

LA GOUTTE

P. LECLERCQ (1), M.G. MALAISE (2)

RÉSUMÉ : Devant un tableau de monoarthrite aiguë, le diagnostic différentiel entre une arthrite septique, une chondrocalcinose articulaire et une crise goutteuse se pose. La goutte résulte d'un trouble du métabolisme des purines, dont la conséquence est une hyperuricémie. Cette hyperuricémie peut entraîner le dépôt d'urate de sodium, d'abord dans les articulations, responsable d'accès goutteux puis, à terme, dans les tissus mous et le rein : c'est la goutte chronique. Le diagnostic définitif de la goutte, suspecté par la clinique, repose sur la mise en évidence de cristaux d'urate monosodique dans le liquide articulaire ou dans le tissu entrepris. Le diagnostic de goutte doit pousser le clinicien à dépister les éventuelles maladies associées qui peuvent affecter non seulement le taux d'uricémie, mais également la survie du patient (alcoolisme, néphropathies, hypertension, syndromes myéloprolifératifs,...).

ÉPIDÉMIOLOGIE

La prévalence de la goutte est estimée à 1-5 % chez l'homme et à 2 % chez la femme > 40 ans. Elle augmente avec l'âge et avec le degré d'hyperuricémie. 15 % des patients présentant une hyperuricémie développeront une goutte, ces chiffres étant augmentés jusqu'à 30-50 % si l'uricémie est > 100 mg/L (1). Pour un taux sanguin < 70 mg/L, l'incidence annuelle de goutte est de 0,1 % ; par contre, si l'uricémie est > 90 mg/L, l'incidence augmente à 4,9 % par an (1,2). La goutte est la cause la plus fréquente d'arthropathie inflammatoire chez le sujet masculin > 40 ans (3). On observe un ratio homme : femme qui varie de 7:1 à 9:1 selon les séries (1,4). La prévalence de cette maladie a presque doublé au cours des 30 dernières années, probablement en raison de l'augmentation du niveau de vie global dans nos populations (alimentation plus riche). Des variations géographiques ont également été rapportées, avec une plus grande prévalence chez les Philippins ou les Maoris de Nouvelle-Zélande (1). Des variations saisonnières ont été étudiées ; il semblerait que le printemps et l'automne soient des périodes propices au développement des crises aiguës, sans qu'une explication précise n'ait été fournie.

Parmi les facteurs de risque de développer une goutte, on retient essentiellement le taux plasmatique d'acide urique, le sexe masculin, l'hypertension, l'obésité centrale (surtout avant 35 ans), l'exposition au plomb, la prise de diurétiques, l'alcool, l'insuffisance rénale et une his-

GOUT

SUMMARY : In the presence of a clinical acute monoarthritis, a differential diagnosis has to be made between septic arthritis, gout and diffuse chondrocalcinosis. Gout comes from a purine nucleotide metabolism disorder leading to serum urate level elevation. This hyperuricemia can lead to the deposition of monosodium urate crystals in the joints, causing acute attacks. After long term evolution, others tissues as the kidneys can be involved: it is chronic gout. The definite diagnosis is based on the presence of monosodium urate crystals in the joint fluid. The diagnosis of gout should prompt a search for associated medical conditions that may affect both urate levels and longevity. These include alcoholism, various nephropathies, myeloproliferative disorders, and hypertension.

KEYWORDS : Gout - Epidemiology - Risk factors - Drug therapy

toire familiale de goutte (1,5) (tableau I). Chez la femme, la goutte est fréquemment associée à la prise de diurétiques, l'âge avancé et l'insuffisance rénale. L'hypertension accroît le risque relatif de développer une goutte par un facteur de 2.7, en particulier chez l'homme (6). Cette majoration du risque pourrait s'expliquer par l'insuffisance rénale qui complique souvent l'hypertension, diminuant ainsi la clairance rénale de l'acide urique.

TABLEAU I. FACTEURS DE RISQUE POUR LA GOUTTE PRIMAIRE

Sexe masculin
Age > 40 ans
Obésité
Histoire familiale
Abus d'alcool
Insuffisance rénale
Hypertension

ÉTIOPATHOGÉNIE

L'acide urique est le produit final de dégradation des purines et ne possède pas de rôle physiologique particulier. L'espèce humaine ne possédant pas d'enzyme de dégradation de l'acide urique (uricase), le taux sanguin d'acide urique fait l'objet d'une balance délicate pour maintenir sa concentration dans les limites de la solubilité (70mg/L, à 37°C in vitro) (7, 8).

ORIGINE DE LA SYNTHÈSE DE L'ACIDE URIQUE

Il existe trois voies d'entrée pour alimenter le pool d'acide urique : le catabolisme des acides nucléiques cellulaires, la dégradation des acides nucléiques alimentaires et la purinosynthèse dite de novo au niveau du foie (à partir de ribose-5-phosphate).

(1) Etudiant 4ème doctorat, Université de Liège
(2) Chargé de cours, Département de Médecine Interne, Chef du Service de Rhumatologie, CHU Sart-Tilman Liège

TABLEAU II. CAUSES D'HYPERURICÉMIE

	<i>Primaire</i>	<i>Secondaire</i>
<i>Augmentation de la production de l'acide urique (Hyperproducteurs)</i>	Augmentation de la synthèse de novo des purines Idiopathique Déficit en HGPRT Hyperactivité de la PRPP synthetase Déficit en glucose-6-phosphatase	Apports alimentaires en purines excessifs Augmentation du renouvellement des purines Maladies myéloprolifératives (Vaquez,...) Maladies lymphoprolifératives (leucémie lymphoïde chronique,...) Psoriasis sévère desquamatif
<i>Baisse de l'excrétion rénale d'acide urique (Hypo-éliminateurs)</i>	Idiopathique	Diminution de la fonction rénale Inhibition de la sécrétion tubulaire d'urate Anions compétitifs Corps cétoniques, Acide lactique Alcool Glycogénose de type I Intolérance au fructose Exercice, jeûne Accroissement de la résorption tubulaire d'urate Déshydratation Diurétiques Autres Hypertension Hyperparathyroïdie, myxoedème Médicaments Cyclosporine, Pyrazinamide, ethambutol, Aspirine à faible dose

HGPRT :Hypoxanthine-guanine phosphorybosyltransferase deficiency
 PRPP: phosphorybosil pyrophosphatase

L'URICO-ÉLIMINATION

La filtration glomérulaire rénale, puis la réabsorption tubulaire proximale et la sécrétion tubulaire distale de l'acide urique représentent 2/3 de l'urico-élimination. Pour un régime normal, la quantité d'urate éliminé par 24 heures est de l'ordre de 800 mg. L'uricolysse intestinale prend en charge 1/3 de l'élimination journalière, soit 200 mg/j (9).

Les concentrations sériques en acide urique doivent être interprétées en fonction du sexe et de l'âge. L'augmentation de l'uricémie coïncide avec la puberté chez l'homme et avec la ménopause chez la femme. La goutte est donc une maladie rare chez l'homme de moins de 30 ans et chez la femme préménopausique. L'hyperuricémie se définit comme un taux sérique d'acide urique > 70 mg/L chez l'homme et chez la femme postménopausique ; > 60 mg/L chez la femme préménopausique. L'hyperuricémie joue un rôle central dans la physiopathologie de la goutte, mais ne conduit pas inévitablement à la maladie. Cette classique inadéquation entre

hyperuricémie et goutte, si importante en clinique, s'explique par l'intervention de facteurs susceptibles de moduler la cristallisation de l'urate de sodium, soit en l'inhibant, soit, au contraire, en la favorisant. Comme l'indique le tableau II, divers facteurs génétiques et environnementaux entraînent une hyperuricémie et une goutte en diminuant l'excrétion de l'acide urique et/ou en augmentant sa production. Plus de 75 % des goutteux ont un défaut génétique d'excrétion fractionnelle d'urate (hypoéliminateurs primaires), ce qui entraîne une incapacité à augmenter l'excrétion d'acide urique en réponse à une charge en purines (10, 11). La production accrue d'acide urique est, au moins en partie, responsable de l'hyperuricémie de 20-25 % des goutteux. En l'absence d'atteinte rénale significative, ces patients sont des hyperexcréteurs d'acide urique (hyperproducteurs secondaires). Les déficits enzymatiques spécifiques représentent environ 2 % des cas et doivent être suspectés en cas de présentation atypique (absence de turn-over accru des purines, goutte chez le sujet jeune).

Rappelons enfin que l'hyperuricémie fait partie du tableau du syndrome métabolique (syndrome X de Reaven). La coexistence fréquente de l'hyperuricémie et de maladies cardio-vasculaires est bien connue. La résistance à l'insuline joue probablement un rôle dans cette association (12).

Les facteurs intervenant dans la précipitation des cristaux d'urate monosodique dans l'articulation et les raisons pour lesquelles les cristaux induisent une inflammation sont complexes et encore imparfaitement compris.

FORMATION DES CRISTAUX D'URATE

La saturation du liquide synovial en urate monosodique est une condition nécessaire, mais non suffisante, au développement d'une arthrite goutteuse aiguë. Certains composants spécifiques du liquide synovial pourraient favoriser la formation de cristaux d'urate monosodique. Ainsi, les gammaglobulines et le collagène de type 1 induisent la cristallisation de l'urate monosodique *in vitro* (13, 14). Les sites le plus souvent entrepris, comme la synoviale, le cartilage, les tendons, la peau et le tissu interstitiel rénal, sont particulièrement riches en tissu conjonctif, suggérant l'intervention de certaines protéines de la matrice extra-cellulaire comme le collagène de type I dans les mécanismes de cristallisation. D'autres facteurs peuvent influencer le dépôt de cristaux d'urate monosodique. Ils comprennent une température locale basse, la présence de protéoglycans, une diminution du pH, un traumatisme, l'âge (15).

CRISE AIGUË

Les cristaux d'urate monosodique favorisent clairement une réaction inflammatoire ; mais la raison pour laquelle de tels cristaux sont retrouvés dans le liquide synovial de patients asymptomatiques reste inconnue. La nature et la quantité des protéines couvrant les cristaux pourraient affecter leur capacité à induire une réaction aiguë. Les propriétés phlogistiques des cristaux sont influencées par les propriétés physiques des protéines adsorbées à leur surface. Les cristaux recouverts par des IgG sont les plus susceptibles d'induire une réaction inflammatoire puissante ; alors que, inversement, les cristaux adsorbés par des apolipoprotéines A sont peu inflammatoires (16, 17). La réaction inflammatoire commence avec l'activation, par les cristaux eux-mêmes, des synoviocytes (macrophages et fibroblastes), qui relâchent des facteurs pro-inflammatoires, dont font partie des cytokines comme l'IL1 et le TNF α . Les facteurs inflammatoires activent les cellules endothé-

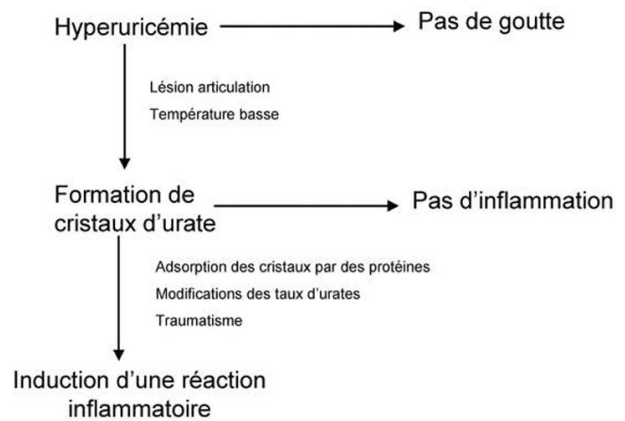


Fig 1. Facteurs influençant le développement de la goutte aiguë

liales pour favoriser l'afflux de leucocytes, essentiellement des polynucléaires neutrophiles. Le caractère auto-résolutif de la crise goutteuse s'explique par différents mécanismes : libération de cytokines à effet anti-inflammatoire (TGFB β , IL6), adsorption à la surface des cristaux de molécules capables d'inhiber leurs effets phlogistiques (apolipoprotéine A), ou encore dissolution des cristaux favorisée par les substances oxydantes de l'inflammation (18) (Figure 1).

MANIFESTATIONS CLINIQUES

La goutte a été décrite comme une entité hétérogène qui peut, si elle n'est pas traitée, progresser en quatre phases cliniques (1) :

- a) Hyperuricémie asymptomatique : taux sérique d'acide urique élevé sans symptômes cliniques.
- b) Arthrite goutteuse aiguë.
- c) Période intercritique : période entre les crises aiguës.
- d) Goutte chronique tophacée : développement synovial, sous-cutané, et sous-chondral de dépôts de cristaux d'urate monosodique.

ARTHRITE GOUTTEUSE AIGUË

Les manifestations précoces de l'arthrite goutteuse aiguë sont typiquement monoarticulaires (90 %). L'articulation métatarsophalangienne du premier rayon est la première articulation atteinte chez plus de 50 % des patients. Au cours de l'évolution de la maladie, elle sera touchée chez près de 90 % des patients. Comme l'indique le tableau III, les articulations des membres inférieurs sont plus souvent touchées que celles des membres supérieurs (19). La crise typique débute en fin de nuit, réveillant

le patient. L'articulation touchée est exquisement douloureuse, chaude, rouge, gonflée et peu mobilisable. Une fièvre modérée peut accompagner le tableau. L'érythème et le gonflement périarticulaire peuvent diffuser localement, mimant parfois une cellulite (non-infectieuse), appelée «cellulite goutteuse». Une crise goutteuse peut également survenir dans un site non articulaire comme la bourse olécranienne, la bourse pré-patellaire ou le long du tendon d'Achille. Non traitée, la crise cède spontanément en 3 à 10 jours. Une desquamation cutanée en regard de l'articulation touchée signe souvent la résolution de la crise. Un facteur précipitant est parfois retrouvé, comme un traumatisme, une consommation excessive d'alcool, une infection, une intervention chirurgicale, l'initiation d'un traitement hypouricémiant ou encore la prise d'un médicament hyperuricémiant (20). La goutte, sans traitement de fond, finit par produire des crises de plus en plus fréquentes, longues et polyarticulaires (21).

Chez le sujet âgé (>60 ans), les crises aiguës peuvent se présenter de manière atypique. Elles sont moins fréquentes, volontiers polyarticulaires et touchent plus souvent les membres supérieurs. La diminution de la fonction rénale et la prise de diurétiques se majorant considérablement après 60 ans, on observe, à partir de cet âge, une augmentation de l'incidence de survenue de crises goutteuses (1). La goutte est rare chez la femme préménopausique, mais la prévalence augmente considérablement après la ménopause (1, 22, 23). La plupart des nouveaux diagnostics de goutte dans la population de plus de 80 ans se font chez des femmes.

GOUTTE CHRONIQUE TOPHACÉE

La goutte chronique tophacée se caractérise par le développement de nodules de cristaux uratiques enchâssés dans une matrice constituée de lipides, de protéines et de débris calciques. Ces nodules prennent le nom de « tophi ». Ils apparaissent souvent après 10 à 30 ans d'évolution d'une maladie incorrectement prise en

TABLEAU III. ARTICULATIONS TOUCHÉES PAR ORDRE DE FRÉQUENCE.

- Métatarso-phalangienne 1^{er} rayon
- Médio-tarsiennes
- Chevilles
- Calcanéo-astragaliennes
- Genoux
- Poignets
- Doigts
- Coudes

charge. Ils peuvent se présenter virtuellement dans tous les tissus (cœur, œil, ORL), mais les sites classiquement entrepris sont l'anthélix, la bourse olécranienne, les bourses séreuses du genou, la face dorsale des articulations métacarpo-phalangiennes, et le tendon d'Achille (24, 25). Il n'y a pas de réaction inflammatoire au niveau des tophi. Ils sont indolores sauf en cas de compression nerveuse. Ils doivent être distingués cliniquement des nodules rhumatoïdes et des nodules arthrosiques (Bouchard et Heberden) (26). Les tophi peuvent s'ulcérer à la peau, laissant sourdre un matériel crayeux jaunâtre. En cas d'atteinte ostéoarticulaire, on parle alors «d'arthropathie uratique». Dans les stades avancés de la goutte, les manifestations cliniques se modifient. Les crises deviennent volontiers polyarticulaires, les périodes intercritiques plus courtes. Les dépôts de cristaux uratiques au niveau des épiphyses osseuses finissent par produire des déformations permanentes avec réduction de l'amplitude articulaire (27). Les clichés radiologiques montrent des images lacunaires épiphysaires (érosions corticales dites «en hallebarde») à l'emporte-pièce coïncidant avec la localisation des tophi dans les épiphyses (Figure 2).

DIAGNOSTIC DE LA GOUTTE

La biologie sanguine montre parfois une augmentation du nombre de leucocytes, de la vitesse de sédimentation érythrocytaire et de la C-reactive protéine (CRP). L'uricémie est fréquemment normale (30 %) pendant les crises aiguës. Le diagnostic définitif de goutte repose sur l'identification directe des cristaux d'urate monosodique dans le liquide synovial et sur l'exclusion



Fig. 2. Lacunes et lésions ostéolytiques au niveau des interphalangiennes digitales

d'une arthrite septique. Il convient donc, si la situation le permet, de ponctionner l'articulation douloureuse. Le liquide synovial est inflammatoire (typiquement 20 000 à 100 000 leucocytes/mm³, peu visqueux) avec une prédominance de polynucléaires neutrophiles. Les cristaux d'urate monosodique, intracellulaires ou extracellulaires, sont visibles au microscope optique en lumière polarisée (cristaux négativement biréfringent). Comme une crise de goutte aiguë et une arthrite septique peuvent coexister dans la même articulation, on doit toujours obtenir des cultures du liquide synovial dès que la suspicion clinique d'une infection existe. En intercrise, des cristaux extracellulaires sont également identifiables dans le liquide synovial des articulations touchées dans 70 à 97 % des cas (18). Les radiographies réalisées à la phase aiguë sont soit normales, soit montrent un gonflement des tissus mous périarticulaires. Après quelques crises, une analyse des urines de 24 heures permet de calculer l'excrétion rénale de l'acide urique, et ainsi de distinguer les hyperproducteurs des hypoéliminateurs. Les patients qui produisent trop d'acide urique (et qui ont une fonction rénale normale) vont en excréter une plus grande quantité. Une uraturie de 24 heures > 800 mg suggère une augmentation de la production d'acide urique et impose la recherche des plus grandes causes d'hyperproduction (voir tableau 2) (9, 19).

COMPLICATIONS RÉNALES

Elles sont de deux types :

a) Néphropathie chronique uratique. Des dépôts de cristaux d'urate monosodique dans le tissu rénal interstitiel peuvent conduire à une protéinurie modérée et intermittente, mais rarement à une insuffisance rénale. Cette néphropathie touche principalement les patients atteints de goutte tophacée chronique ou d'hyperuricémie d'origine génétique (déficits enzymatiques) (28).

b) Néphrolithiase d'acide urique. Elle est rencontrée chez 10 à 20 % des goutteux. La formation de calculs d'urate est favorisée par : l'hyperuricosurie, la surproduction de purines, l'ingestion excessive de purines, les médicaments uricosuriques, les défauts de résorption tubulaire d'acide urique et un pH urinaire bas (maladies avec diarrhée chronique ou après iléostomie). La moitié des patients excréant plus de 1100 mg d'acide urique /24 heures développeront un jour une lithiase urinaire (29).

TRAITEMENT

CRISE AIGUË

a) Colchicine

Lors des crises, près de 2/3 des patients répondent à la colchicine en quelques heures si le traitement est initié dans les 24 heures qui suivent le début de la crise (30). Elle est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. La dose d'attaque est de 3 mg le premier jour en 3 prises, à trois heures d'intervalle; 2 mg les 2^e et 3^e jours suivants, en 2 prises, à 12 heures d'intervalle ; 1 mg par jour, les jours suivants jusqu'à la guérison complète de l'accès (pendant une période d'environ 3 semaines). Pour les patients dont la clairance de créatinine est comprise entre 35 et 49 ml/min et pour les patients de plus de 70 ans, il est conseillé de diminuer la dose journalière de moitié. Pour ceux dont la clairance de créatinine est comprise entre 10 et 34 ml/min, il faut encore diviser la dose par deux (30).

Les principaux inconvénients de la colchicine sont de la diarrhée, des nausées ou des vomissements.

b) Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS)

Le traitement de la douleur doit être rapide et sûr en raison du caractère auto-résolutif de la crise. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens sont le premier choix thérapeutique pour les anglo-saxons. Les AINS améliorent les symptômes en 24 heures. Une étude randomisée en double aveugle comparant l'effet de l'etoricoxib 120 mg/j (nouveau COX-2 sélectif) à l'indométhacine 150 mg/j a démontré une efficacité similaire des deux molécules dans la crise de goutte aiguë. L'utilisation de l'etoricoxib (remboursé dans cette indication) représente donc une bonne alternative pour les patients chez qui les AINS non-sélectifs sont contre-indiqués en raison d'une pathologie gastro-intestinale (31, 32). Le traitement doit être débuté dès que possible, à des doses adéquates (ex. indométhacine 50 mg/6 heures, per os ; ou naproxène 500 mg /8 heures, per os ; ou etoricoxib 120 mg/j). Après quelques jours, la moitié de la dose d'attaque est maintenue jusqu'à la guérison complète de la crise (7-10 jours). La colchicine peut éventuellement être associée aux AINS.

c) Les glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes sont déconseillés dans le traitement de l'accès de goutte aiguë, en raison du risque de rebond à l'arrêt du traitement et du développement d'une cortico-dépendance inutile (33). Ils peuvent, éventuellement, être

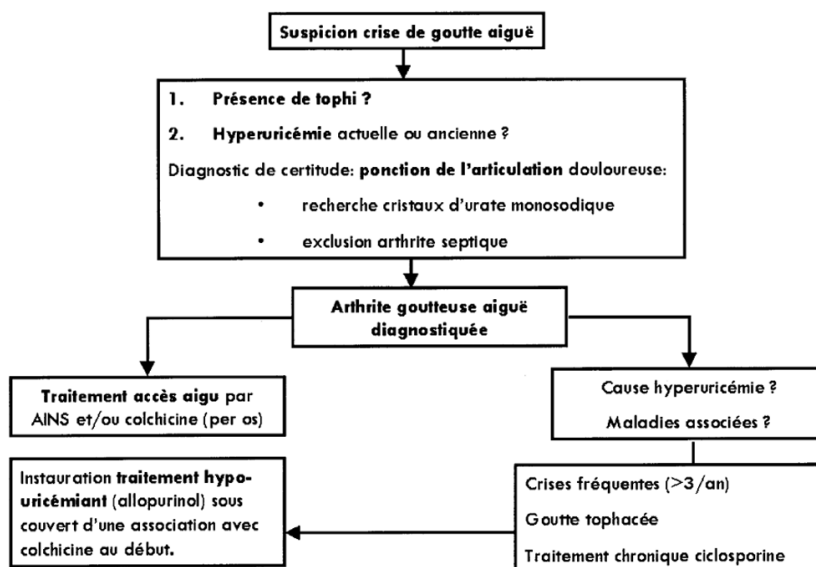


Fig 3. Prise en charge de la goutte aiguë.

administrés par voie intra-articulaire en cas de monoarthrite avec un volumineux épanchement.

d) Autres mesures

Immobilisation, évacuation de l'épanchement, glace.

PRÉVENTION

Il existe actuellement un consensus pour ne pas prescrire un médicament hypo-uricémiant en cas d'hyperuricémie isolée, asymptomatique. Seule la limitation des facteurs de risque de l'hyperuricémie est alors proposée en insistant auprès du patient sur son intérêt préventif. La surcharge pondérale, l'apport alimentaire en purines, l'hyperlimentation protidique, l'alcool et tous les médicaments hyperuricémiants doivent être supprimés ou fortement réduits. La cure de diurèse (2 litres/24h) vise à favoriser l'élimination rénale de l'acide urique.

L'administration prolongée de médicaments hypo-uricémiants doit être envisagée après guérison de l'accès aigu chez les patients ayant (33):

- Des crises récurrentes de goutte aiguë,
- Des tophi ou des signes d'arthrite goutteuse chronique,
- Une atteinte rénale goutteuse,
- Une goutte et une élévation marquée de l'uricémie et de l'uraturie (hyperproducteurs).

Allopurinol (Zyloric®)

Il abaisse l'uricémie en inhibant la xanthine oxydase, enzyme responsable de la conversion de la xanthine et de l'hypoxanthine en acide

urique. Le traitement, donné per os, débute par 300 mg une fois par jour, associé à de la colchicine afin d'éviter les crises d'arthrite goutteuse aiguë qui suivent parfois la mise en route de ce traitement hypo-uricémiant. L'association colchicine-allopurinol sera maintenue pendant 2 à 3 semaines après l'initiation de l'allopurinol. Il est préférable d'attendre deux ou trois semaines depuis la dernière crise aiguë avant de débiter un traitement par allopurinol. La posologie doit être réduite en fonction de la clairance de créatinine en cas d'insuffisance rénale.

Benzbromarone (Desuric®) retiré du marché belge

Une alcalinisation associée des urines est indispensable afin de prévenir le développement d'une lithiase urique. Cette mesure peut être obtenue par l'ingestion quotidienne d'un litre d'eau de Vichy sur les deux litres requis par la cure de diurèse. Il convient cependant de prendre en compte les contre-indications liées au risque de surcharge sodée. La benzbromarone est particulièrement indiquée chez les goutteux hypoéliminateurs, ou en cas de traitement par azathioprine, qui impose une réduction importante, voire un arrêt de l'allopurinol. Cependant, suite à la réévaluation de son profil bénéfique/risque qui a été jugé défavorable vu le risque d'hépatotoxicité, la commercialisation de la benzbromarone a été arrêtée. Le probenecid en préparation magistrale représente une alternative thérapeutique. Il peut être administré à la dose de 250 mg deux fois par jour, la première semaine; puis, en augmentant progressivement la dose jusqu'à un maximum de 2 grammes/jour selon les résultats.

CONCLUSION

Traiter une goutte ne présente plus aujourd'hui de difficultés majeures, qu'il s'agisse de calmer une crise aiguë ou de surveiller les effets d'un traitement de fond. Cependant, la goutte n'est pas toujours «commune» et peut poser des questions thérapeutiques difficiles, soit parce qu'elle est vue tardivement et comporte des complications, notamment uro-néphrologiques, soit parce qu'elle est associée à une autre pathologie, métabolique ou cardio-vasculaire ; soit parce qu'il s'agit d'une forme clinique rare dans le cadre des enzymopathies.

La figure 3 décrit un exemple de prise en charge de la goutte aiguë.

RÉFÉRENCES

- Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO.— Asymptomatic hyperuricemia: risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med* 1987, **82**, 421-426
- Snaith ML.— ABC of rheumatology: Gout, hyperuricemia, and crystal arthritis. *BMJ* 1995, **310**, 521-524.
- Roubenoff R.— Gout and hyperuricemia. *Rheum Dis Clin North Am* 1990, **16**, 539-550.
- Kramer HM, Curhan G.— The association between gout and nephrolithiasis: the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-1994. *Am J Kidney Dis* 2002, **40**, 37-42
- Lin KC, Lin HY, Chou P.— Community based epidemiological study on hyperuricemia and gout in Kin-Hu, Kinmen. *J Rheumatol* 2000, **27**, 1045-1050
- Roubenoff R, Klag MJ, Mead LA et al.— Incidence and risk factors for gout in white men. *JAMA* 1991, **266**, 3004-3007
- Wu X, Wakamiya M, Vaishnav S, et al.— Hyperuricemia and urate nephropathy in urate oxidase-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994, **91**, 742-746
- Bomalaski JS, Holtsberg FW, Ensor CM, et al.— Uricase formulated with polyethylene glycol (uricase-PEG 20): biochemical rationale and preclinical studies. *J Rheumatol* 2002, **29**, 1942-1949.
- Coffer.— La goutte, in *Rhumatologie*. Masson, Paris, 2002, 228-236.
- Holmes EW, Kelley WN, Wyngaarden JB.— Control of purine biosynthesis in normal and pathologic states. *Bull Rheum Dis* 1975-76, **26**, 848-53.
- Simkin PA.— Urate excretion in normal and gouty men. *Adv Exp Med Biol* 1977, **76**, 41-5.
- Brand FN, McGee DL, Kanel WB, et al.— Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: the Framingham study. *J Clin Epidemiol* 1985, **121**, 11-18.
- Bardin T.— Mécanismes des dépôts cristallins articulaires. *Rev Prat (Paris)* 1994, **44**, 155-160.
- Mc Gill NW, Dieppe PA.— The role of serum and synovial fluid components in the promotion of urate crystal formation. *J Rheumatol* 1991, **18**, 1042. (236)
- Seegmiller JE, Howel RR, Malawista SE et al.— Inflammatory reaction to sodium urate: its possible relationship to genesis of acute gouty arthritis. *JAMA* 1962, **180**, 469.
- Ortiz-Bravo E, Sieck MS, Schumacher HR.— Changes in the proteins coating monosodium urate crystals during active and subsidiary inflammation : immunogold studies of synovial fluid from patients with gout and of fluid obtained using the rat subcutaneous air pouch model. *Arthritis Rheum* 1993, **36**, 1247.
- Burt HM, Jackson JK.— Cytosolic Calcium concentration determinations in neutrophils stimulated by monosodium urate crystals : effect of protein adsorption. *J Rheumatol* 1994, **21**, 138.
- Terkeltaub RA.— Gout. *NEJM* 2003, **349**, 1647-55.
- Janson Robert W.— Gout, in *West, Rheumatology Secrets* (Second Edition). Hanley & Belfus, INC, Philadelphia, 2002, 325-333.
- Scott JT.— Gout. *Ann Rheum Dis* 1983, **42** (Suppl 1), 16-18.
- Wortmann RL.— Gout and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol* 2002, **14**, 281-286
- Puig JG, Michan AD, Jimenez ML et al.— Female gout. Clinical spectrum and uric acid metabolism. *Arch Intern Med* 1991, **151**, 726-732.
- Lally EV, Ho G Jr, Kaplan SR.— The clinical spectrum of gouty arthritis in women. *Arch Intern Med* 1986, **146**, 2221-2225.
- Ferry AP, Safir A, Melikian HE.— Ocular abnormalities in patients with gout. *Ann Ophthalmol* 1985, **17**, 632-5.
- Gawoski JM, Balogh K, Landis WJ.— Aortic valvular tophus: identification by X-ray diffraction of urate and calcium phosphates. *J Clin Pathol* 1985, **38**, 873-6.
- Puig JG, Michan AD, Jimenez ML et al.— Female gout: clinical spectrum and uric acid metabolism. *Arch Intern Med* 1991, **151**, 726-732
- Nakayama DA, Barthelemy C, Carrera G et al.— Tophaceous gout: a clinical and radiographic assessment. *Arthritis Rheum* 1984, **27**, 468-71.
- O'Duffy JD, Hunder GG, Kelly PJ.— Decreasing prevalence of tophaceous gout. *Mayo Clin Proc* 1975, **50**, 227-228.
- Yu T, Gutman AB.— Uric acid nephrolithiasis in gout. Predisposing factors. *Ann Intern Med* 1967, **67**, 1133-48.
- Emmerson BT.— The management of gout. *NEJM* 1996, **334**, 445-51.
- Schumacher RH, Boice JH, Daikh DI et al.— Randomised double blind trial of eteoxicib and indomethacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ* 2002, **324**, 1488-92.
- Terkeltaub RA.— What stops the gout attack? (editorial). *J Rheumatol* 1992, **19**, 8-10.
- Kim KY, Schumacher HR, Hunsche E et al.— A literature review of the epidemiology and treatment of acute gout. *Clin Ther* 2003, **25**, 1593-1617.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof M. Malaise, Service de Rhumatologie, C.H.U. Sart-Tilman, B35, 4000 LIEGE 1 (Michel.Malaise@ulg.ac.be).