

## Congrès annuel de 2013 de l'ACR/ARHP

### Goutte : changement de stratégie devant la non-atteinte fréquente de l'uricémie cible

**San Diego** - Le fardeau de la goutte ne cesse de s'alourdir, tant au Canada qu'ailleurs dans le monde; en effet, la prévalence est à la hausse et demeurera sur une pente ascendante, à moins d'une optimisation plus systématique des traitements hypo-uricémiants. L'uricémie cible est de  $\leq \sim 360$  mmol/L (6 mg/dL) selon les lignes directrices, mais une uricémie encore plus faible devrait être recherchée en cas d'accès fréquents. On a présenté aux congressistes des exposés attestant la prévalence croissante de la goutte et décrivant des études qui font ressortir des différences significatives quant à l'atteinte de l'uricémie cible au moyen des traitements prophylactiques d'emploi courant. Une enquête révèle que la goutte est, à elle seule, associée à une augmentation de 50 % du risque de consultation au service des urgences; ce taux est plus que doublé en cas de goutte tophacée, après ajustement en fonction des affections concomitantes. Ces chiffres constituent un véritable plaidoyer pour la mise en route du traitement le plus susceptible d'amener le patient vers l'uricémie cible une fois l'accès goutteux maîtrisé.

### Les cibles actuelles sont-elles suffisantes?

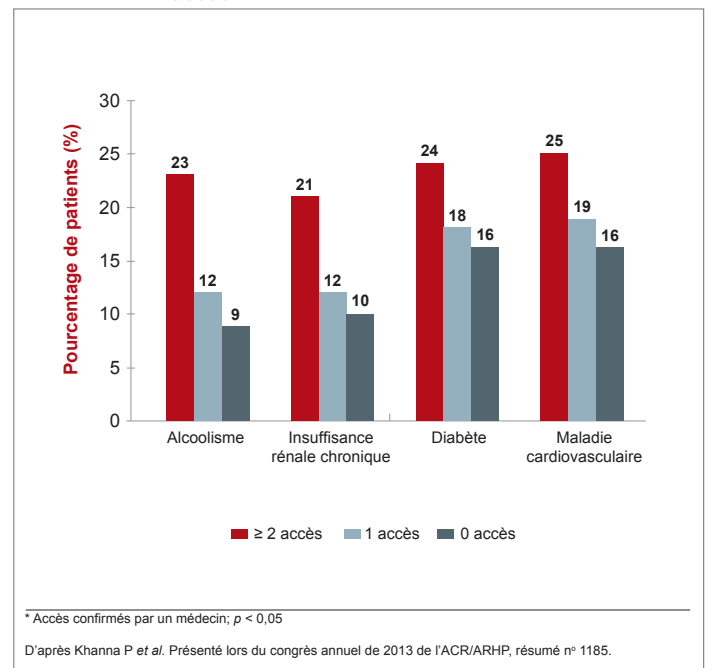
Au Canada, comme dans tous les pays où la population vieillit et le taux d'obésité est à la hausse, la prévalence de la goutte augmente rapidement; cependant, on pourrait alléger notablement le fardeau que fait peser cette maladie sur le système de soins de santé par la simple optimisation des traitements hypo-uricémiants (THU). La plupart des patients subissent des récurrences après leur premier accès goutteux; le traitement prophylactique est donc essentiel, même chez le sujet ayant adopté des habitudes de vie de nature à réduire le risque de crise.

« Plus de 50 % des patients goutteux n'atteignent pas l'uricémie cible malgré le THU », déplore la D<sup>re</sup> Puja Khanna, de la Division de rhumatologie de la University of Michigan, à Ann Arbor. Selon la D<sup>re</sup> Khanna, l'uricémie cible –  $\leq \sim 360$  mmol/L (6 mg/dL) – entérinée tant par l'American College of Rheumatology (ACR) que par la European League Against Rheumatism (EULAR) pourrait être encore trop élevée en cas de goutte tophacée ou d'accès goutteux fréquents, phénomènes associés. Ainsi, de l'avis de plusieurs experts, on devrait rechercher une concentration sérique d'acide urique  $\leq \sim 300$  mmol/L (5 mg/dL) chez le patient à risque élevé.

« Chez les 2505 patients dont nous avons examiné le dossier, environ le tiers avaient atteint l'uricémie cible fixée dans les recommandations de traitement et ont néanmoins subi au moins deux crises sur une période de 12 mois, nous apprend la D<sup>re</sup> Khanna. Les patients donc l'uricémie ne dépassait pas la valeur cible, soit 6 mg/dL ( $\sim 360$  mmol/L), et qui subissaient deux

accès ou plus par année étaient plus susceptibles de présenter des tophus, une atteinte rénale et d'autres affections concomitantes (Figure 1), mais les données portent à croire que nous devons surveiller de plus près la réponse au traitement. »

**FIGURE 1** Affections concomitantes : uricémie cible atteinte et  $\geq 2$  accès\*



### Uricémie, insuffisance rénale et prévention de la progression de l'atteinte rénale

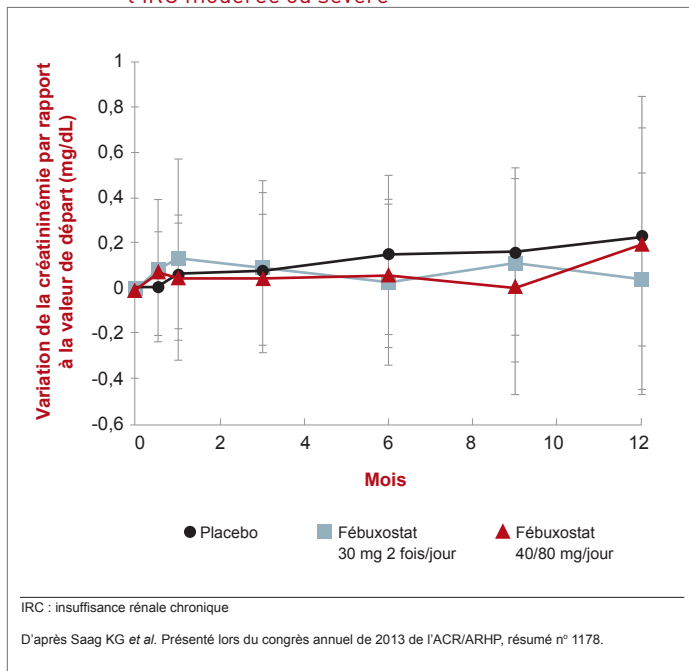
De nombreux états prédisposent un individu à la goutte, notamment le syndrome métabolique et

l'hypertension, mais dans la majorité des cas, la diminution de l'excrétion rénale d'acide urique fait partie du tableau étiologique. Il fut un temps où les agents uricosuriques, tels que le probénécide, étaient abondamment prescrits dans la goutte; les inhibiteurs de la xanthine oxydase (IXO), soit l'allopurinol et le fébuxostat, se sont toutefois révélés plus polyvalents, puisqu'ils abaissent la concentration d'acide urique, quelle que soit la cause de l'hyperuricémie. Ainsi, ils agissent en présence d'insuffisance rénale modérée ou sévère, observation confirmée lors d'un essai comparatif avec placebo sur un IXO, le fébuxostat, dont les résultats ont été présentés aux congressistes.

Les 96 patients de cet essai multicentrique à double insu ont été répartis en trois groupes par randomisation : fébuxostat à 30 mg 2 fois/jour, fébuxostat 1 fois/jour avec progression posologique (de 40 à 80 mg) ou placebo. Au départ, l'uricémie moyenne se situait à ~625 mmol/L (10,5 mg/dL). Lors de leur admission, tous les patients avaient un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; le DFGe était < 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> chez environ le tiers des sujets. Le paramètre principal était une uricémie < ~360 mmol/L (6,0 mg/dL).

Après 12 mois de traitement, la proportion des sujets qui avaient atteint le paramètre principal était de 0 % dans le groupe placebo, de 69 % ( $p < 0,001$  vs placebo) dans le groupe fébuxostat à 30 mg 2 fois/jour et de 45 % ( $p < 0,001$  vs placebo) dans le groupe fébuxostat à 40/80 mg/jour. Au terme de ces 12 mois, le DFGe moyen était demeuré inchangé dans les trois groupes (Figure 2); pourtant, le traitement a eu un effet remarquablement constant, comme en témoigne l'uricémie moyenne à 6 et à 12 mois.

**FIGURE 2 | Paramètre principal : créatininémie inchangée dans l'IRC modérée ou sévère**



« En comparant les taux du 12<sup>e</sup> mois à ceux du 6<sup>e</sup> mois, on constate que la diminution moyenne de l'uricémie par rapport à la valeur de départ est fort semblable dans les groupes 30 mg [-296 vs ~302 mmol/L [4,97 vs 5,08 mg/dL]] et 40/80 mg [-261 vs ~248 mmol/L [4,39 vs 4,17 mg/dL]] », fait observer le Dr Kenneth Saag, du VA Medical Center de Birmingham, en Alabama (Tableau 1). Ces résultats viennent étayer d'autres données montrant l'effet hypo-uricémiant durable du fébuxostat, même en présence d'insuffisance rénale sévère.

**TABLEAU 1 | Variation de l'uricémie (mg/dL) par rapport à la valeur de départ dans l'IRC modérée ou sévère**

	FÉB 30 mg (n = 32)	FÉB 40/80 mg (n = 31)	Placebo (n = 32)
<b>Moyenne par MC (ÉT)</b>			
<b>Départ</b>	10,36 (0,31)	10,35 (0,31)	10,72 (0,31)
<b>VVD à 6 mois</b>	-5,08 (0,30)*	-4,29 (0,31)*	0,07 (0,30)
<b>VVD à 12 mois</b>	-4,97 (0,32)*	-4,17 (0,32)*	-0,15 (0,32)

IRC : insuffisance rénale chronique; FÉB = fébuxostat; MC = moindres carrés; ÉT = écart-type; VVD = variation par rapport à la valeur de départ; \* $p < 0,001$  vs placebo  
D'après Saag KG et al. Présenté lors du congrès annuel de 2013 de l'ACR/ARHP, résumé n° 1178.

Selon d'autres données présentées au congrès, il importe de maîtriser l'uricémie chez l'insuffisant rénal non seulement pour atténuer la goutte, mais peut-être aussi pour stopper la dégradation de la fonction rénale. On a en effet constaté, lors d'une analyse rétrospective ayant porté sur 16 186 patients dont l'uricémie était > ~416 mmol/L (7,0 mg/dL), que le maintien de l'uricémie à < ~360 mmol/L avait été associé à une baisse de 37 % des diminutions de 30 % ou plus du DFGe ou des réductions du DFGe à un niveau inférieur à 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Le diabète, les maladies cardiovasculaires et une uricémie élevée avant le traitement laissaient certes présager une telle dégradation de la fonction rénale, mais l'effet protecteur d'un traitement hypo-uricémique optimal a été hautement significatif ( $p < 0,0001$ ).

*Il importe de maîtriser l'uricémie non seulement pour atténuer la goutte, mais peut-être aussi pour stopper la dégradation de la fonction rénale.*

« Le maintien de l'uricémie cible a eu un effet protecteur marqué contre la progression du dysfonctionnement rénal par rapport à la non-atteinte de la valeur cible, ce qui constitue une autre bonne raison de parvenir aux cibles fixées dans les recommandations de traitement », affirme le Dr Gerald D. Levy, du Kaiser Permanente Downey Medical Center, en Californie.

Toujours dans le cadre de l'étude rétrospective précitée, un examen des dossiers a révélé que la

majorité des patients étaient traités par de l'allopurinol, qu'on utilise depuis longtemps en première intention pour prévenir les récives de la goutte. Précisons ici que dans ses recommandations de 2012, l'ACR considère tant l'allopurinol que le fébuxostat comme des THU de première intention. Dans de nombreux établissements, le fébuxostat est une solution de rechange à la version générique de l'allopurinol; toutefois, deux analyses réalisées au moyen d'une vaste base de dossiers médicaux informatisés (DMI) viennent ébranler les fondements de cette stratégie. Dans l'une d'elles, on a comparé ces agents chez des patients n'ayant jamais été traités et dans l'autre, on a examiné ce qui s'était produit chez des patients qui étaient passés de l'allopurinol au fébuxostat; les résultats des deux analyses ont été présentés par la D<sup>re</sup> Khanna.

Les DMI soumis aux deux analyses renfermaient des données sur 18 389 patients goutteux traités dans 1200 organisations de soins de santé américaines. Parmi les patients jamais traités au préalable, l'uricémie cible ( $\leq \sim 360$  mmol/L) a été atteinte chez 42,2 % des sujets du groupe fébuxostat et 29,2 % des sujets du groupe allopurinol ( $p < 0,05$ ). À 2 ans, l'avantage du fébuxostat demeurait significatif (58,2 % vs 48,2 %;  $p < 0,05$ ). Cet écart existe malgré le fait qu'une plus forte proportion des patients sous fébuxostat (46,4 % vs 34,7 %) présentaient une insuffisance rénale (DFGe  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) lors de la mise en route du traitement, ce qui semble indiquer que les cliniciens préfèrent cet agent en cas de dysfonctionnement rénal.

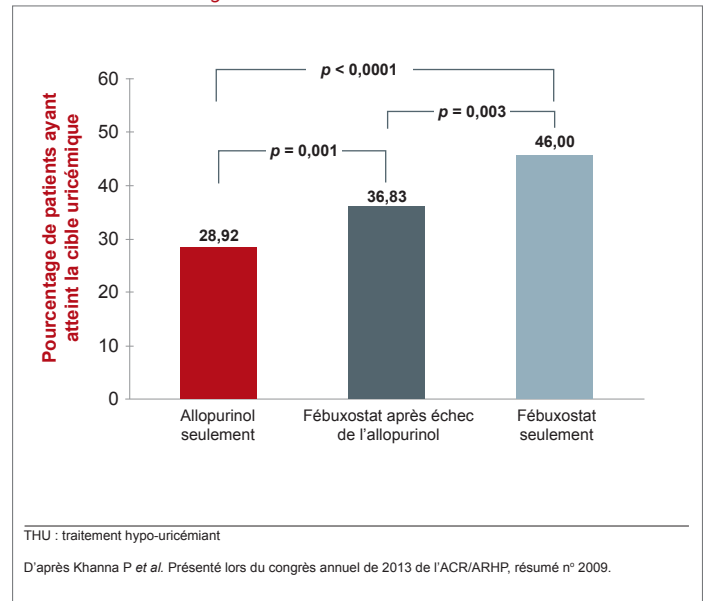
« Les résultats de cette étude en situation réelle donnent à penser qu'une proportion plus élevée de patients atteignent l'uricémie fixée dans les recommandations lorsque l'agent hypo-uricémiant prescrit est le fébuxostat », avance la D<sup>re</sup> Khanna. Dans l'ensemble, la probabilité relative [odds ratio] d'obtention d'une uricémie  $\leq \sim 360$  mmol/L lors d'un traitement par le fébuxostat par rapport à l'allopurinol était de 1,725 (IC à 95 % : 1,480-2,012) après prise en compte de l'âge, de la comorbidité, du sexe, de la race et de la présence de tophus.

Pour l'autre étude, on s'est servi de la même base de données afin de déterminer si l'on parvenait à une maîtrise similaire de l'uricémie en passant de l'allopurinol au fébuxostat plutôt qu'en amorçant le traitement d'emblée par du fébuxostat. Au sein de la cohorte, 16 366 patients avaient été traités uniquement par de l'allopurinol, 884 avaient été traités uniquement par du fébuxostat et 505 avaient commencé à prendre de l'allopurinol, puis, l'uricémie cible de  $\leq \sim 360$  mmol/L n'étant pas atteinte, étaient passés au fébuxostat.

« La proportion de patients ayant atteint l'uricémie cible était significativement plus élevée dans le groupe

allopurinol-fébuxostat que dans le groupe traité uniquement par de l'allopurinol (36,8 % vs 28,9 %,  $p = 0,001$ ). Cependant, elle était significativement plus faible que dans le groupe traité uniquement par le fébuxostat (36,8 % vs 46,0 %,  $p = 0,003$ ) », constate la D<sup>re</sup> Khanna (Figure 3).

**FIGURE 3 | Proportion de patients ayant atteint la cible uricémique en 6 mois après le début du THU ou le changement de médicament**



### Efficacité et qualité de vie dans la goutte tophacée

L'efficacité relative pourrait revêtir une importance particulière dans la goutte tophacée; c'est du moins ce qui ressort de données tirées du registre sur la goutte du *Consortium of Rheumatology Researchers of North America* (CORRONA), présentées lors du congrès. Chez les 524 patients goutteux inscrits dans la base de données par 54 rhumatologues, 116 avaient des tophus et 408 n'en avaient pas. La comparaison a révélé que les sujets aux prises avec des tophus avaient plus d'affections concomitantes – en particulier une insuffisance rénale chronique (29 % vs 14 %;  $p = 0,001$ ) –, étaient moins susceptibles de présenter une uricémie  $\leq \sim 360$  mmol/L et plus susceptibles de subir des accès goutteux en dépit d'une uricémie conforme aux valeurs cibles recommandées.

« Au total, 58 % des patients ayant des tophus présentaient une uricémie  $\leq 6$  mg/dL ( $\sim 360$  mmol/L), et pourtant, le nombre moyen de crises au cours des 12 mois précédents était de quatre », fait observer la D<sup>re</sup> Leslie R. Harrold, de la Division de rhumatologie de la University of Massachusetts School of Medicine, à Worcester. En pareil cas, une uricémie plus faible pourrait être de mise, avance la D<sup>re</sup> Harrold. Dans le registre CORRONA, 39 % des patients ayant des tophus présentaient une uricémie  $\leq \sim 300$  mmol/L qui, semble-t-il, a eu un effet protecteur contre les accès; cependant, on ne peut établir de comparaison probante en raison du faible échantillon étudié.

La goutte fait peser un lourd fardeau sur le système de soins de santé, d'où la nécessité d'atteindre l'uricémie fixée dans les recommandations de traitement chez un plus grand nombre de patients, voire de la ramener à des valeurs encore plus basses chez les sujets à risque élevé de crise. Comme le montrent les résultats de 2012 de l'enquête américaine National Health and Wellness Survey (NHWS) présentés ici, la goutte a été associée à une forte augmentation de l'utilisation des soins de santé, en particulier lorsque le traitement laissait à désirer.

« En chiffres bruts, les sujets goutteux se sont rendus au service des urgences 1,5 fois plus souvent que les sujets non goutteux. Et chez les répondants ayant signalé la présence de tophus, la probabilité relative (odds ratio) d'une visite au service des urgences était 2,5 fois plus élevée, signale le Dr Jasvinder A. Singh, de la Division de rhumatologie de la University of Alabama, à Birmingham. Le taux d'hospitalisation était également plus élevé chez les goutteux que chez les non-goutteux. »

Dans le cadre de l'enquête NHWS, sondage en ligne portant sur 71 157 personnes et rendant compte de la situation à l'échelle des États-Unis, on a comparé les 1347 répondants ayant reçu un diagnostic de goutte et sous traitement aux 69 161 répondants non goutteux, d'une part, et aux 649 répondants goutteux, mais non traités, d'autre part. Le diagnostic était posé depuis

12,3 ans en moyenne; 52 % des répondants signalaient une goutte légère, 33 %, une goutte modérée et 15 %, une goutte sévère. Les affections concomitantes étaient beaucoup plus nombreuses chez les personnes atteintes de goutte que chez celles qui en étaient exemptes, mais il reste que les scores de qualité de vie, évalués à l'aide du questionnaire abrégé sur la santé SF-36, étaient, en moyenne, significativement plus faibles chez les personnes souffrant de goutte tophacée (volet mental : 43,5 vs 50,7;  $p < 0,05$ ; volet physique : 39,0 vs 44,7;  $p < 0,05$ ).

### Conclusion

La prévalence de la goutte est à la hausse au Canada comme dans de nombreuses autres parties du monde où l'obésité se fait de plus en plus fréquente au sein d'une population vieillissante. La première arme contre ce problème de santé publique est l'adoption de nouvelles habitudes de vie qui se traduiront par une perte pondérale et l'éviction des facteurs de risque, tels que la consommation abusive d'alcool. Cependant, après un premier accès goutteux, le risque de récurrence est élevé, d'où la nécessité d'un traitement médicamenteux qui ramènera l'uricémie à  $\leq \sim 360$  mmol/L (6 mg/dL), taux recommandé dans les lignes directrices. En optimisant le traitement pour atteindre cette valeur cible, on peut non seulement améliorer la qualité de vie du patient, mais aussi prévenir des complications et diminuer l'utilisation des soins de santé. ●

## NE PAS DISTRIBUER

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport de conférence a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2013. Tous droits réservés. The Medical Xchange<sup>MC</sup>