

Prednisolone pour la crise de goutte ?

- **Question clinique** La prednisolone est-elle aussi efficace que le naproxène comme traitement de première intention d'une crise de goutte ?
- **Contexte** L'incidence de la goutte augmente avec l'âge. A partir de l'âge de 50 ans, son incidence est de 1,6 par 1 000 hommes et 0,3 par 1 000 femmes par an¹. Différents guides de pratique recommandent un AINS comme premier choix dans la crise de goutte². En raison des risques gastro-intestinaux et cardiovasculaires liés aux AINS^{3,4}, des alternatives plus sûres sont recherchées.

Analyse
T. Poelman

Référence

Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, et al. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet* 2008;371:1854-60.

Population étudiée

- 120 patients, sur les 381 référés par leur médecin traitant dans un centre de recherche hollandais pour monoarthrite ; âge moyen de 57 ans (ET 13) ; 89% d'hommes
- critères d'inclusion : crise de goutte confirmée par la présence de cristaux d'acide urique dans le liquide synovial
- critères d'exclusion : angor, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque manifeste, insuffisance rénale sévère, transplantation rénale, cancer, arthrite rhumatoïde, anticoagulation, anamnèse de pathologie gastro-intestinale haute
- première crise dans 29% des cas ; articulation métatarso-phalangienne du gros orteil concernée dans 76,63% ; présence de tophi goutteux dans 9%
- hypertendus 53%, diurétiques 23-33%, IMC moyen de 30, (poly)pathologie cardiovasculaire 19%, consommation ≥ 7 unités d'alcool par semaine dans 45 à 55% des cas
- traitement hypouricémiant pour 1 patient.

Protocole d'étude

- étude randomisée, contrôlée, avec **double placebo**, en double aveugle, d'équivalence (borne de 10%)
- traitement durant 5 jours : groupe intervention (n=60) recevant 35 mg de prednisolone 1x/j + placebo 2x/j ; groupe contrôle (n=60) recevant un placebo 1x/j + naproxène 500 mg 2x/j
- prise d'analgésiques et de colchicine non autorisée
- suivi, de l'inclusion au jour 4 : score de douleur et de handicap enregistré par le patient 2x/j dans un journalier ; mention des effets indésirables au jour 4
- suivi après 3 semaines : contact téléphonique avec tous les patients pour évaluation de la douleur, du handicap, d'une survenue d'une pathologie nouvelle ou d'une autre crise de goutte.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : douleur évaluée sur une **échelle visuelle analogique (EVA)** de 0 (absence de douleur) à 100 mm (douleur déjà ressentie la plus forte)
- critères secondaires : handicap général lié à l'arthrite avec un score sur EVA (0 = pas de handicap, 100 = incapacité de faire quoi que ce soit), handicap pour la marche si arthrite au niveau du membre inférieur avec un score sur EVA (0 = aucune difficulté, 100 = incapacité de marcher)
- mesure de l'observance par le journalier et le contrôle des conditionnements fournis
- analyse par protocole et en **intention de traiter**.

Résultats

- sorties d'étude : 13 patients
- pas de différence significative pour les scores moyens évalués au jour 4 : réductions semblables sur EVA pour la douleur, le handicap général et le handicap pour la marche
- score de la douleur moyen évalué au jour 4 : 80% d'amélioration cliniquement pertinente (= 55% de réduction de la douleur sur EVA, réduction absolue de 30 mm ou les deux) pour le groupe prednisolone versus 88% pour le groupe naproxène
- pas de différence pour le nombre d'effets indésirables
- pas de récurrence à 3 semaines.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que la prednisolone et le naproxène pris oralement ont une efficacité équivalente dans le traitement initial d'une arthrite goutteuse, sur 4 jours.

Financement : Rheumatology Research Fund Arnhem, Pays-Bas qui n'est intervenu à aucun des stades de la recherche.

Conflits d'intérêt : aucun n'est déclaré.

1. Underwood M. Gout. *Clinical Evidence*, Web publication date: 17 Nov 2008 (based on June 2008 search).
2. Gorter KJ, Tan C, Verstappen WHJM, et al. NHC-Standaard Jicht. *Huisarts Wet* 2001;44:304-13.
3. Chevalier P, van Driel M. Coxibs, autres AINS et risque cardiovasculaire. *MinervaF* 2007; 6(1):8-10.
4. Dieppe P, Bartlett C, Davey P, et al. Balancing benefits and harms: the example of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2004;329:31-4.
5. Man CY, Cheung IT, Cameron PA, Rainer TH. Comparison of oral prednisolone/paracetamol and oral indomethacin/paracetamol combination therapy in the treatment of acute goutlike arthritis: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med* 2007;49:670-7.
6. Todd KH, Funk KC, Funk JP, Bonacci R. Clinical significance of reported changes in pain severity. *Ann Emerg Med* 1996;27:485-9.
7. Chevalier P. Etudes d'équivalence versus études d'infériorité ou de supériorité. *MinervaF* 2009;8(8):116.
8. Boss GR. Prednisolone plus paracetamol (acetaminophen) was as effective as indomethacin plus paracetamol but had fewer adverse effects in acute gout-like arthritis. *Evid Based Med* 2007;12:175.
9. Janssens HJ, Lucassen PL, Van de Laar FA, et al. Systemic corticosteroids for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 2.
10. Traitement de la crise de goutte. *Rev Prescr* 2007; 27:848-9.

Considérations sur la méthodologie

Cette étude inclut uniquement des patients présentant une crise de goutte bien authentifiée : diagnostic clinique et confirmation biologique d'une arthrite goutteuse. La validité interne de l'étude en est renforcée mais il faut en tenir compte lors de l'évaluation de l'extrapolabilité des résultats de cette étude. Dans la pratique quotidienne, le diagnostic de crise de goutte reste souvent uniquement clinique, certainement sans ponction articulaire et analyse du liquide synovial^{1,2}. La technique du double placebo permet de respecter le double aveugle. Un triple aveugle est également observé : les chercheurs qui ont analysé les résultats l'ont fait en insu. Les auteurs de cette étude d'équivalence ont, comme c'est la règle, précisé dans leur protocole initial la borne d'équivalence clinique entre les 2 traitements évalués, et réalisé une analyse par protocole en premier lieu. Leur choix d'une borne d'équivalence de 10% pose problème. Une précédente étude, de supériorité⁵, évaluant l'efficacité comparative de la prednisolone et de l'indométhacine sur la douleur en cas de crise de goutte, avait choisi une différence d'au moins 13 mm sur EVA comme représentant une pertinence clinique. Cette donnée était elle-même issue d'une étude sur les douleurs post-traumatiques et non des douleurs liées à une crise de goutte⁶. Selon les règles en vigueur, une borne d'équivalence (comme une borne de non infériorité) entre deux traitements ne peut représenter qu'une fraction (en général la moitié) d'une borne de supériorité⁷, soit 7% (13% divisé par 2) dans cette étude, auquel cas l'équivalence n'aurait pas été montrée.

Interprétation des résultats

Cette étude est effectuée en première ligne de soins, mais, comme mentionné ci-dessus, sur une population très sélectionnée. Sur les 381 patients référés, 69% ont été exclus : 43% pour absence de cristaux d'acide urique dans le liquide synovial, et 25 autres pour cent pour diverses raisons parmi lesquelles : antécédent d'effet indésirable gastro-intestinal, anticoagulation, insuffisance rénale sévère, comorbidité. L'analyse des caractéristiques de la population totale montre une moyenne d'âge plus élevée dans la sous-population exclue que dans celle qui est incluse. De nombreux patients présentant une contre-indication à la prise d'un AINS ont donc été vraisemblablement exclus, alors que c'est dans cette population que l'intérêt éventuel de la prednisolone est le plus important à déterminer. Ces exclusions expliquent probablement aussi l'absence de constatation d'une différence pour les effets indésirables. Les résultats (scores moyens avec leurs intervalles de confiance) ne sont équivalents que pour le score de la douleur (critère primaire)

et non pour les autres scores (critères secondaires), pour autant que la borne d'équivalence de 10% choisie par les auteurs soit prise en considération. Une borne plus adéquate de 7% (voir paragraphe ci-dessus) est franchie dans l'intervalle de confiance pour tous les scores, ce qui exclut l'équivalence de la prednisolone et du naproxène pour tous ces critères.

Autres études

La goutte est une pathologie fréquente. Les stratégies thérapeutiques recommandées dans les guides de pratique reposent cependant sur très peu d'études de méthodologie correcte. Une seule RCT¹ compare un AINS (le ténoxycam) à un placebo dans une population limitée à 30 personnes. Aucune étude n'a évalué l'efficacité des corticostéroïdes versus placebo¹. Une RCT récente ne montre pas de différence cliniquement significative entre prednisolone et indométhacine orales en termes de réduction de la douleur, mais avec prise de paracétamol plus importante dans le groupe prednisolone. Cette étude inclut 90 patients se présentant dans un service d'urgence, sur une durée trop brève pour une évaluation correcte des effets indésirables. Les résultats de ces quelques études ne peuvent être extrapolés aux autres AINS et l'intérêt d'associer un IPP à ceux-ci reste aussi à évaluer⁸.

Pour la pratique

En se basant sur des études pour la plupart non randomisées, le NHG-Standaard⁹ recommande l'ibuprofène et le diclofénac (à haute dose initiale puis décroissante) comme premier choix de traitement d'une crise de goutte. Pour la colchicine proposée en deuxième choix, les preuves sont également à peu près inexistantes : une seule RCT incluant 43 patients hospitalisés. Les corticostéroïdes sont proposés en troisième choix dans ce guide de pratique : triamcinolone en intra-articulaire en cas de monoarthrite, prednisolone orale 30 mg/j durant 10 jours en cas d'obstacle à une intra-articulaire ou d'oligoarthrite. Les injections intra-articulaires de corticostéroïdes n'ont été évaluées que dans des études non contrôlées. L'administration systémique de corticostéroïdes (per os ou intramusculaire) est dénuée de preuve suffisante⁹. L'application de glace ou l'administration de paracétamol recommandée en premier choix par une autre source¹⁰ ne sont pas prises en considération dans le guide de pratique hollandais. Quel que soit le traitement, il est important d'informer le patient quant au manque de preuve et à l'efficacité limitée d'un traitement quel qu'il soit, traitement qui peut, par contre, provoquer des effets indésirables, eux bien connus¹⁰.

● Conclusion de Minerva

Cette étude ne montre pas de différence significative en termes d'efficacité et d'effets indésirables entre de la prednisolone orale et du naproxène oral pour le traitement d'une crise de goutte. L'équivalence clinique entre ces deux traitements proposée par les auteurs reste cependant incertaine en raison de choix méthodologiques inappropriés.

