



UE / ENSEIGNANT : Dr QUERE

DATE : 23/09/2024

GROUPE : Morgane Ayella, Mathilde Le Saint

REMARQUES : Importance de la toxidermie +++

PHARMACOLOGIE DES TRAITEMENTS DE LA GOUTTE

Table des matières

I) LA GOUTTE	2
<i>A) Diagnostic de la goutte : analyse du liquide synovial.....</i>	<i>4</i>
<i>B)Hyperuricémie.....</i>	<i>5</i>
II) TRAITEMENT DE LA GOUTTE	6
<i>A) Principe du traitement.....</i>	<i>6</i>
<i>B) Traitement de la crise</i>	<i>7</i>
1)Colchicine.....	7
2) Autres traitements de la crise	9
<i>C) Traitement de fond.....</i>	<i>9</i>
1) Mesures diététiques.....	9
2) Activité sportive.....	10
3) Traitement médicamenteux	10
<i>D) Principes d'action des hypo-uricémiants.....</i>	<i>10</i>
1) Allopurinol	11
2) Febuxostat	12
III)CONCLUSION.....	12

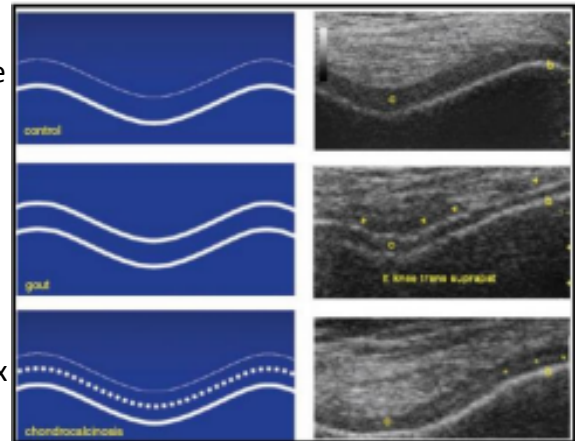
I) LA GOUTTE

Goutte / chondrocalcinose - aspect échographique :

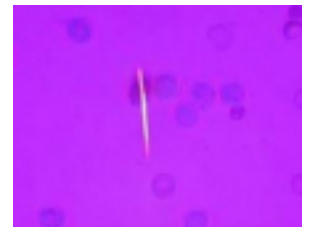
Le diagnostic se fait par plusieurs arguments, quand ca nous oriente vers des pathologies microcristalline on peut s'intéresser à des signaux plus précis de la goutte, de la chondrocalcinose...

Voici une échographie de genou. On regarde le cartilage derrière la patella. Entre les deux il y a une zone un peu anéchogène/hypoéchogène qui nous intéresse, c'est le cartilage, il n'y a rien dedans. La goutte est une maladie chronique. Les microcristaux de goutte peuvent se voir à l'échographie et se mettent à la surface du cartilage.

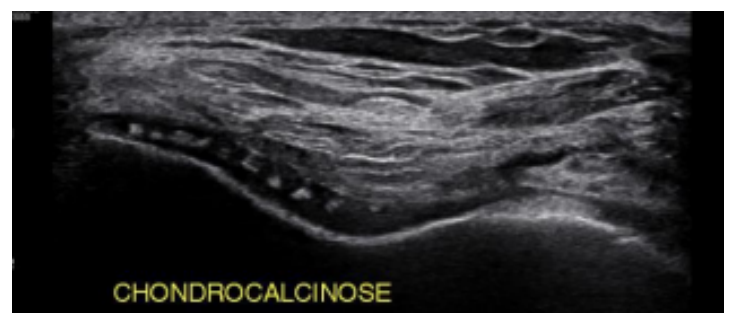
A droite il y a beaucoup de dépôts de microcristaux qui forment une couche que l'on voit sur l'échographie. En ce qui concerne la chondrocalcinose, il y en a également à l'intérieur du cartilage, de bas en haut, os, cartilage et tissus sous cutané (dépôt hyperéchogène d'acide urique).



Cartilage fémoral en coupe transversale, le cartilage est parfaitement homogène dans toute sa longueur (genou normal). Cheville d'un patient qui présente un gonflement récent, on peut voir beaucoup d'œdèmes. Le dôme talien, bcp d'interaction avec des tissus sous cutanés, le cartilage est la zone noire, et au-dessus il y a une bande très échogène en forme de rail, c'est typique de qqn qui présente une pathologie de goutte de la cheville.

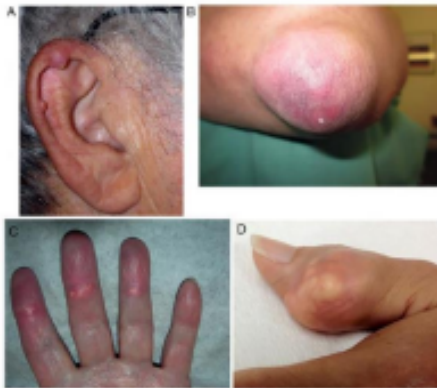


Chondrocalcinose, il y a plein de cristaux au sein du cartilage. C'était une patiente un peu âgée, c'est pour ça que le cartilage n'est pas très homogène.



Sur l'ensemble des pathologies microcristallines, toutes ne sont pas forcément caractérisées par la goutte. Il faut toujours avoir plusieurs arguments. Le mieux c'est de voir un cristal d'urate de sodium dans les articulations. Un cristal d'urate de sodium est présent sur cette coupe, on le reconnaît car il est très allongé et piquant sur les bords, c'est typique de la goutte,

Tophus

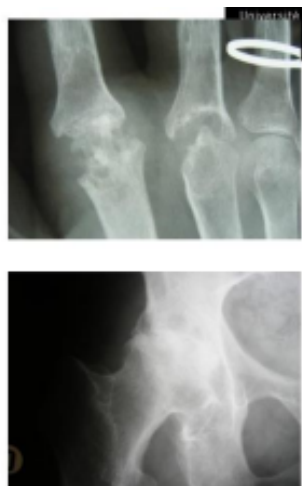


Arthrites



La goutte peut donner en générale des arthrites, elle ne touche pas que la métatarso phalangiennes, entre le tarse et la première phalange de l'hallux. Même si elle est très fréquente à cet endroit, elle peut toucher toutes les articulations du corps. L'arthrite va représenter la phase aiguë de la goutte. Lors de la phase chronique de la goutte, cela donne des tophus. Il y aura une substance blanche qui va sortir de la zone touchée par la goutte, cela n'est pas du "pus" mais des cristaux qui sortent. Il peut y en avoir au niveau du nez, des oreilles, du pouce, de la face palmaire de la main etc.

La goutte est un rhumatisme destructeur, les articulations vont finir par être totalement détruites. Nous verrons une zone radio opaque, l'os va finir pas être rongé par les cristaux d'acide urique. Il y a une grosse différence entre l'arthrite et l'arthrose.

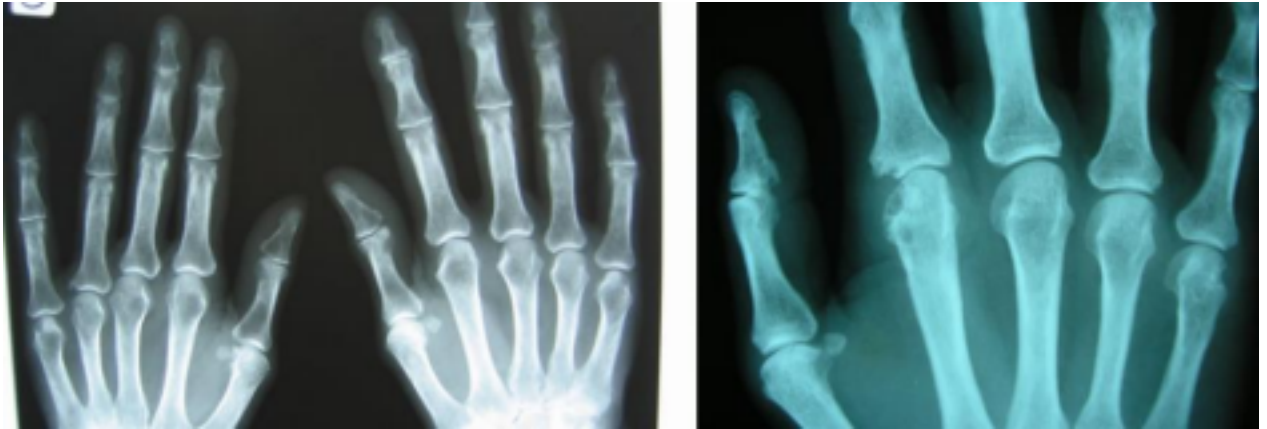


Signes radiologiques de l'arthrite (os grignoté par la maladie) :

- un signe direct : le pincement de l'interligne articulaire diffus
- signe indirects : signes osseux regroupés en 3 catégories :
 - érosions
 - géodes
 - déminéralisation en bande

Signes radiologiques de l'arthrose (os "pincé" par la maladie) :

- pincement localisé de l'interligne articulaire
- présence d'ostéophytes (présence de mécanisme constructeur de l'os)
- condensation de l'os (la présence de contrainte forte sur l'os fait que l'os se condense)



Radio de la main (arthrite, on peut voir sur la D2 un morceau de phalange manque)

A) Diagnostic de la goutte : analyse du liquide synovial.

Quelqu'un qui se présente aux urgences avec une inflammation et une douleur aux articulations, il faudrait réaliser une ponction afin de prélever du liquide synovial :

- un examen cytologique (numération formule des éléments et microcristaux) - un examen bactériologique : recherche de germes (pour éviter de passer à côté de maladie septique qui peuvent être très destructrice) on fait une coloration de gram, les cultures sont indispensables afin d'éliminer le diagnostic d'arthrite septique) on peut vivre longtemps avec une goutte, mais très peu de temps avec une arthrite septique).

Dans une articulation saine on trouve très peu de gb car les zones saines n'ont pas besoin de ces derniers.

Arthrose : peu de protéines (GB < à 2 000/mm³)

Arthrite : riche en protéines (> à 25g/L), riche en GB (<2 000 /mm³) et présence de cristaux ou de germes selon l'étiologie.

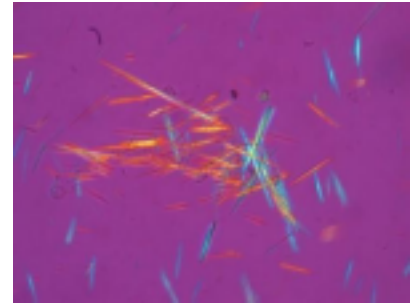
Examen cytologique :

- comptage cellulaire
- recherche de (voir diapo)

Le liquide synovial :

Aspect macroscopique : liquide normalement :

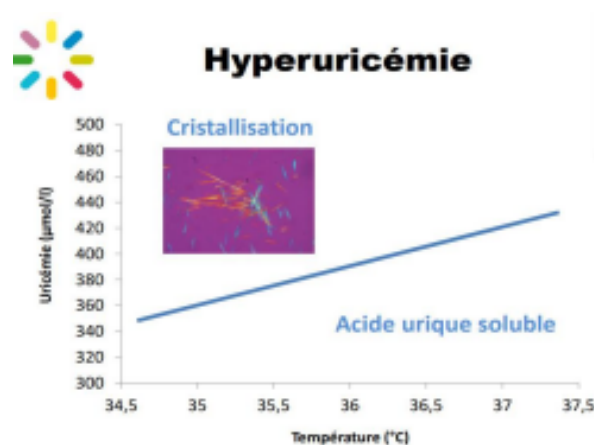
- peu abondant
- jaune citrin
- translucide
- visqueux
- stéril
- ne contient pas de microcristaux



Examen cytologique : Les cristaux d'acide urique observés au microscope sont fins, allongés, pointus et bi-réfringent, cela a un aspect d'aiguille. Quand on observe ça au microscope, on peut être sûr que c'est une crise de goutte.

Pourquoi cela se déroule principalement autour des articulations ?

B) Hyperuricémie



Plus la température est basse, moins le taux d'acide a besoin d'être élevé pour cristalliser. Au niveau du tronc, la température est haute donc faible cristallisation. Vers les articulations, la température est basse donc il y a plus de risque d'avoir des cristaux d'acide urique. C'est important de retenir, les cristaux d'acide urique se forment à faible température se retrouve principalement aux extrémités.

Le taux d'acide urique est plus élevé chez l'homme. Chez la femme il augmente après la ménopause. Ce taux fait varier le risque de crise de goutte. Une population caucasienne fera moins de crise de goutte qu'une population maori qui en fait énormément.

En ce qui concerne l'hyperuricémie, la température du pied est autour de 35° ce qui fait que le risque est important.

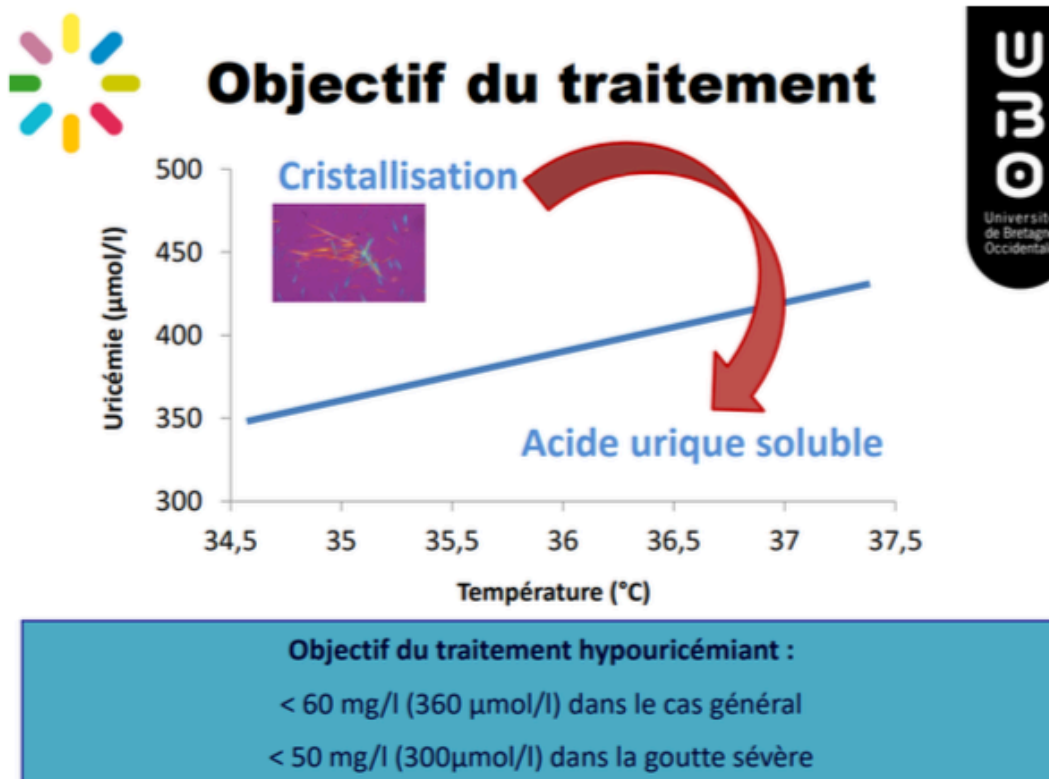
L'hyperuricémie est définie par un taux supérieur à 360 $\mu\text{mol/L}$. Elle est à doser à distance d'une crise. Elle n'est ni sensible, ni spécifique pour le diagnostic de goutte ! La cristallisation, fait qu'on en trouve un peu dans le sang ce qui va fausser le résultat.

Population plus à risque de faire des crises de goutte : Mahori (liée à la génétique).

II) TRAITEMENT DE LA GOUTTE

Les patients en insuffisance rénale sont à très fort risque de faire une crise. L'objectif du traitement va être de se retrouver en dessous de 360 μmol et pour une crise sévère il devra être en dessous de 300 μmol .

Dans toute pathologie y a un traitement d'attaque (diminuer la douleur qui va être le traitement de la crise) et il y a un traitement de fond (éviter de faire de nouvelle crise) -> mettre du poids, imposer un repos, traitement pharmaco locaux (infiltrations).



A) Principe du traitement

Il y a deux types de traitements :

- Traitement de crise : soulager la douleur / inflammation

- soins locaux (froid)
- pharmacologique systémique
- pharmacologique locale

- Traitement de fond :

- **règles diététiques** +++ : éviter les aliments qui contiennent beaucoup d'acide urique : l'alcool (notamment la bière), viande/abat, crustacé, aliments riches en fructose (soda). Conseil : boire beaucoup d'eau, limiter tous les aliments listés précédemment, encourager la consommation de protéines végétales, de fruits, de légumes et de produits laitiers. Pas d'alcool, pas de crustacé ni de viande. Les compléments alimentaires contiennent aussi des purines.
- **activité physique**
- **traitement pharmacologique systémique pour prévenir la récurrence.**

Teneur en purines de différents aliments:

Aliment	Teneur en purines / 100 g
Extrait de viande	3300 mg
Abats	250-550 mg
Thon	257 mg
Sardines	239 mg
Viande de veau / de porc	100-150 mg
Saucisse à rôtir	91 mg
Oeufs	5 mg
Lait / produits laitiers	0 / 0-30 mg
Fruits / légumes	10-30 mg

La crise de goutte est fréquente, elle peut toucher tout le monde, mais en général plus des personnes de 50 ans en surpoids et sédentaires. Il y en a qui vont arrêter de faire des crises spontanément après un changement de diète.

B) Traitement de la crise

Le traitement de la crise est l'immobilisation et le glaçage :

- Immobilisation :

- Selon l'articulation touchée
- Totalemment en cas d'atteinte du poignet

- Glaçage :

- 15 minutes x 3
- mettre une protection entre la peau et la source de froid pour éviter de brûler le patient;

1) Colchicine

Très efficace. Forme galénique. Comprimé de 1 mg, sécable. On adapte la dose en fonction du poids, de la durée de traitement ...

Pharmacocinétique :

- Absorption : jéjunum - iléon 24-88% ;
- Pic plasmatique **30-90 min** ;
- Cmax 5,64 ng/ml ;
- Cycle entéro-hépatique ;
- Métabolisme partiel au niveau du foie par le **CYP3A4** (donc attention aux médicaments interférents avec ce cytochrome → risque de surdosage) ;
- Elimination $\frac{2}{3}$ voie biliaire, $\frac{1}{3}$ rénale (attention aux insuffisances) ;
- T $\frac{1}{2}$ élimination : 20-40h ;
- **Non éliminée par l'hémodialyse**, faire très attention à la fonction rénale des patients en crise de goutte.

Pharmacodynamique :

- Baisser/empêcher la phagocytose des cristaux sur les macrophages (c'est cette phagocytose qui est à l'origine de la goutte : on phagocyte et on libère des IL et des médiateurs de l'inflammation) ;
- Baisse l'afflux des leucocytes ;
- Maintien du pH

On a une crise de goutte car il y a beaucoup de cristaux qui précipitent et les leucocytes viennent phagocyter l'ensemble. Même sans leucocytes (pendant l'installation d'un traitement par la colchicine), les cristaux se détruisent progressivement.

Interactions médicamenteuses +++ :

- Contre-indication absolue : Macrolides (antibiotiques) et Pristinamycine (risque mortel) → Augmente le taux de colchicine (donc risque d'intoxication grave à la colchicine) ;
- Association déconseillée : Tous les autres médicaments agissant sur le CYP3A4 comme les AVK (anti-vitamines K) et statines.

Contre-indications :

- Hypersensibilité aux substances actives (allergie au médicament)
- Elimination rénale (1/3) : Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min).
- Elimination hépatique (2/3) : Insuffisance hépatique sévère.
- Interactions médicamenteuses : Association avec un macrolide et avec la pristinamycine (traite infection cutanée ou pulmonaire).

Effets indésirables :

- **Fréquents** : Diarrhée ++, nausée, vomissements (pas forcément d'arrêt du traitement en cas de nausées et vomissements) → Toxicité directe sur les cellules du TD. Premiers signes de surdosage ++++. Diminuer ou arrêter le traitement.
- **Peu fréquents** : Cytopénies, troubles neuro-myopathiques (signe de surdosage plus avancé) liés à la toxicité chronique de la colchicine.
- **Rares** : Urticaire, rhabdomyolyse, azoospermie.

Surdosage :

- 2-10h après la prise (très rapide) ;
- Douleurs abdominales diffuses ;
- Diarrhée profuse, déshydratation (peut entraîner d'autres complications) ;
- Rapidement hypotension -> peut provoquer un choc cardiogénique ;
- Oligurie, hématurie (car souffrance rénale) ;
- Pancytopénie ;
- Polypnée (liée au choc) ;
- Alopécie (blocage de la croissance des cellules à renouvellement rapide dont celles des cheveux)
- Risque de décès au 2ème - 3ème jour ;

! Pas d'antidote spécifique, pas d'élimination en hémodialyse, médicament très dangereux.

Utilisation en prophylaxie :

Quand on modifie le taux d'acide urique, on peut déclencher une crise de goutte. La colchicine s'utilise pour le traitement des crises, en général on donne 0,5 mg matin et soir (les posologies varient selon le patient), soit 1 mg par jour.

Elle peut également s'utiliser en prophylaxie des crises suivantes c'est-à-dire lorsqu'on décide d'introduire un traitement hypo-uricémiant, cela va faire disperser les cristaux qui vont pouvoir se propager dans tout le corps. On a donc, dans le début du traitement (6 semaines à environ les 6 premiers mois), un risque de récurrence par immobilisation de cristaux qui existe déjà. Pour l'éviter, on va adjoindre au traitement hypo-uricémiant une petite dose de colchicine (0,5 - 1 mg/jour) pendant 2 à 6 mois.

Pendant la période où on instaure et où on équilibre le traitement de fond, on administre un peu de colchicine, pour voir si les gens se portent bien. On peut la laisser entre 3 et 6 mois.

- Diminution du nombre de crises lors de la phase d'initiation du traitement de fond de la goutte.
- Risque de dispersion des cristaux lors de la dissolution des dépôts.
- Traitement prophylactique à définir au cas par cas.
- Durée de 8 semaines à 6 mois selon les cas.

Attention, le traitement va favoriser la dissolution des cristaux et permettre la diminution de la concentration en acide urique. Mais cela peut provoquer d'autres crises liées à la dispersion des cristaux malgré la diminution de l'uricémie. Donc bien expliquer au patient pour éviter qu'il n'arrête le traitement spontanément, en se disant que cela a empiré son état car il fait plus de crises.

2) Autres traitements de la crise

Anti-inflammatoires non stéroïdiens : voie orale

Anti-inflammatoires stéroïdiens (corticoïdes)

→ voie orale (30 mg)

→ injection intra-articulaire (majoritairement)

Biothérapie : *de plus en plus courante*

- Anti IL-1 (IL-1 est responsable de la réaction inflammatoire au niveau de l'arthrite : si on la bloque on a un effet anti-inflammatoire)
- Exceptionnellement

C) Traitement de fond

1) Mesures diététiques

L'éducation du patient et les mesures hygiéno-diététiques sont indispensables.

- Amaigrissement progressif en cas d'obésité
- Règles diététiques : voir précédemment
- La consommation de laitage écrémé doit être encouragée (effet uricosurique).
- Frein sur les ABS : alcools forts, bières, sodas sucrés sont interdits.
- Modération de la consommation de viande et de produits de la mer.
- Les facteurs de risque de goutte et les comorbidités (cardiovasculaires, rénaux, syndrome métabolique) sont à dépister et traiter systématiquement.
- Un éventuel traitement diurétique favorisant sera, si c'est possible (HTA), stoppé

2) Activité sportive

Améliore l'élimination de l'acide urique et pour traiter les comorbidités.

3) Traitement médicamenteux

Très souvent, la goutte est associée au syndrome métabolique/dysmétabolique = Dyslipidémie + intolérance aux sucres (diabète) + surpoids mesuré par le tour de taille (L'hyperuricémie ou la goutte sont souvent associés à ce syndrome mais sans pour autant entrer dans la définition).

Pour essayer de faire vivre les patients plus longtemps, d'améliorer leur qualité de vie, on essaye de jouer sur ce syndrome métabolique.

D'abord traiter la crise actuelle avec de la colchicine mais sans instauration d'un traitement de fond (qui dure longtemps, une vingtaine d'année) SAUF si le/la patient.e un terrain cardiaque derrière, un syndrome métabolique.

→ On ne traite pas la 1ère crise de goutte par un traitement de fond (on se laisse une chance de traiter autrement en surveillant, en donnant des conseils hygiéno-diététiques, en changeant de traitement diurétique ou d'ATB par exemple) On traite à partir de la 2ème crise de goutte.

D) Principes d'action des hypo-uricémiants

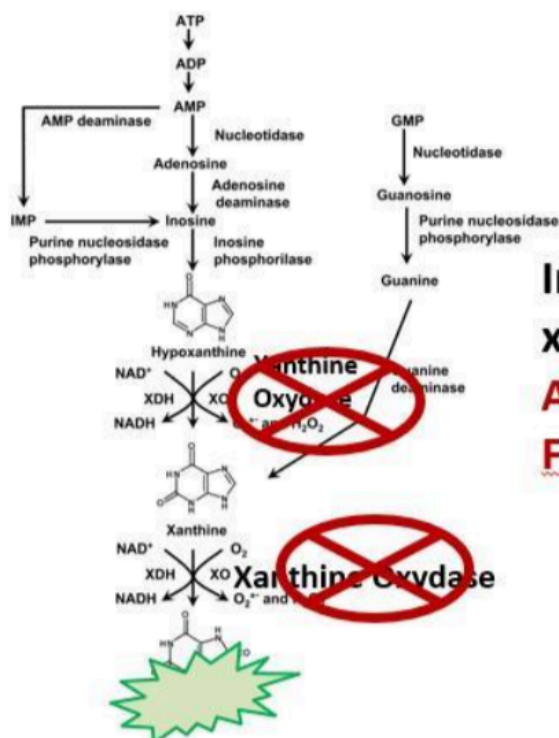
Le principe est d'inhiber la xanthine oxydase pour empêcher la formation d'acide urique. Il y en a de deux types : (si on a moins d'acide urique, on aura moins de crise).

• Inhibiteurs de la xanthine oxydase :

- **allopurinol** (première intention)
- **febuxostat**

• **Uricosuriques** (permet élimination de l'acide par voie rénale, plus rare comme utilisation) :

- **Probénécide**
- **Benzbromarone**



**Inhibiteurs de la
xanthine oxydase :
Allopurinol
Febuxostat**

**uricosuriques:
probénécide
benzbromarone**

1) Allopurinol

ZYLORIC® ou Allopurinol génériques.

Comprimés de 100, 200 ou 300 mg. Administration par voie orale.

Posologie maximale :

- Chez l'adulte : 10 mg/kg/jour
- Chez l'enfant : 20 mg/kg/jour

Pharmacocinétique :

- Absorption gastro-intestinale incomplète.
- Métabolisé en oxypurinol par la xanthine oxydase.
- T1/2 allopurinol : 1h
- T1/2 oxypurinol (un dérivé de l'allopurinol) : 20h
- Elimination par voie rénale (attention aux insuffisances).

Contre-indications absolues :

- Hypersensibilité à l'allopurinol ou à l'un des excipients (peut être très grave). Réaction allergique à connaître : toxidermie cutanée → contre-indication à vie ++
- Allaitement car passe dans le lait maternel
- Adaptation de la posologie en fonction de la fonction rénale.

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose maximale préconisée (mg/j)
80-100	300
40-80	200
20-40	100
<20	100 mg 1 jour sur 2

Effets indésirables :

→ Toxicité cutanée : Rare mais très grave

Les patient.e.s peuvent faire un **syndrome de Stevens-Johnson**, un **syndrome de Lyell** (POSSIBLEMENT MORTEL), **DRESS**, **hypersensibilité généralisée** ...

Dans ce cas-là, arrêt immédiat et définitif du traitement !



En pratique :

- Débuter à 100 mg/j : L'uricémie doit être vérifiée après 2 à 4 semaines de traitement
- Augmentation mensuelle progressive, par paliers de 50 mg (1/2 cp) à 100 mg (1 cp), selon l'âge et la fonction rénale, en vérifiant l'uricémie à chaque palier.

2) Febuxostat

2nd intention

Risque cardio vasculaire

ADENURIC[®], en cas d'échec de l'Allopurinol.

Comprimés de 80 ou 120 mg. Pas besoin d'adapter la dose.

Voie orale.

Posologie : 80mg par jour, à augmenter à 120 mg si insuffisant après 4 semaines de traitement en dosant l'uricémie

Pharmacocinétique :

- Absorption rapide et > 84% ;
- Cmax : 2,8-3,2 µg/mL ;
- Métabolisme par le cytochrome P450 (comme la colchicine) ;
- Elimination : 50% voie rénale et 50% voie hépatique ;

Contre-indication : hypersensibilité, IR < 15ml/min.

Effets indésirables : toxicité rapportée (mais encore plus rare que l'Allopurinol) : syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, choc anaphylactique (Oedème de Quincke, possible avec tous les médicaments).

III) CONCLUSION

- Goutte = Dépôts de cristaux d'acide urique ou stade chronique sous-cutané (tophi)
- Hyperuricémie : **Acide urique > 360 μ mol/L**
- Colchicine : surdosage très dangereux donc faire attention. Éducation du patient et « pill in the pocket » (= en prendre seulement lors d'une crise).
- Traitements de fond = Hypo-uricémiants (inhibiteurs de la xanthine oxydase)
 - 1ère intention : 1 Allopurinol (attention aux premières crises goutte dans les 6 mois avec la mobilisation des cristaux, on ajoute 1 goutte de colchicine au début),
 - Si non fonctionnement de l'Allopurinol : 2 fébuxostat (peut être augmentation des risques cardiovasculaires, donc attention)

Questions :

- 1) Concernant la goutte, quelles sont la ou les réponses vraies ?
- a. La cristallisation des cristaux d'acide urique a lieu vers 37°C.
 - b. Le dosage d'acide urique est extrêmement spécifique pour une crise de goutte
 - c. Les cristaux d'acide urique sont effilés
 - d. Les cristaux d'acide urique sont biréfringents.
 - e. Le liquide articulaire sur une crise de goutte est un liquide mécanique

Réponse : c et d.

- 2) Concernant les traitements de la goutte, quelles sont la ou les réponses vraies ?
- a. L'allopurinol est un traitement de fond
 - b. L'allopurinol peut donner une toxicité cutanée grave
 - c. Le fébuxostat est à utiliser en première intention
 - d. Le fébuxostat est métabolisé par le cytochrome p450
 - e. Aucune de ces réponses n'est exacte

Réponse : a,b et d.