

Impact du jeûne du Ramadan chez les patients atteints de goutte

La goutte est une arthrite inflammatoire extrêmement douloureuse. Elle survient lorsque des cristaux d'urate de sodium (MSU) déclenchent une réponse inflammatoire intense. Si une hyperuricémie chronique (taux d'acide urique élevé dans le sang) est nécessaire à la formation de ces cristaux, ceux-ci peuvent rester silencieux durant des années. Toutefois, plusieurs facteurs influencent l'apparition des crises.

L'IL-1 β est la cytokine clé de la crise goutteuse. Lorsqu'ils détectent les cristaux d'urate, les macrophages libèrent de l'IL-1 β , ce qui attire des cellules immunitaires comme les neutrophiles et amplifie l'inflammation. Ce processus dépend de deux étapes : l'activation de facteurs de transcription menant à la production de pro-IL-1 β et l'activation de l'inflammasome NLRP3 permettant la maturation et la sécrétion d'IL-1 β . Les cristaux d'urate activent fortement ces mécanismes via le stress oxydatif, la dysfonction mitochondriale ou encore des altérations du métabolisme cellulaire.

Les crises surviennent plus souvent la nuit. Plusieurs éléments liés au rythme circadien l'expliquent : la baisse nocturne naturelle du cortisol (hormone anti-inflammatoire) et une diminution de BMAL1, une protéine qui réprime NF- κ B et NLRP3. La baisse de BMAL1, renforcée par la présence de cristaux MSU, facilite une production excessive d'IL-1 β . Le froid nocturne peut également favoriser la formation cristalline et l'inflammasome NLRP3.

D'autres facteurs de crise goutteuse sont bien établis : consommation d'alcool, repas riches en purines ou en calories, début d'un traitement hypouricémiant à forte dose, prise de diurétiques, traumatismes, infections, pollution, hospitalisation ou arrêt prématûre de la prophylaxie. L'alimentation occidentale très calorique peut "entraîner" l'immunité innée : les monocytes exposés à l'urate adoptent un profil durablement pro-inflammatoire lié à des modifications épigénétiques. De plus, le profil métabolique diffère entre patients à crises fréquentes ou rares : certains métabolites (notamment la glutamine) sont altérés et corrélés au risque de crises.

Des données suggèrent qu'une restriction calorique ou le jeûne intermittent réduisent l'inflammation via l'autophagie, la diminution du stress oxydatif et une reprogrammation métabolique. Dans des modèles murins, le jeûne intermittent bloque l'inflammation induite par les cristaux d'urate.

Les effets du jeûne du Ramadan chez les patients goutteux restent cependant incertains. Les études existantes sont peu nombreuses, sur de faibles effectifs, et se limitent au mois de Ramadan. Or, pendant cette période, les rythmes alimentaires et de sommeil se trouvent inversés, ce qui peut perturber le métabolisme et favoriser un état d'inflammation accrue.

Objectifs

- Comprendre comment le jeûne du Ramadan modifie le métabolisme cellulaire
- Déterminer si ces modifications influencent l'apparition de crises de goutte

Conception de l'étude

Étude ouverte, incluant 30 à 40 patients, avec une période d'observation totale de 3 mois :

- 1 mois avant Ramadan
- le mois de Ramadan
- 1 mois après

Des prélèvements sanguins seront réalisés aux quatre temps de suivi, tous le matin avant le premier repas (pour éviter les biais métaboliques). Selon les cas, des prélèvements de liquide synovial seront effectués pendant une crise.

Les patients inclus doivent avoir :

- une goutte sans traitement hypouricémiant depuis \geq 6 mois
- au moins 4 crises au cours des 12 derniers mois
- une fonction rénale préservée ($DFG > 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$)

Selon l'état d'inclusion (crise ou période intercritique), le traitement sera ensuite initié ou ajusté de manière standardisée (allopurinol faible dose + colchicine en prophylaxie).

Données recueillies

- caractéristiques cliniques : âge, sexe, IMC, comorbidités, nombre de crises, présence de tophi, lithiases rénales...
- caractéristiques des crises : durée, localisation, intensité de la douleur...
- paramètres biologiques : acide urique, créatinine, CRP, glycémie, HbA1c, lipides, cortisol...
- analyse du liquide synovial en cas de crise : cristaux MSU, cellules inflammatoires
- habitudes alimentaires via des questionnaires répétés

Analyses prévues

- Métabolomique, lipidomique et protéomique du plasma et du liquide synovial
- Transcriptomique des PBMC et monocytes synoviaux
- Études épigénétiques (ARN non codants, microARN)

Résultats attendus

- Identification des variations métaboliques et protéiques liées au jeûne du Ramadan
- Mise en évidence de modifications des cellules immunitaires
- Nouvelles pistes sur le lien entre jeûne, inflammation et crises goutteuses
- Marqueurs prédictifs des crises

Cette étude permettra ainsi de mieux comprendre si le jeûne du Ramadan influence le risque de crise goutteuse et, plus largement, comment les changements de rythme alimentaire et circadien modifient les voies métaboliques et inflammatoires dans la goutte.

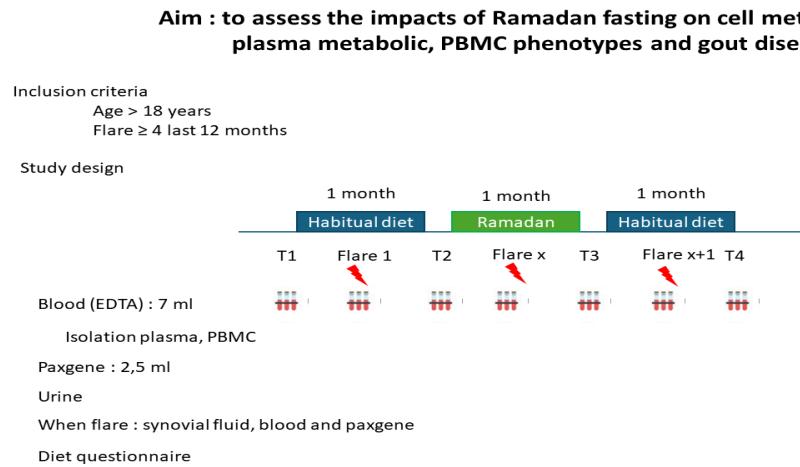


Figure 1. Ramadan study design

Explorations complémentaires de l'uricémie et des mécanismes associés

Afin de mieux comprendre l'impact du jeûne du Ramadan sur l'homéostasie de l'urate et le risque de crises goutteuses, des analyses biologiques additionnelles seront intégrées au protocole. Celles-ci permettront d'explorer non seulement la concentration plasmatique de l'urate, mais également les mécanismes de cristallisation, d'élimination et d'inflammation associés.

1. Variabilité circadienne de l'uricémie

L'uricémie sera évaluée à plusieurs moments standardisés de la journée au cours du suivi, afin d'étudier l'influence du rythme alimentaire et du rythme veille-sommeil sur la saturation en urate.

► Objectif : déterminer si l'inversion des prises alimentaires pendant le Ramadan modifie les fluctuations circadiennes de l'urate.

2. Excrétion rénale de l'urate

Selon les capacités techniques disponibles, une mesure de l'excrétion urinaire (recueil des urines sur 24h ou prélèvement ponctuel avec calcul du rapport urate/créatinine) sera réalisée.

► Objectif : distinguer les profils d'hyperuricémie liés à une surproduction ou à une sous-excrétion.

3. Corrélation avec la cristallisation

Lorsque du liquide synovial est prélevé, le dosage de l'urate intra-articulaire et l'évaluation semi-quantitative de la charge cristalline seront effectués.

► Objectif : analyser l'impact du Ramadan sur la solubilité locale et la dynamique des dépôts de cristaux.

4. Biomarqueurs d'inflammation liés à l'urate

Un dosage ciblé des cytokines pro-inflammatoires impliquées dans l'inflammasome NLRP3 sera réalisé (IL-1 β , IL-18, IL-1Ra notamment).

► Objectif : identifier une éventuelle augmentation de l'état inflammatoire sous-clinique liée au jeûne.

Intérêt :

Ces investigations complémentaires permettront :

- d'établir un lien mécanistique entre variation de l'uricémie et risque de crise,
- d'identifier des profils biologiques prédictifs,
- d'évaluer le rôle du rythme circadien dans la pathogénie de la goutte au cours du Ramadan.

References

1. Stewart S, Maxwell H, Dalbeth N. Prevalence and discrimination of OMERACT-defined elementary ultrasound lesions of gout in people with asymptomatic hyperuricaemia: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* août 2019;49(1):62-73.
2. Choi HK, Niu J, Neogi T, Chen CA, Chaisson C, Hunter D, et al. Nocturnal risk of gout attacks. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* févr 2015;67(2):555-62.
3. Popov D, Jain L, Alhilali M, Dalbeth N, Poulsen RC. Monosodium urate crystals alter the circadian clock in macrophages leading to loss of NLRP3 inflammasome repression: Implications for timing of the gout flare. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* juin 2023;37(6):e22940.
4. Stamp LK, Frampton C, Newcomb JA, O'Dell JR, Mikuls TR, Dalbeth N. Gout Flares After Stopping Anti-Inflammatory Prophylaxis: A Rapid Literature Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res [Internet].* [cité 27 févr 2025];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/acr.25486>
5. Zhang Y, Woods R, Chaisson CE, Neogi T, Niu J, McAlindon TE, et al. Alcohol consumption as a trigger of recurrent gout attacks. *Am J Med.* sept 2006;119(9):800.e13-18.
6. Zhang Y, Chen C, Choi H, Chaisson C, Hunter D, Niu J, et al. Purine-rich foods intake and recurrent gout attacks. *Ann Rheum Dis.* sept 2012;71(9):1448-53.
7. Christ A, Günther P, Lauterbach MAR, Duewell P, Biswas D, Pelka K, et al. Western Diet Triggers NLRP3-Dependent Innate Immune Reprogramming. *Cell.* 11 janv 2018;172(1-2):162-175.e14.
8. Wang M, Li R, Qi H, Pang L, Cui L, Liu Z, et al. Metabolomics and Machine Learning Identify Metabolic Differences and Potential Biomarkers for Frequent Versus Infrequent Gout Flares. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* déc 2023;75(12):2252-64.
9. Renaudin F, Orliaguet L, Castelli F, Fenaille F, Prignon A, Alzaid F, et al. Gout and pseudo-gout-related crystals promote GLUT1-mediated glycolysis that governs NLRP3 and interleukin-1 β activation on macrophages. *Ann Rheum Dis.* 1 nov 2020;79(11):1506-14.

10. McCormick N, Joshi AD, Yokose C, Yu B, Tin A, Terkeltaub R, et al. Prediagnostic Amino Acid Metabolites and Risk of Gout, Accounting for Serum Urate: Prospective Cohort Study and Mendelian Randomization. *Arthritis Care Res.* déc 2024;76(12):1666-74.
11. Dessein PH, Shipton EA, Stanwix AE, Joffe BI, Ramokgadi J. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. *Ann Rheum Dis.* juill 2000;59(7):539-43.
12. Madeo F, Carmona-Gutierrez D, Hofer SJ, Kroemer G. Caloric Restriction Mimetics against Age-Associated Disease: Targets, Mechanisms, and Therapeutic Potential. *Cell Metab.* 5 mars 2019;29(3):592-610.
13. Habib G, Badarny S, Khreish M, Khazin F, Shehadeh V, Hakim G, et al. The impact of Ramadan fast on patients with gout. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* oct 2014;20(7):353-6.
14. Ashkbari A, Nikbakht HA, Amirkhanlou S, Elahi G, Salahi M, Ebrahimi S, et al. Impact of Ramadan fasting on lipid profile, uric acid, and HbA1c in CKD: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes.* juin 2024;18(3):277-83.
15. Anwardeen NR, Naja K, Almuraikhy S, Sellami M, Al-Amri HS, Philip N, et al. The influence of circadian rhythm disruption during Ramadan on metabolic responses to physical activity: a pilot study. *Front Neurosci.* 2025;19:1542016.