

Médicaments utilisés dans le traitement de la goutte

L'hyperuricémie n'est pas systématiquement présente dans la crise de goutte, de même que la plupart des hyperuricémies sont asymptomatiques. Ces dernières sont dangereuses par le risque qu'elles représentent au niveau rénal et cardiaque.

Parmi les causes de gouttes secondaires, il faut signaler les gouttes d'origine iatrogène :

- avec les diurétiques thiazidiques
- avec le Pyrizinamide PIRILÈNE, agent antituberculeux dérivé du nicotinamide.

Les médicaments anti-goutteux agissent soit en inhibant les réactions inflammatoires, c'est ce que fait la colchicine et les AINS, soit en réduisant la concentration d'acide urique en diminuant sa formation par inhibition de la xanthine oxydase (allopurinol) ou en dégradant l'acide urique déjà formé par l'urate oxydase. Des uricosuriques, type probénécide, qui favorisent l'élimination urinaire d'acide urique ont été largement utilisés par le passé.

1. Traitement de la crise aiguë :

1.1 AINS :

Possèderaient une **action uricosurique** dépendante de la dose.

Utilisés pour traiter les manifestations douloureuses associées à la crise aiguë.

Ils sont **associés à la colchicine** : qui représente le traitement permettant d'interrompre l'autoentretien du phénomène.

Certains AINS possèdent une indication dans le traitement des arthrites micro cristallines :

- Diclofénac
- **Indométhacine** → ttt de choix
- Piroxicam
- Ibuprofène
- Kétoprofène.

L'indométhacine prise de manière très précoce constituerait le médicament de choix.

Rmq : L'aspirine aux doses inférieures à 3 g/jour diminue la clairance de l'acide urique. Elle ne doit pas être utilisée.

1.2 Colchicine :

- Définition, mode d'action :

- Alcaloïde, substance naturelle, extraite de *Colchicum autumnale*
- Chaque molécule de colchicine se fixe à une molécule de tubuline et empêche sa polymérisation en microtubules. L'absence ou l'insuffisance de microtubules a plusieurs conséquences :
 - Blocage de la division cellulaire au stade métaphase, ce qui explique son activité antitumorale
 - Inhibition de la motilité de certaines cellules dont les granulocytes qui normalement convergent vers les cristaux d'acide urique et participent à la réaction inflammatoire
 - Inhibition de la migration intracellulaire de certains constituants et inhibition de la libération de granules d'histamine par les mastocytes.

La colchicine est efficace dans le traitement de la goutte parce qu'elle inhibe la motilité des leucocytes, ce qui les empêche d'affluer autour des cristaux d'acide urique. Elle n'a pas de propriétés anti-inflammatoires comme les glucocorticoïdes et les anti-inflammatoires non stéroïdiens et ne modifie pas l'élimination de l'acide urique.

- Cette action, dans le contexte de la goutte, va s'exercer sur les PN attirés par chimiotactisme vers les microcristaux d'urate au sein des articulations. → ces PNN ne peuvent plus phagocyter
- Ce composé n'a pas d'action analgésique mais permet de casser le cercle vicieux de la goutte : l'hyperuricémie entraîne une précipitation de microcristaux d'urate. Ceux-ci se déposent dans l'articulation et provoquent une réaction inflammatoire : afflux de PN et de macrophages. Ces cellules phagocytent ces cristaux et libèrent in situ de l'acide lactique qui abaisse le pH du liquide intra-articulaire et favorise la précipitation des microcristaux d'urate à partir de l'acide urique plasmatique.
- **Formes commercialisées :**
 - Colchicine seule : **COLCHICINE HOUDÉ®** 1 mg
 - Colchicine associée : **COLCHIMAX®** 1 mg
- **Pharmacocinétique :**
 - bien absorbée par le tube digestif
 - se distribue inégalement dans les tissus : les concentrations sont élevées dans le rein, le foie, la rate et les leucocytes, ce qui explique son effet anti-goutteux, et beaucoup plus faibles dans le cœur, les muscles squelettiques, le cerveau et les poumons.
 - métabolisée en plusieurs produits
 - élimination est rénale et surtout biliaire. Elle subit un cycle entéro-hépatique, ce qui explique en partie sa toxicité digestive
- **Effets secondaires :**
 - Troubles digestifs : diarrhée, nausées, vomissements → on peut donner de l'IMODIUM® et du VOGALENE®
 - Troubles neuromyopathiques réversibles
 - Azoospermie
 - Urticaire, éruptions cutanées morbiliformes
 - Rares troubles hématologiques : leucopénies, neutropénies, thrombocytopénies
- **Surdosage :**
 - Produit toxique pouvant entraîner la mort en cas de surdosage important.
 - Dose mortelle : 40 mg
 - La colchicine, utilisée à posologie normale, dans le traitement curatif ou préventif de la goutte, est généralement bien tolérée, mais lors d'intoxications volontaires ou accidentelles, par exemple prise de plusieurs milligrammes, elle entraîne des manifestations toxiques extrêmement graves :
 - Troubles digestifs qui peuvent apparaître très rapidement après son ingestion et persister plusieurs jours
 - Insuffisance circulatoire avec état de choc
 - Atteinte hématologique qui apparaît ultérieurement, avec disparition des granulocytes et parfois des plaquettes
 - Alopecie transitoire fréquemment observée lorsque le malade a récupéré.
- Il n'y a pas d'antidote de la colchicine commercialisé mais un anticorps anticolchicine a donné de bons résultats au cours des intoxications.
- **Indications :**
 - Accès aigu de goutte : curatif
 - Prophylaxie des accès aigus chez le goutteux chronique (1mg/j)
 - Accès aigus d'autres arthrites microcristallines.

- Elle est aussi proposée dans le traitement de certaines maladies particulières, telles que la maladie périodique ou fièvre méditerranéenne familiale, la maladie de Behcet, l'amylose, ou plus communes, telles que la cirrhose alcoolique, la sclérose en plaque et le psoriasis. Elle a été utilisée comme antinéoplasique.
- **Posologies :** Crise aiguë de goutte :
 - 1^{er} Jour : 1 cp matin, midi et soir → 3 mg/j
 - 2^{ème}, 3^{ème} jour : 1 cp matin et soir → 2 mg/j
 - 4^{ème} et au delà : 1 cp le soir → 1 mg/j
 - Traitement de 10 j
 - Efficacité rapide : résultats dès le lendemain. Disparition Inflammation en 48 h
 - Arrêt dégressif du Traitement
- **Cas particulier de COLCHIMAX :**
 - Composition :
 - Colchicine 1 mg
 - Tiémonium 50 mg : antispasmodique de type atropinique
 - Poudre d'opium 12,5 mg : analgésique
 - Certains effets secondaires (surtout en cas de surdosage) peuvent être le fait de ces adjuvants, en particulier du composé atropinique : → effets anticholinergiques :
 - Sécheresse buccale
 - Diminution de la sécrétion lacrymale
 - Troubles de l'accommodation
 - Tachycardie
 - Rétention urinaire

2 Traitements hypouricémiants :

Ils sont utilisés en traitement de fond de la goutte ou des états d'hyperuricémie associés à des manifestations pathologiques.

Il y a 3 catégories de substance :

- Inhibiteurs de l'uricosynthèse
- Uricosuriques
- Uricolytiques

Un certain nombre de caractéristiques et précautions leur sont communes :

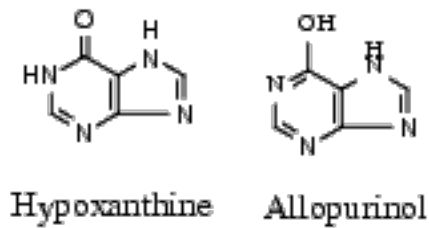
- Ce ne sont pas des médicaments de la crise. Le traitement doit être instauré 2 à 3 semaines après la fin de la crise
- Le traitement est initié en association avec la colchicine à dose prophylactique (1 mg/jour) dans les 2 à 3 premiers mois, sinon risque d'une crise aiguë.
- Pas d'interruption en cas de crise.

2.1 Inhibiteurs de l'uricosynthèse :

Allopurinol ZYLORIC®

- **Définition :**
 - L'allopurinol est un **inhibiteur de la xanthine-oxydase**, enzyme catalysant la biosynthèse de l'acide urique.

- C'est un analogue de l'hypoxanthine



- Il intervient non pas dans la biosynthèse des bases puriques mais dans leur catabolisme, ce qui explique qu'il est beaucoup mieux toléré que les inhibiteurs de la synthèse.
- L'allopurinol est également un substrat de la xanthine-oxydase qui le transforme en un métabolite lui-même inhibiteur de l'enzyme. C'est ce métabolite qui est essentiellement à l'origine de l'action pharmacologique de l'allopurinol → l'Allopurinol est donc une **prodrogue**
- L'allopurinol, à faible concentration, est à la fois un substrat et un inhibiteur compétitif de la xanthine oxydase. A plus forte concentration, il devient un inhibiteur non compétitif. L'allopurinol est transformé par la xanthine oxydase en alloxanthine ou oxypurinol, qui est lui-même un inhibiteur non compétitif de la xanthine-oxydase.
- L'hypoxanthine et la xanthine qui sont bcp plus solubles que l'acide urique sont éliminés par les urines.

- **Effets secondaires :**

- Peut induire un accès de goutte en début de traitement, d'où la nécessité d'associer la Colchicine au début
- Troubles digestifs : nausées, gastralgies, diarrhées → prendre après les repas
- Réactions allergiques cutanées (synd de Lyell) ou généralisées
- Pb Hémato (Agranulocytose) et Hépatique (Hépatite)

- **Interactions médicamenteuses : INHIBITEUR ENZYMATIQUE**

L'allopurinol diminue le métabolisme de certains médicaments ce qui potentialise leurs effets secondaires :

- Pénicillines du groupe A : augmentation des réactions cutanées
- Vidarabine : augmentation des troubles neurologiques
- Anticoagulants oraux : potentialisation du risque hémorragique
- Azathioprine, mercaptopurine : augmentation de l'insuffisance médullaire car l'Allopurinol ralentit leur métabolisme

- **Posologie :**

- Usuelle de 100 à 400 mg/jour.
- A ajuster en fonction des valeurs de l'uricémie et de l'uraturie.
- Traitement Chronique à vie

Remarque :

Le **Fébuxostat ADENURIC®** est un inhibiteur sélectif de la xanthine oxydase destiné au traitement de l'hyperuricémie et en attente de commercialisation (2008). Ses avantages sur l'allopurinol en utilisation courante restent à préciser.

2.2 Les uricosuriques :

Deux substances existent. Elles agissent en diminuant la réabsorption tubulaire de l'acide urique et dans une moindre mesure en augmentant sa sécrétion tubulaire.

Deux précautions doivent être respectées :

Ration hydrique bicarbonatée suffisante pour éviter la précipitation de l'acide urique dans les urines

Pas d'association à l'aspirine qui gêne l'action des uricosuriques : diminue l'élimination de l'acide urique

Prescrits lorsque l'uraturie est < 700mg/24h

2.2.1 Probénicide BENEMIDE® : (500 mg)

- Effets secondaires :
 - Effets digestifs
 - Réactions allergiques
- Indications :
 - Goutte
 - Hyperuricémies primitives ou secondaires sans insuffisance rénale
- Contre-indications :
 - Lithiase urique
 - Hyperuraturie > 700 mg/jour
 - Insuffisance rénale sévère
- Prescription :
 - 1^{ère} semaine : 1 cp par jour en association avec 1 mg de colchicine
 - Traitement d'entretien : 2 à 3 cp/jour de façon ininterrompue.

2.2.2 Benzbromarone DESURIC® → retiré en 2003

3 Les uricolytiques :

Une nouvelle spécialité :

Rasburicase FASTURTEC® RH

→ **Enzyme urate-oxydase recombinante** : agent uriolytique puissant qui catalyse l'oxydation enzymatique de l'acide urique en allantoïne dont la solubilité est 10 fois supérieure (→ facilement excrété dans les urines par le rein)

- **Structure** : Protéine Enzymatique issue de culture fongique
- **Indications** :
 - Ce médicament ne possède pas d'AMM dans le ttt de la goutte
 - Il est indiqué dans les hyperuricémies sévères consécutives à la lyse massive d'une masse tumorale importante après chimiothérapie cytotoxique.
 - Evite lithiase urinaire et donc IR
- **Posologie** : IV, 1000 UI/j
- **CI** : Grossesse, Allergie, Déficit G6PDH