

Goutte et hyperuricémie

Gout and hyperuricemia

Thao Pham*



Hyperuricémie : des nouveautés thérapeutiques

► URAT1 est l'un des transporteurs tubulaires de l'acide urique, responsable d'au moins 95 % de sa réabsorption, dont la benzbromarone et le probénécide sont des inhibiteurs. De nouveaux inhibiteurs spécifiques d'URAT1 ont été présentés lors du congrès de l'ACR. Le RDEA3170 a montré qu'il se fixait très spécifiquement sur URAT1 et l'inhibait in vitro (P.K. Tan, 1592). Le lénisurad a aussi des propriétés uricosuriques par inhibition d'URAT1. L'efficacité et la tolérance de son association à l'allopurinol dans

la goutte ont été évaluées dans un essai contrôlé randomisé en double insu en cas de réponse insuffisante à l'allopurinol. Deux cent huit patients avec une uricémie encore supérieure à 60 mg/l malgré un traitement par allopurinol entre 200 et 600 mg/j ont poursuivi leur traitement et été randomisés en 4 groupes: placebo (n = 72), lénisurad 200, 400 et 600 mg/j (n = 46, 42 et 46, respectivement) [J. Sundy, 1021]. Les 2 derniers groupes atteignaient la posologie voulue progressivement. Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion étaient les suivantes: hommes: 98 %; âge moyen: 51 ans; uricémie: 68 $\mu\text{mol/l}$; posologie moyenne d'allopurinol: 300 mg/j; durée d'évolution de la maladie: 8 ans; nombre de crises de goutte au cours de l'année précédente: 3,0. Le critère principal était le pourcentage de réduction de l'uricémie entre l'inclusion et la quatrième semaine, critère dont les résultats n'ont pas été présentés dans le poster. Le pourcentage de patients atteignant le taux cible d'uricémie (< 60 mg/l) est présenté dans la **figure 1**: l'adjonction de lénisurad a permis à entre 63 % et 79 % des patients d'atteindre le taux cible qu'ils n'atteignaient pas avec l'allopurinol seul. La tolérance de l'association allopurinol + lénisurad était bonne quel que soit le groupe de traitement, sans effet indésirable grave. Un décès a été déploré pendant la phase d'inclusion sous allopurinol + colchicine, avant l'introduction du verum. Il n'y a pas eu de description du nombre de crises de goutte à l'introduction du traitement, mais les patients étaient traités par colchicine pendant toute la durée de l'essai.

► D'autres associations thérapeutiques en cas de réponse insuffisante à l'allopurinol ont été rapportées, avec des traitements déjà sur le marché mais aussi avec d'autres nouveautés.

Une étude rétrospective a rapporté tous les cas de patients gouteux avec insuffisance rénale modérée ou sévère traités par l'association allopurinol + benzbromarone (J.S. Oh, 1027). Les principales caractéristiques des 20 patients étaient les suivantes: âge:

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

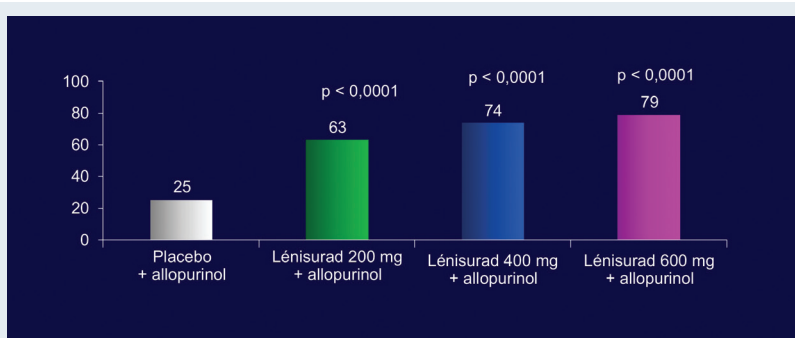


Figure 1. Pourcentages de patients atteignant le taux cible d'uricémie (< 60 mg/l) avec l'allopurinol seul ou en association avec différentes posologies de lénisurad à S4.

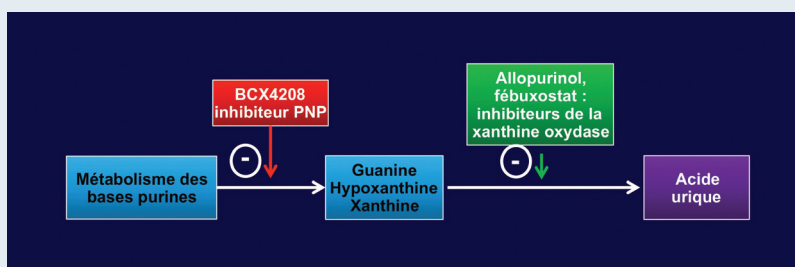


Figure 2. Schéma du mode d'action du BCX4208.

Points forts⁺⁺

- » L'association de lénisurad, un uricosurique, à l'allopurinol permet de réduire l'uricémie chez des patients goutteux répondant insuffisamment à l'allopurinol seul.
- » L'association de BCX4208, un inhibiteur de la purine nucléoside phosphorylase, à l'allopurinol permet de réduire l'uricémie chez des patients goutteux répondant insuffisamment à l'allopurinol seul.
- » Instaurer l'allopurinol à des posologies inférieures à 1,5 mg d'allopurinol/ClCr (mg/ml/mn) permettrait de limiter les risques de DRESS.
- » La posologie de colchicine devrait être diminuée de 50 % en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère.

Mots-clés

Goutte
Association
de traitements
hypo-uricémiants
Adaptation
posologique

Highlights

» *Lenisurad, an uricosuric agent, produces a reduction in serum urate levels when added on to allopurinol in gouty patients who were not responding adequately to allopurinol alone.*

» *BCX4208, a purine nucleoside phosphorylase inhibitor, produces a reduction in serum urate levels when added on to allopurinol in gouty patients who were not responding adequately to allopurinol alone.*

» *Starting allopurinol with doses under 1,5 mg allopurinol/ClCr (mg/ml/mn) is associated with a reduced risk of DRESS.*

» *In patients with moderate and severe renal failure, the dose of colchicine should be reduced by 50%.*

Keywords

Gout
Association
of hypouricemizing
treatments
Dose reducing

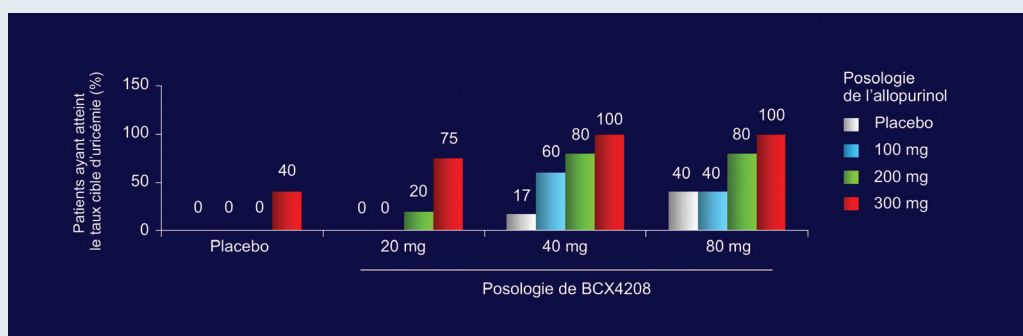


Figure 3. Pourcentages de patients atteignant le taux cible d'uricémie (< 60 mg/l) après 22 jours de traitement par différentes posologies de l'association allopurinol- BCX4208.

61 ans ; hommes : 75 % ; poids : 69 kg ; uricémie initiale : 104 mg/l ; créatininémie : 18 mg/l. Les posologies quotidiennes moyennes d'allopurinol et de benzbromarone étaient de 197 ± 87 mg (minimales-maximales : 100-400 mg) et de 47 ± 30 mg (minimales-maximales : 25-100 mg), respectivement. L'uricémie s'est améliorée, passant de 104 ± 13 mg/l à 56 ± 17 mg/l ($p = 0,001$).

Le BCX4208 est un inhibiteur de la purine nucléoside phosphorylase (PNP), en prise orale quotidienne, qui bloque la production d'acide urique en amont des inhibiteurs de la xanthine oxydase (figure 2). A.S. Hollister et al. ont présenté un essai contrôlé, randomisé, en double insu contre placebo, évaluant de multiples combinaisons de l'association allopurinol + BCX4208 chez des patients goutteux hyperuricémiques (A.S. Hollister, 1018). À l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient les suivantes : âge : 49 ans ; sex-ratio : 18/1 ; IMC : 34 kg/m² ; uricémie : 100 mg/l. Les combinaisons thérapeutiques associaient placebo, allopurinol à 100, 200 ou 300 mg/j et BCX4208 à 20, 40 ou 80 mg/j, avec 4 à 6 patients par groupe. La figure 3 présente les pourcentages de patients avec uricémie inférieure à 60 mg/l après 22 jours de traitement (critère principal). Les patients traités par allopurinol 300 mg/j + BCX4208 atteignent le taux cible d'uricémie dans 75 à 100 % des cas. L'association allopurinol + BCX4208 était efficace et bien tolérée, en dehors d'une lymphopénie modérée chez les patients traités avec 80 mg/j de BCX4208.

Insuffisance rénale et allopurinol

Le DRESS syndrome (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse) à l'allopurinol est un effet indésirable peu fréquent mais potentiellement fatal. Parmi les facteurs de risque déjà connus de DRESS à l'allopurinol, on trouve le sexe féminin, l'âge, l'insuffisance rénale, l'utilisation de diurétiques, et certaines ethnies (HLA-B*5801). La posologie initiale de l'allopurinol, en particulier au-delà de 300 mg/j, a aussi été évoquée, sans qu'il y ait jamais eu d'étude évaluant une relation entre posologie initiale d'allopurinol et DRESS. Une étude rétrospective, cas-témoins, menée entre 1998 et 2010 a cherché à répondre à cette question (L.K. Stamp, 2579). Les cas étaient des DRESS à l'allopurinol confirmés selon les critères de Gutiérrez-Macias. Les témoins étaient des patients avec goutte traités par allopurinol, sans DRESS, appariés avec un ratio 3:1 pour l'âge, le sexe, l'utilisation de diurétiques et la clairance de la créatinine (ClCr). Les principales caractéristiques des 54 cas et 157 témoins étaient les suivantes : âge moyen : 65 ans ; hommes : 55 % ; traitement par diurétiques : 49 % ; ClCr : 51 ml/mn. La posologie initiale des cas de DRESS était supérieure à celle des témoins : 183 ± 14 contre 112 ± 6 , $p < 0,001$. Le risque de DRESS augmentait proportionnellement à l'augmentation du rapport dose initiale d'allopurinol/ClCr (OR pour le dernier quintile dose d'allopurinol/ClCr = 23,2). En revanche, il n'y avait

pas de relation entre le risque de DRESS et la dose maximale d'allopurinol. Avec une courbe ROC, la posologie initiale de 1,5 mg allopurinol/ClCr (mg/ml/mn) était associée à 91 % de sensibilité et à 36 % de spécificité pour le DRESS. Les auteurs proposent de débiter aux posologies mentionnées dans le [tableau](#) en fonction de la ClCr.

Insuffisance rénale et colchicine

L'adaptation de posologie en fonction du degré d'insuffisance rénale a aussi été évoquée pour la colchicine. Il s'agissait d'une étude ouverte de pharmacocinétique des taux de colchicine selon différents états de fonction rénale (*S. Wason, 2581*). Huit sujets ont été inclus par degré de fonction rénale : normale (ClCr > 90 ml/mn), insuffisance rénale (IR) légère (60-89 ml/mn), modérée (30-59 ml/mn), sévère (15-29 ml/mn) et terminale (IRT : 6 à 10 ml/mn). Après ingestion de 0,6 mg de colchicine (comprimés dosés à 0,6 mg aux États-Unis), le profil évolutif des taux plasmatiques de colchicine était similaire, en cas d'IR légère, à celui observé en cas de fonction rénale normale, et le profil de l'IR modérée était similaire à celui de l'IR sévère. En revanche, en cas de dialyse pour IRT, le profil évolutif de la colchicine se rapproche de la normale. Les autres paramètres étudiés retrouvaient cette similarité entre normalité et IR légère, et entre IR modérée et sévère : aire sous la courbe, C_{max} , T1/2, clairance et volume de distribution. À partir de ces différents résultats, les auteurs ont pu estimer le profil évolutif de la colchicine à sa

Tableau. Proposition d'adaptation de la dose initiale d'allopurinol en fonction de la clairance de la créatinine (ClCr).

ClCr (ml/mn)	Posologie initiale d'allopurinol proposée pour limiter le risque de DRESS
< 5	50 mg/semaine
5-15	50 mg x 2/semaine
16-30	50 mg 1 j/2
31-45	50 mg/j
46-90	50 mg et 100 mg/j en alternance 1 j/2
91-130	100 mg/j
> 130	200 mg/j

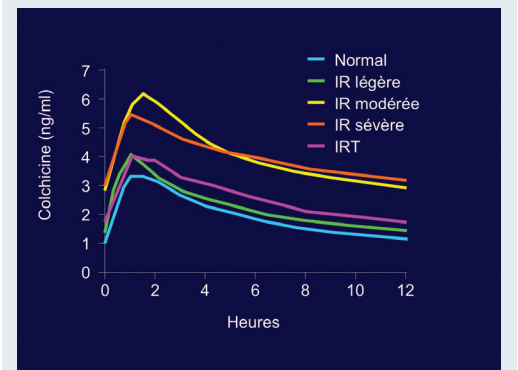


Figure 4. Profil évolutif théorique des taux plasmatiques de colchicine après ingestion de 1,2 mg de colchicine.

posologie habituelle de 1,2 mg ([figure 4](#)). Cette étude pharmacologique suggère qu'il faudrait adapter les posologies de colchicine dès le stade d'IR modérée (demi-dose). ■