

Les traitements hypo-uricémiants dans la goutte.

Indications et cibles thérapeutiques

RÉSUMÉ : La goutte bénéficie, depuis plusieurs années, d'avancées tant sur le plan de la recherche que sur le plan thérapeutique.

Les traitements de fond possibles ont des cibles thérapeutiques variées : inhibition de la synthèse d'acide urique, augmentation de l'excrétion urinaire d'acide urique, conversion de l'acide urique en allantoiné. Ces traitements ont montré leur efficacité, mais présentent aussi des effets indésirables qui nécessitent une surveillance.

La stratégie thérapeutique des patients goutteux reste un challenge pour tout rhumatologue. En effet, les patients ont souvent des comorbidités associées, comme l'insuffisance rénale et les pathologies cardiovasculaires, de même les problèmes d'inobservance sont toujours d'actualité.



→ **I. FABREGUET, A. SO**
Service de Rhumatologie,
CHUV, LAUSANNE,
SUISSE.

La goutte est l'un des rhumatismes inflammatoires les plus fréquents, et elle a bénéficié ces dernières années d'une meilleure compréhension physiopathologique et de l'apparition de nouvelles thérapies.

Dans cet article, nous évoquerons les principaux traitements de fond hypo-uricémiants et leurs cibles thérapeutiques. Nous n'aborderons pas les traitements de la poussée goutteuse.

La goutte est marquée par une augmentation de prévalence et d'incidence dans les pays industrialisés, et représente le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent chez les hommes de plus de 40 ans. Sa prévalence en Europe est d'environ 1,4 % [1, 2]. Ces résultats pourraient être en lien avec l'augmentation de prévalence de l'hypertension et de l'obésité, avec les changements de mode de vie et avec le vieillissement de la population générale [3].

Le traitement de la goutte peut se révéler difficile, du fait des comorbidités associées, en particulier le syndrome métabolique. Ainsi, les patients ont un risque accru de mortalité, principalement du fait des maladies cardiovasculaires associées [4]. Les problèmes d'observance thérapeutique restent importants, et l'éducation du patient joue un rôle majeur dans la prise en charge des patients goutteux [5].

Traitements hypo-uricémiants

Les traitements hypo-uricémiants sont généralement proposés aux patients avec accès récurrents de goutte, tophi, atteinte structurale et lithiases rénales. Le but de ces traitements est de réduire le taux sérique d'urates soit par diminution de la synthèse d'acide urique (inhibiteurs de la xanthine oxydase), soit en augmentant l'excrétion rénale d'acide urique (uricosuriques).

Les recommandations de l'EULAR visent un taux sérique d'urate ≤ 6 mg/dl (≤ 360 $\mu\text{mol/L}$); ce taux reflète un niveau tissulaire inférieur au point de saturation de l'urate de sodium [6].

1. Les inhibiteurs de la xanthine oxydase

L'allopurinol (Zyloric) et le febuxostat (Adenuric) sont les seuls inhibiteurs de la xanthine oxydase disponibles.

>>> **L'allopurinol** est un analogue de l'hypoxanthine et constitue le traitement hypo-uricémiant le plus largement utilisé. Il est employé comme traitement de première intention. L'allopurinol et son métabolite actif l'oxypurinol empêchent la production d'acide urique par inhibition de la xanthine oxydase. L'EULAR recommande de commencer le traitement à 100 mg/jour et d'augmenter la dose de 100 mg toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à l'obtention du taux cible d'acide urique sérique. La dose doit être adaptée chez les patients avec insuffisance rénale.

La prévention des accès goutteux par colchicine ou AINS doit être maintenue trois à six mois après l'introduction d'un traitement hypo-uricémiant, et ce dernier devrait être poursuivi de façon prolongée, du fait du risque de rechute à l'arrêt.

Les effets indésirables surviennent dans 3 à 5 % des cas et se manifestent par des rash, des cytopénies, des troubles digestifs. Exceptionnellement, les rash se manifestent par un syndrome de Lyell ou un DRESS syndrome, avec un taux de mortalité élevé approchant les 25 %.

Plusieurs interactions médicamenteuses ont été rapportées avec l'allopurinol. Ainsi, l'allopurinol peut potentialiser les effets immunosuppresseurs et cytolytiques de traitements comme l'azathioprine et la 6-mercaptopurine, qui sont métabolisés en partie par la xanthine oxydase.

>>> **Le febuxostat** est un inhibiteur non purinique sélectif de la xanthine oxydase. Il est commercialisé en France depuis mars 2010.

Son efficacité versus allopurinol a été montrée au cours de deux études randomisées de phase III [7, 8]. Dans l'étude FACT, d'une durée de 52 semaines, 760 patients goutteux avec acide urique supérieur à 476 $\mu\text{mol/L}$ recevaient soit le febuxostat (80 ou 120 mg), soit l'allopurinol 300 mg. L'objectif primaire, qui était de réduire le taux d'acide urique à moins de 360 $\mu\text{mol/L}$ aux trois dernières visites, était atteint chez une proportion plus importante dans le groupe febuxostat 80 ou 120 mg comparé à l'allopurinol. La diminution de l'uricémie sous febuxostat a été rapide et persistante.

Dans l'étude APEX, d'une durée de 28 semaines, le febuxostat (80 ou 120 mg) était supérieur à l'allopurinol (300 mg ou 100 mg si insuffisance rénale) pour réduire le taux d'acide urique. Aucun ajustement de dose de febuxostat n'était nécessaire chez les patients avec insuffisance rénale légère à modérée.

Les effets indésirables fréquents lors des études de phase III ont été des céphalées, des nausées, des diarrhées, des éruptions cutanées et de légères perturbations du bilan hépatique. Dans les études de phase III, les événements cardiovasculaires étaient numériquement plus nombreux dans le groupe febuxostat, sans différence statistiquement significative. Bien que l'étude CONFIRMS (étude de phase III randomisée contrôlée avec 2 269 patients, comparant febuxostat versus allopurinol) n'ait pas confirmé ces données, l'agence Européenne du médicament ne recommande pas l'usage du febuxostat en cas d'antécédent de cardiopathie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive [9].

Le febuxostat est introduit à la dose de 80 mg/jour, et si le taux sérique d'urates reste élevé, la dose peut être augmentée

à 120 mg/jour après un mois. Il peut être utilisé en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance > 30 mL/min). Cela lui confère un avantage par rapport à l'allopurinol, avec lequel il est parfois difficile de faire baisser le taux d'urates aux posologies recommandées chez l'insuffisant rénal. La réalisation d'un bilan hépatique est recommandée avant l'instauration du febuxostat et périodiquement par la suite. Une prophylaxie des accès goutteux est recommandée au moins six mois.

Le febuxostat peut être utilisé en cas d'intolérance à l'allopurinol, mais il faut rester prudent en cas d'antécédent d'intolérance grave à l'allopurinol, comme le souligne une étude récente [10].

Comme l'allopurinol, le febuxostat ne devrait pas être utilisé avec des médicaments métabolisés par la xanthine oxydase tels que l'azathioprine, la 6-mercaptopurine.

2. Les uricases

Contrairement à d'autres mammifères, les humains ne possèdent pas l'enzyme uricase (urate oxydase), du fait d'une mutation inactivatrice du gène de l'uricase. Cette enzyme catalyse la conversion de l'urate en allantoiné, qui est plus soluble et plus facilement éliminée par les reins. L'uricase paraît donc être un traitement intéressant dans la goutte.

>>> **La rasburicase** (Fasturtec), une uricase recombinante aspergillaire, a l'AMM en France dans la prévention du syndrome de lyse chez les patients avec hémopathie maligne sous chimiothérapie. Elle permet une baisse spectaculaire des taux d'urates. Bien que des études suggèrent son efficacité dans la goutte, son utilisation dans cette indication reste limitée du fait de sa courte demi-vie (moins de 24 heures) et des phénomènes d'immunogénicité. La rasburicase n'a donc pas l'AMM dans la goutte.

>>> **La péglicase** (Krystexxa) est une uricase pégylée recombinante qui a été étudiée dans la goutte. Elle est approuvée par la FDA depuis octobre 2010. Deux essais contrôlés randomisés ont évalué son efficacité et sa tolérance chez des patients avec goutte sévère et hyperuricémie, intolérants ou réfractaires à l'allopurinol [11].

Deux cent douze patients ont reçu soit 8 mg de péglicase toutes les 2 semaines ou tous les mois, soit un placebo. Tous les patients recevaient une prémédication par histamine et corticothérapie intraveineuse pour prévenir les réactions aux perfusions. L'objectif principal était la proportion de patients avec baisse du taux d'acide urique plasmatique inférieur à 6 mg/dL pour au moins 80 % du temps aux mois 3 et 6. Cet objectif était atteint, de façon significative, dans une proportion plus importante de patients dans les groupes péglicase aux deux semaines (36/85 42 %) et aux 4 semaines (29/84 35 %) versus 0 % dans les groupes placebos.

Les taux plasmatiques d'urates se normalisaient dans les 24 heures suivant la première perfusion chez tous les patients recevant la péglicase, mais ce taux ne persistait pas chez tous les patients. 40 % des patients du groupe péglicase aux 2 semaines avaient une résolution complète d'au moins un tophus, cette résolution n'étant pas significative dans le groupe mensuel. Les poussées de goutte étaient l'événement indésirable le plus fréquent (environ 80 % dans les groupes péglicase et placebo), suivies des réactions aux perfusions (26 % et 42 % de réactions dans les groupes aux 2 et 4 semaines respectivement).

Les anticorps antipéglicase étaient présents chez 89 % des patients traités par péglicase. Les anticorps antipéglicase étaient associés aux réactions aux perfusions. Sept décès ont été rapportés : quatre dans les groupes péglicase et trois dans le groupe placebo. Deux des

décès dans le groupe péglicase étaient attribués à une cause cardiovasculaire. Un autre patient dans le groupe péglicase a eu un infarctus du myocarde non fatal. Ces trois patients avec événement cardiovasculaire avaient au moins quatre facteurs de risque cardiovasculaires. Des cas de décompensations cardiaques sur cardiopathie congestive préexistante sont survenus et nécessitent une prudence et une surveillance étroite de ces patients sous péglicase. Des mesures pour stabiliser les comorbidités cardiovasculaires avant et pendant le traitement par péglicase sont souhaitables.

Aux Etats-Unis, la péglicase à la dose de 8 mg toutes les deux semaines est recommandée pour les patients avec goutte chronique, réfractaires ou intolérants aux traitements hypo-uricémiants conventionnels. La péglicase n'est pas disponible pour l'instant en Europe.

>>> **Les uricases** permettent une baisse rapide de l'uricémie et peuvent diminuer de façon importante les tophi, ce qui n'est pas forcément le cas avec les traitements conventionnels de la goutte. Néanmoins, les risques à long terme des uricases sont mal connus et les problèmes d'immunogénicité demeurent. De plus, le prix de la péglicase (2 300 \$ par flacon de 8 mg) représente un coût non négligeable.

3. Les uricosuriques

85 à 90 % des hyperuricémies sont dues à un défaut d'excrétion rénale d'acide urique. Plusieurs transporteurs de l'acide urique ont été identifiés dans le tubule rénal proximal dont l'URAT1 (*urate-anion exchanger transporter 1*).

>>> **Le probénécide (Bénévide), la benzbromarone (Désuric)** sont uricosuriques, via l'inhibition de la réabsorption d'acide urique par URAT1. Dans une étude parue en 2009, la benzbromarone à 100 mg était plus efficace que l'allopurinol 300 mg pour obtenir un taux

d'acide urique inférieur à 300 µmol/L. Cependant, l'efficacité des deux traitements était comparable quand on doublait les doses de chaque traitement [12]. Dans une autre étude, les patients ont été traités par allopurinol 300 mg/j pendant deux mois (objectif de taux d'urates ≤ 300 µmol/L). Les patients en échec à deux mois recevaient soit de la benzbromarone soit du probénécide. La benzbromarone 200 mg/jour était supérieure au probénécide 2 gr/jour [13]. En raison de cas rapportés d'hépatotoxicité grave, le Désuric a été retiré du marché en 2003. Il n'est disponible en France qu'en ATU. Le probénécide (Bénévide) est disponible en officine sous forme orale chez des patients avec fonction rénale normale.

L'EULAR recommande le probénécide comme alternative à l'allopurinol chez les patients avec fonction rénale normale sans antécédent de lithiase urinaire, et la benzbromarone en cas d'insuffisance rénale modérée en tenant compte d'un risque d'hépatotoxicité.

Les uricosuriques sont utilisés en l'absence d'hyperuraturie (< 800 mg/j ou clairance de l'acide urique < 6 mL/min) et d'urolithiase.

>>> **Le RDE594 (lesinurad)** est un nouvel uricosurique qui inhibe URAT1. Il a montré son efficacité pour réduire l'hyperuricémie dans un essai de phase II [14]. Sa combinaison avec l'allopurinol pourrait avoir un effet additif pour réduire l'uricémie [15]. Les études de phase III sont en attente.

Conclusion

Les options thérapeutiques de la goutte sont diverses et d'autres médicaments devraient voir le jour ces prochaines années. La prise en charge des patients goutteux reste un challenge pour le rhumatologue. Ces patients doivent être suivis comme tout patient avec rhumatisme chronique : nécessité d'un traitement

POINTS FORTS

- ➔ Parmi les différents traitements de fond, l'allopurinol reste le traitement de 1^{re} intention.
- ➔ Des options thérapeutiques sont possibles en cas d'insuffisance rénale modérée, notamment avec le febuxostat, la benzbromarone n'étant disponible qu'en ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation).
- ➔ Une nouvelle uricase, la pégloticase, est déjà commercialisée aux Etats-Unis et semble prometteuse chez des patients goutteux chroniques, avec tophi, en échec des traitements conventionnels.

de fond au long cours pour prévenir les poussées, objectif thérapeutique à atteindre, prise en compte des comorbidités associées. Parallèlement, l'éducation des patients et la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires tiennent une place majeure dans la stratégie thérapeutique de la goutte.

Bibliographie

1. RICHETTE P, BARDIN T. Gout. *Lancet*, 2010; 375: 318-328.
2. ANNEMANS L, SPAEPEN E, GASKIN M *et al*. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000-2005. *Ann Rheum Dis*, 2008; 67: 960-966.
3. CHOI HK, ATKINSON K, KARLSON EW *et al*. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study. *Arch Intern Med*, 2005; 165: 742-748.
4. CHOI HK, CURHAN G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation*, 2007; 116: 894-900.
5. REACH G. Treatment adherence in patients with gout. *Joint Bone Spine*, 2011; 78: 456-459.
6. ZHANG W, DOHERTY M, BARDIN T *et al*. EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*, 2006; 65: 1312-1324.
7. BECKER MA, SCHUMACHER HR JR, WORTMANN RL *et al*. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*, 2005; 353: 2450-2461.
8. SCHUMACHER HR JR, BECKER MA, WORTMANN RL *et al*. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*, 2008; 59: 1540-1548.
9. BECKER MA, SCHUMACHER HR, ESPINOZA LR *et al*. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther*, 2010; 12: R63.
10. CHOHAN S. Safety and efficacy of febuxostat treatment in subjects with gout and severe allopurinol adverse reactions. *J Rheumatol*, 2011; 38: 1957-1959.
11. SUNDY JS, BARAF HS, YOON RA *et al*. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. *JAMA*, 2011; 306: 711-720.
12. REINDERS MK, HAAGSMA C, JANSEN TL *et al*. A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300-600 mg/day versus benzbromarone 100-200 mg/day in patients with gout. *Ann Rheum Dis*, 2009; 68: 892-897.
13. REINDERS MK, VAN ROON EN, JANSEN TL *et al*. Efficacy and tolerability of urate-lowering drugs in gout: a randomised controlled trial of benzbromarone versus probenecid after failure of allopurinol. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 51-56.
14. PEREZ-RUIZ F *et al*. Efficacy and safety of a range doses of RDEA594, a novel uricosuric agent, as a single agent in hyperuricemic gout patients: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 experience. *Ann Rheum Dis*, 2010; 69: 121.
15. PEREZ-RUIZ F *et al*. Efficacy and safety of lesinurad (RDEA594), a novel uricosuric agent, given in combination with allopurinol in allopurinol-refractory gout patients: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2B study. *Ann Rheum Dis*, 2011; 70: 104.

A. So a déclaré être membre de l'advisory board de Novartis et avoir des conflits d'intérêts vis-à-vis des laboratoires Menarini et Ardea Biosciences en ce qui concerne la goutte.

I. Fabreguet a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts en ce qui concerne les données publiées dans cet article.