovasculaire, tout comme la CRP, on ne traite pas une hyperuricémie isolée, mais ça pourrait venir...

Une fois les tophis partis on peut viser une uricémie aux alentours de 410 $\mu\text{mol/l}$.

En cas de Parkinson ou d'Alzheimer on n'abaissera pas l'uricémie trop bas...car peut-être que l'acide urique protège le cerveau...



(la crise de Goutte par James Gillray's -1799)

Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan

ericbdh@bluewin.ch

transmis par le laboratoire MGD

colloque@labomgd.ch