



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
 www.em-consulte.com



Mise au point

Perspectives des uricases dans la goutte

Ricardo P. Garay^{a,*}, Raafat El-Gewely^b, Jean-Pierre Labaune^c, Pascal Richette^{d,e}

^a Inserm U999, hôpital Marie-Lannelongue, université Paris-Sud, 92350 Le Plessis-Robinson, France

^b Institute of Medical Biology, University of Tromsø, Tromsø, Norvège

^c Pharmacologue, Caslano, Suisse

^d UFR de médecine, université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, 75205 Paris, France

^e Pôle appareil locomoteur, service de rhumatologie, hôpital Lariboisière, AP-HP, 75475 Paris, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 27 septembre 2011

Disponible sur Internet le 19 décembre 2011

Mots clés :

Goutte

Uricase

Rasburicase

Péglicase

Hyperuricémie

RÉSUMÉ

Les uricases (rasburicase, péglicase) sont des traitements hypo-uricémiants puissants pour le traitement des gouttes tophacées, mais leur utilisation à long terme n'est pas sans problèmes. Nous proposons une revue de la littérature sur le sujet, effectué avec Scirus, PubMed, Science Direct et plusieurs autres moteurs de recherche. Nous avons aussi consulté les registres des autorités de régulation du médicament et des brevets sur les uricases. La rasburicase (Fasturtec[®]) a été approuvée en Europe pour le traitement préventif du syndrome de lyse tumorale induit par les chimiothérapies, en perfusion quotidienne pendant sept jours au maximum. Une petite étude rétrospective ($n = 10$) conduite chez des patients goutteux et trois cas cliniques ont démontré que des perfusions espacées dans le temps, pendant plusieurs mois, assurent le contrôle de l'uricémie et permettent d'éliminer ou réduire considérablement la taille des tophus. Cependant, des crises de goutte répétées (malgré la colchicine) et des réactions d'hypersensibilité (malgré les glucocorticoïdes) ont atténué l'enthousiasme pour son utilisation dans la goutte. La péglicase a été récemment approuvée par la Food and Drug Administration (FDA, États-Unis) pour les patients souffrant de goutte chronique, réfractaires ou intolérants aux traitements hypo-uricémiants conventionnels. Des essais à six mois, versus placebo, ont montré que la péglicase, administrée par voie intraveineuse aux doses de 8 mg toutes les deux semaines, induit une diminution importante de l'uricémie associée à la dissolution du tophus, chez environ 40 % des patients. Toutefois, plus de la moitié des patients étaient non-répondeurs, ce qui est corrélé avec la formation d'anticorps anti-péglicase et l'intolérance à la perfusion. Des efforts de recherche ont été mis en œuvre pour développer de nouvelles uricases (pegsitase en phase 1), moins immunogènes. En conclusion, certaines uricases pourraient avoir un rôle important dans le traitement de la goutte, par exemple en première ligne et sur une courte période de quelques mois chez des patients sévères et tophacés, afin de permettre une dissolution rapide des tophus. Des efforts de recherche sont nécessaires afin de diminuer l'immunogénicité des uricases.

© 2011 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

L'uricase est une enzyme hépatique métabolisant l'acide urique en allantoiné, composé plus soluble dans l'eau et plus aisément excrétée par le rein. Tous les mammifères produisent l'uricase, sauf les humains et certains primates [1,2]. En effet, au cours de l'évolution, l'uricase a été inactivée chez l'Homme du fait d'une mutation « faux-sens » (« missense mutation ») dans le gène codant pour cette enzyme [1,2]. Ainsi, chez l'Homme, les concentrations d'acide urique, qui est sous forme d'urate à pH 7, sont proches de son seuil de solubilité. Lorsqu'elles dépassent ce seuil, l'urate

précipite dans les tissus mous sous la forme des cristaux d'urate de sodium. En l'absence de traitement hypo-uricémiant, ces dépôts uratiques s'accumulent, provoquant la symptomatologie clinique de la maladie goutteuse (accès aigus goutteux, tophus, arthropathie uratique), qui est la plus fréquente des arthropathies inflammatoires chez l'Homme, sa prévalence étant de 1 à 2 % dans les pays industrialisés [3–5].

Chez les patients souffrant de goutte, la masse d'acide urique cristallisée dans les articulations et dans les tissus mous est bien supérieure à sa masse circulante. Les agents hypo-uricémiants conventionnels, comme les inhibiteurs de la xanthine oxydase (allopurinol, fébuxostat) ou les agents uricosuriques (probenécide, benzbromarone) (Fig. 1), ne permettent donc qu'une très lente élimination des dépôts d'acide urique. En effet, le seuil de solubilité de l'acide urique dans des solutions physiologiques est d'environ 402 à 420 μM et une diminution de l'uricémie en dessous de 360 μM

* Auteur correspondant. 46bis, rue du Maréchal-Gallieni, 91360 Villemaison-sur-Orge, France.

Adresse e-mail : ricardo.garay@orange.fr (R.P. Garay).

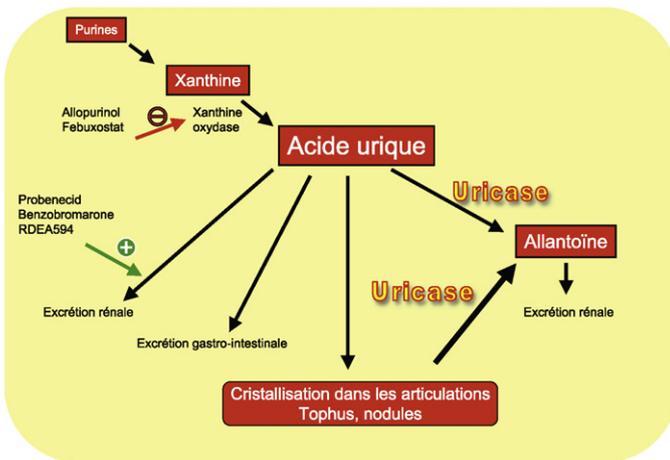


Fig. 1. Mécanisme d'action des agents hypo-uricémiants.

par l'allopurinol, concentration cible des hypo-uricémiants selon les recommandations de pratique clinique [4,6], nécessite de longs mois pour réduire l'incidence des poussées aiguës et des années pour permettre la dissolution complète des tophus [7,8]. Ainsi, des tophus peuvent persister même après dix ans de traitement par l'allopurinol, tout en ayant maintenu l'uricémie en dessous de $360 \mu\text{M}$ [3]. La prise en charge traditionnelle ne permet donc pas la résolution rapide des tophus chez tous les patients atteints de goutte.

En 1957, London et Hudson [9] ont rapporté les effets de l'administration intraveineuse d'uricase chez deux sujets, dont l'un souffrait de goutte chronique. Ce traitement a permis une diminution rapide des taux d'acide urique plasmatique et une augmentation de l'excrétion rénale de l'allantoïne [9]. Quarante-quatre années plus tard (février 2001), l'Agence européenne des médicaments (EMA) a approuvé la rasburicase (Fasturtec[®]), une uricase recombinante d'*Aspergillus flavus*, pour le traitement et la prévention des hyperuricémies induites par les chimiothérapies chez des sujets atteints d'hémopathies malignes (syndrome de lyse tumorale aiguë) [10]. Bien que la rasburicase n'ait pas d'AMM en France pour le traitement de la goutte, des données scientifiques suggèrent fortement qu'elle est efficace dans les gouttes tophacées chez des patients intolérants ou réfractaires aux traitements conventionnels, c'est-à-dire chez des patients allergiques aux traitements ou chez qui l'uricémie n'est pas suffisamment abaissée malgré le traitement hypo-uricémiant [11–15].

Récemment (octobre 2010), la FDA a approuvé la pégloticase (Krystexxa[®]), une uricase porcine recombinante péglylée (polyéthylène-glycolée), pour les patients souffrant de goutte chronique, réfractaires ou intolérants aux traitements conventionnels [16]. Ce produit n'est pas autorisé en France, les études cliniques publiées dont on dispose sont finalement peu nombreuses [17–20] et son utilisation à long terme n'est pas sans problèmes. La puissance et les difficultés d'utilisation des uricases nous ont donc amené à faire le point sur leurs perspectives dans la goutte. Les lecteurs intéressés par le traitement de la goutte en général en trouveront une analyse actualisée dans la récente révision de Dubost et al. [21].

2. Méthodes

2.1. Stratégie de recherche bibliographique

Nous avons examiné les articles en français et en anglais concernant l'utilisation des uricases dans la goutte, publiés dès 1957 à nos jours. Pour cela, nous avons croisé les mots-clés suivants :

« uricase », « urate oxydase », « rasburicase », « pégloticase » et « goutte », « gout ».

2.2. Bases de données

Les moteurs de recherche suivants ont été utilisés : Scirus, PubMed, Science Direct, Google Scholar, Cochrane Library, Ovid MEDLINE, Embase et Science Citation Index. Nous avons aussi recherché les registres de : l'Haute Autorité de santé (HAS), l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), EMA, FDA, ClinicalTrials.gov, Cochrane Controlled Trials, Current Controlled Trials, International Clinical Registry Platform de l'Organisation mondiale de la Santé, PhRMA, FirstWord et CenterWatch. Nous avons également recherché les brevets sur les uricases, les références des articles et des essais, et examiné les principales revues de rhumatologie et thérapeutique et les recommandations de pratique clinique (RPC).

3. Résultats

3.1. Urate oxydase (non recombinante)

L'urate oxydase (Uricozyme[®]), une uricase non recombinante d'*A. flavus*, a été commercialisée en France en 1975 puis en Italie en 1984 pour le syndrome de lyse tumorale avec hyperuricémie et risque d'insuffisance rénale [22,23]. Rozenberg et al. [24] ont observé une réduction des tophus chez trois patients souffrant de goutte polyarticulaire tophacée sévère, après la deuxième injection d'urate oxydase.

La production de l'urate oxydase non recombinante a été difficile, sa demi-vie est courte et des réactions allergiques graves (urticaire, bronchospasme et hypoxémie) ont été fréquentes (environ 5% des patients) [23,25]. Elle a été remplacée par la rasburicase, première uricase recombinante à haut degré de pureté.

3.2. Rasburicase (urate oxydase recombinante)

La rasburicase, une uricase recombinante de *A. flavus*, a été approuvée par l'EMA en 2001 (Fasturtec[®]) et par la FDA en 2002 (Elitek[®]) pour le syndrome de lyse tumorale [10,26–29]. Cet agent permet de réduire considérablement les concentrations sériques d'urate ; il agit plus rapidement que l'allopurinol [27] et est mieux toléré que l'urate oxydase non recombinante. La dose recommandée est de 0,2 mg/kg chez l'enfant et l'adulte [10]. Sa demi-vie étant de 21 heures [23], la rasburicase est administrée par perfusion une fois par jour pendant sept jours au maximum [10].

Richette et al. [13] ont utilisé la rasburicase hors AMM, pour le traitement de patients atteints de goutte tophacée, intolérants ou réfractaires à l'allopurinol et souffrant d'insuffisance rénale modérée à sévère (Tableau 1). Ces auteurs ont comparé le traitement recommandé par l'EMA (pour le syndrome de lyse tumorale aiguë [10]) avec un traitement plus espacé dans le temps, i.e. : cinq patients ont reçu une perfusion de rasburicase par jour pendant cinq jours (groupe 1) et cinq patients ont reçu six injections mensuelles (groupe 2). Les patients étaient prémédiqués avec 60 mg de méthylprednisolone et étroitement surveillés avant et après la perfusion. Dans le premier groupe, les perfusions journalières ont entraîné des baisses rapides et marquées des taux sériques d'acide urique (SUA) en cours de traitement. Pourtant, les SUA mesurés à un et deux mois n'étaient pas significativement inférieurs à ceux de base et la taille des tophus ne diminuait pas. En revanche, les patients du second groupe ont vu leurs SUA sensiblement diminués (de 613 à 341 μM en moyenne) au bout de six perfusions et les tophus ont réduit de taille chez deux patients. Huit des dix patients ont présenté un événement indésirable. Le plus fréquent a été l'induction d'accès aigus goutteux (quatre patients du groupe 1 et deux patients

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3388121>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3388121>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)