

Goutte et hyperuricémie

Gout and hyperuricemia

T. Pham*



La répétition des dosages de l'uricémie est-elle supérieure à un test unique pour prédire l'apparition de la goutte ?

L'hyperuricémie est le facteur de risque le plus important pour la goutte. On sait que l'uricémie ne permet pas de prédire totalement l'apparition de la goutte et que seule une petite proportion de personnes présentant des taux anormaux d'uricémie développent une goutte. En effet, la majorité des personnes souffrant d'hyperuricémie ne développent pas de goutte. Sachant que les taux d'uricémie varient dans le temps chez un même individu, les auteurs de ce travail ont voulu savoir si répéter les mesures de l'uricémie pourrait améliorer la capacité de prédire l'apparition de la goutte (Stewart *S et al., abstr. 1449*). Les critères d'inclusion étaient les suivants : patient d'une des 3 bases de données suivantes : Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) (1987-1998), Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study (CARDIA) (1995-2006) ou Original cohort of the Farmington Heart Study (FHS) (1950-1964) ; avec au moins 2 tests avec dosage de l'uricémie à 3 à 5 ans d'intervalle ; et évaluation de l'apparition ou non d'une goutte 5 à 6 ans après le 2^e test (figure 1). Au total, 16 017 patients

ont été inclus. À l'inclusion, c'est-à-dire au moment du 1^{er} test, ils avaient un âge moyen de 49 ans, un IMC à 27 et une uricémie à $54,2 \pm 15,2$ mg/L. Trois à 5 ans plus tard, leur uricémie était à $57,1 \pm 16,7$ mg/L (2^e test). Parmi eux, 249 (1,6 %) ont présenté une goutte entre le 2^e test et la fin du suivi. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les différents facteurs prédictifs pris en compte (uricémie au 1^{er} test, au 2^e test, moyenne des 2 ou taux le plus élevé des 2) (figure 2). En d'autres termes, la répétition des dosages pour évaluer l'évolution de l'uricémie ne permet pas de mieux prédire l'apparition d'une goutte ultérieure qu'un simple dosage.

Stratégies de *treat-to-target* (T2T) dans la goutte

T2T dans la goutte : allopurinol versus fébuxostat

Même si la stratégie de contrôle serré (*treat-to-target*, T2T) est recommandée, il n'y a jamais eu de comparaison entre l'allopurinol et le fébuxostat dans ce type d'approche thérapeutique. Cette étude est un essai contrôlé randomisé dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité de l'allopurinol par rapport au fébuxostat (O'Dell *J et al., abstr. 1900*).

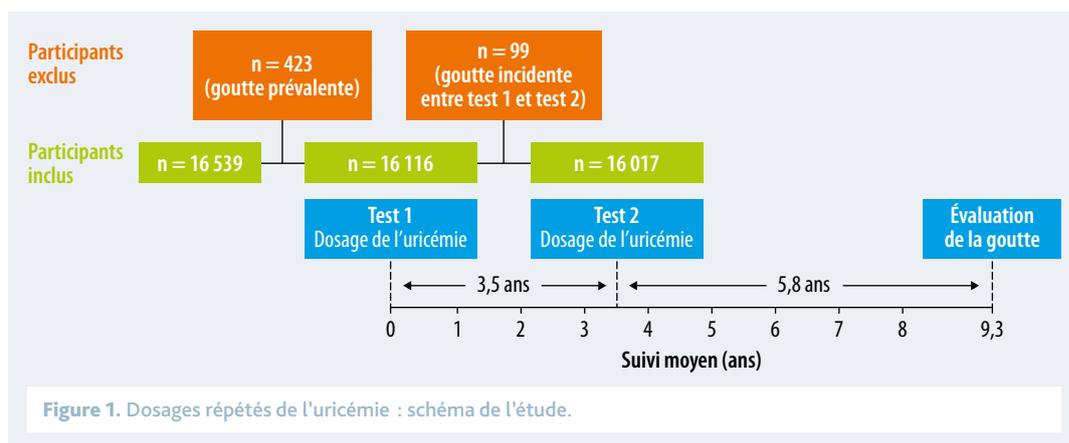


Figure 1. Dosages répétés de l'uricémie : schéma de l'étude.

* Service de rhumatologie, hôpital Sainte-Marguerite, CHU de Marseille.

Points forts⁺⁺

- » Dans la goutte, la stratégie de *treat-to-target* est aussi efficace avec l'allopurinol qu'avec le fébuxostat.
- » Une cible thérapeutique d'uricémie à 200 µmol/L ne permet pas de réduire davantage l'évolution structurale de la goutte érosive qu'une cible à 300 µmol/L.
- » Le tigulixostat est un inhibiteur non purinique de la xanthine oxydase efficace dans le traitement de l'hyperuricémie.

Mots-clés

Goutte
Uricémie
Fébuxostat
Allopurinol
Tigulixostat

Highlights

» The *treat-to-target* strategy is as effective with allopurinol as with febuxostat in patients with gout.

» A therapeutic target of 200 µmol/L uricemia does not reduce the structural evolution of erosive gout any more than a target of 300 µmol/L.

» Tigulixostat is an effective non-purine xanthine oxidase inhibitor for the treatment of hyperuricemia.

Keywords

Gout
Uricemia
Febuxostat
Allopurinol
Tigulixostat

Item analysé	ASC (IC ₉₅)	p
1 ^{er} taux d'uricémie	0,81 (0,78-0,84)	< 0,001
2 ^e taux d'uricémie	0,83 (0,80-0,86)	< 0,001
Moyenne des 2 taux	0,84 (0,81-0,87)	< 0,001
Taux le plus haut des 2 dosages	0,84 (0,81-0,87)	< 0,001

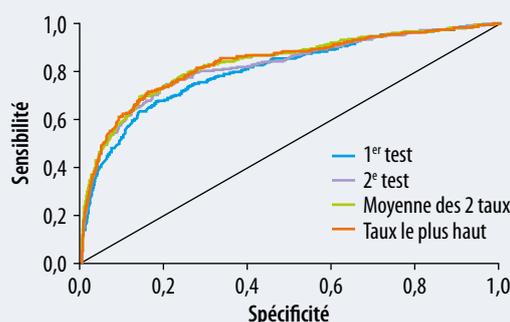


Figure 2. Dosages répétés de l'uricémie : analyse de la courbe ROC.

L'objectif secondaire était de montrer la non-infériorité de l'allopurinol par rapport au fébuxostat dans la sous-population des patients atteints d'insuffisance rénale (IR). L'étude se déroulait en 3 phases de 24 semaines chacune : une 1^{re} phase de titration, une 2^e phase de stabilisation et la dernière était une phase de maintien, pendant laquelle les traitements prophylactiques étaient arrêtés. Pendant la phase de titration, les posologies de traitement étaient augmentées jusqu'à l'obtention de la cible d'une uricémie < 60 mg/L : pour l'allopurinol, augmentation de 100 mg toutes les 3 semaines de la posologie jusqu'à 800 mg/j et pour le fébuxostat, augmentation de 40 mg toutes les 6 semaines jusqu'à 80/120 mg/j, tant que la cible n'était pas atteinte. La prophylaxie (AINS, colchicine ou prednisone) était prescrite selon les recommandations de l'ACR pendant les 2 premières périodes et était arrêtée juste avant la phase III. Pendant la phase de stabilisation, le traitement hypo-uricémiant était maintenu à la posologie atteinte pendant la phase de titration et l'uricémie était mesurée à S36, S42 et S48. Le traitement prophylactique était arrêté à la fin de la phase II et le critère principal était le pourcentage de patients avec crise de goutte pendant la phase III. Les critères d'inclusion étaient les suivants : goutte selon les critères ACR ou présence de cristaux, hommes ≥ 18 ans ou femmes ≥ 50 ans, uricémie ≥ 68 mg/L et au moins un tiers de patients avec une IR de grade 3. Les principales caractéristiques des 940 patients inclus étaient les suivantes : hommes : 98,4 % ; âge : 62 ans ; IMC : 33,6 kg/m² ; antécédents

cardiovasculaires : 27 %, de diabète : 33 %, d'HTA : 76 %. Les caractéristiques de la goutte étaient : durée de la maladie : 11 ans ; uricémie : 86 mg/L ; antécédent de traitement par allopurinol = 36 %. Les posologies moyennes d'allopurinol et de fébuxostat prises pour atteindre la cible étaient de 382 mg/j et de 61 mg/j, respectivement. À la fin de la phase III, 36,5 % et 43,5 % des patients ont eu une crise de goutte, dans les groupes allopurinol et fébuxostat, respectivement (NS). Les résultats étaient aussi comparables entre les 2 groupes chez les patients avec une IR de grade 3. On ne relève pas de différence entre les 2 groupes en termes de tolérance : le nombre d'effets indésirables responsables de l'arrêt du traitement était de 21 et 15, le nombre de décès était de 8 et 8, et le nombre d'IR aiguës était de 10 et 12, dans les groupes allopurinol et fébuxostat, respectivement. Le nombre d'événements cardiovasculaires majeurs (MACE) était identique dans les 2 groupes (10 et 10). La stratégie de *treat-to-target* est aussi efficace avec l'allopurinol qu'avec le fébuxostat.

T2T dans la goutte érosive : quelle cible ?

L'objectif de ce travail était d'évaluer si une cible thérapeutique plus exigeante permettait de ralentir la progression des gouttes érosives (Dalbeth N *et al.*, *abstr.* 1897). Il s'agit d'un essai contrôlé, randomisé, en double insu de stratégie de contrôle serré d'une durée de 2 ans comparant une stratégie intensive (cible : uricémie < 200 µmol/L ≈ 33 mg/L)

à une stratégie standard (cible : uricémie < 300 $\mu\text{mol/L}$ \approx 50 mg/L). Dans le bras intensif, le protocole d'intensification thérapeutique pour atteindre la cible augmentait la posologie de l'allopurinol jusqu'à 900 mg/j, il introduisait ensuite le probénécide jusqu'à 2 g/j (+ allopurinol si toléré), suivi du fébuxostat jusqu'à 120 mg/j, puis du benz-bromarone à 100 mg/j (+ allopurinol si toléré). Les 104 patients inclus avaient une goutte érosive et leurs principales caractéristiques étaient les suivantes : âge : 62 ans, hommes : 98 %, IMC : 33 kg/m², maladies cardiovasculaires : 26,5 %, diabète : 33 %, HTA : 76 %, durée de la maladie : 19 ans ; uricémie : 360 $\mu\text{mol/L}$. le critère principal d'évaluation était l'évolution du score d'érosion total au scanner à 24 mois.

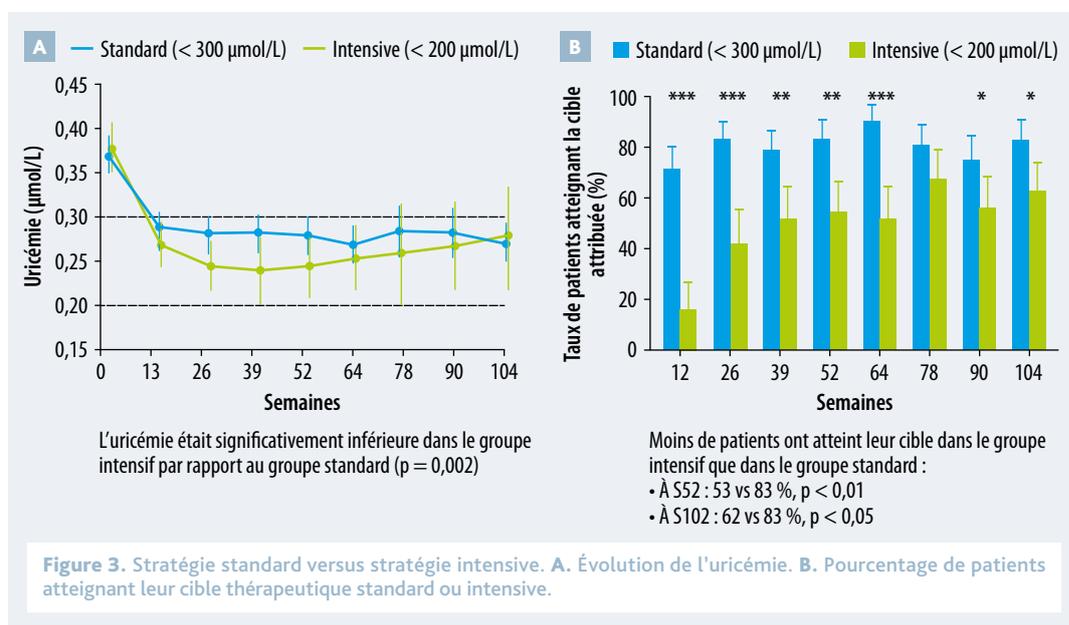
Il était plus difficile d'atteindre la cible dans le groupe intensif que dans le groupe standard. Seuls 53 % l'atteignaient à 1 an dans le groupe intensif, versus 83 % dans le groupe standard ($p < 0,01$). On note d'ailleurs que, même si l'aire sous la courbe montre que les patients du groupe intensif avaient une uricémie globalement plus basse, les taux moyens se rejoignent à 2 ans, signe qu'ils n'arrivaient pas à tenir l'objectif à long terme (figure 3). Pour autant, une faible augmentation du score d'érosion au scanner a été observée dans les 2 groupes au bout de 2 ans, mais sans différence entre les groupes ($p = 0,20$). Les mêmes résultats ont été observés avec les scores radiographiques ($p = 0,63$). La consommation de traitements était plus importante dans le groupe intensif, avec une posologie moyenne d'allopurinol à 746 mg \pm 210 mg/j,

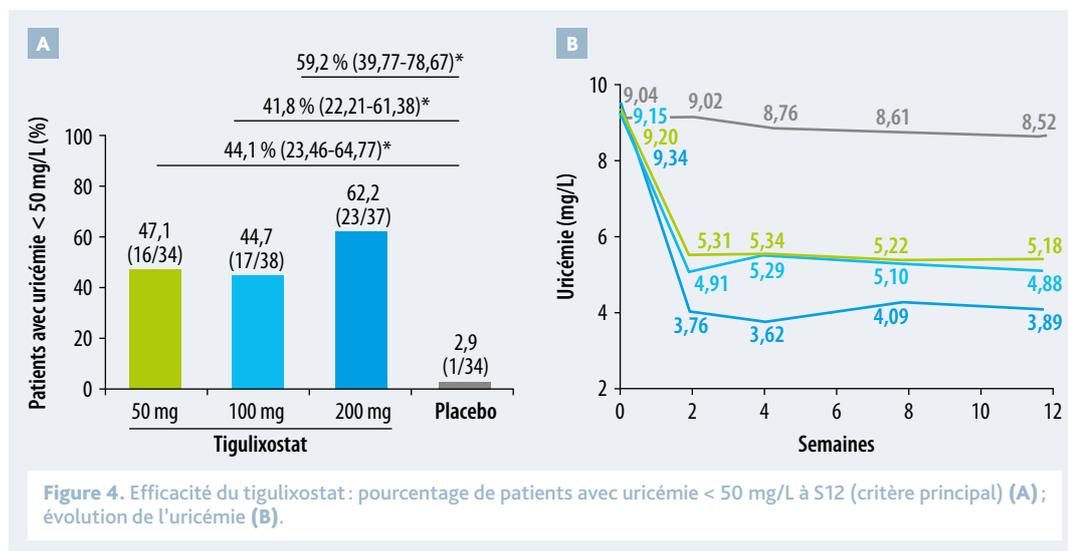
versus 496 \pm 185 mg/j ($p < 0,001$), et plus d'associations thérapeutiques ($p = 0,0004$) que dans le groupe standard. Le taux d'effets indésirables sévères était le même (17 %) dans chaque groupe. Une cible thérapeutique d'uricémie à 200 $\mu\text{mol/L}$ est difficile à atteindre, entraîne une escalade thérapeutique et ne permet pas de réduire davantage l'évolution structurale de la goutte érosive qu'une cible à 300 $\mu\text{mol/L}$.

Les stratégies de T2T ont-elles un bénéfice cardiovasculaire dans la goutte ?

Une étude observationnelle dans la base de données Medicare a évalué si des prises en charge plus proches du T2T permettaient de réduire le risque cardiovasculaire dans la goutte. Tous les patients âgés de plus de 65 ans atteints de goutte commençant un traitement par l'allopurinol ou le fébuxostat ont été inclus. Sept types de prise en charge ont été comparés :

- instauration d'un hypo-uricémiant ;
- instauration et poursuite de l'hypo-uricémiant ;
- instauration et poursuite de l'hypo-uricémiant + dosage de l'uricémie au moins 1 fois tous les 12 mois ;
- instauration et poursuite de l'hypo-uricémiant + dosage de l'uricémie au moins 1 fois tous les 6 mois ;
- instauration, poursuite et titration de l'hypo-uricémiant quand l'uricémie est dosée ;





- instauration, poursuite et titration de l'hypouricémiant quand l'uricémie est dosée + dosage de l'uricémie au moins 1 fois tous les 12 mois ;
- instauration, poursuite et titration de l'hypouricémiant quand l'uricémie est dosée + dosage de l'uricémie au moins 1 fois tous les 6 mois.

Au total, 4 402 patients ont été inclus avec un suivi de 11 515 patients-années. Leurs caractéristiques étaient : âge : 77 ans, femmes : 39,8 %, maladie cardiovasculaire : 29,7 %, insuffisance rénale : 44,3 %, diabète : 44,4 %, infarctus du myocarde : 8,0 %. Après ajustements, aucune différence n'était relevée entre les différentes stratégies sur l'incidence des MACE pendant la période de suivi.

Tigulixostat dans le traitement de l'hyperuricémie

Le tigulixostat est un nouvel inhibiteur non purinique de la xanthine oxydase, à la différence de l'allopurinol. Les objectifs de cette étude de phase II étaient d'évaluer son efficacité et sa tolérance chez les patients goutteux hyperuricémiques (Terkeltaub R et al., *abstr. L05*). Les 143 patients

ayant une goutte non équilibrée inclus ont été randomisés pour recevoir soit un placebo (n = 34), soit du tigulixostat à 50 (n = 34), 100 (n = 38) ou 200 mg/j (n = 37) pendant 12 semaines. Une prophylaxie par colchicine à 0,6 mg/j était associée. Le critère principal d'évaluation était la proportion de patients avec une uricémie inférieure à 50 mg/L à S12 (300 µmol/L).

À l'inclusion, les patients avaient les caractéristiques suivantes : âge : 55 ans, hommes : 94 %, IMC : 33 kg/m², durée la goutte : 12,5 ans, tophus : 22 %, uricémie ≥ 98 mg/L : 26 %. À 12 semaines de traitement, le tigulixostat, quelle que soit la dose, était plus efficace que le placebo (figure 4). Il diminuait rapidement l'uricémie, dès la 2^e semaine de traitement. La proportion de patients avec une uricémie inférieure à 50 mg/L à S12 était respectivement de 47, 45, 62 % pour les groupes 50, 100 et 200 mg de tigulixostat, versus 3 % du groupe placebo. Le traitement était bien supporté et les effets indésirables étaient équivalents dans les différents groupes. Ces résultats sont encourageants et doivent être confirmés par une étude de phase III avec un plus grand effectif. ■

T. Pham déclare avoir des liens d'intérêts avec AbbVie, Biogen, BMS, Janssen, Lilly, Medac, MSD, Nordic Pharma, Novartis, Pfizer, Roche, Chugai, Sandoz, Sanofi et UCB.