

Avertissement : Notes prises au vol, erreurs possibles, prudence...

Mardi 3 juillet 2018
Hôpital cantonal de Genève

Febuxostat et goutte : quelle évidence de risque ?

Dr F. Curtin

Le Febuxostat (Adenuric®) est un inhibiteur non purinique de la xanthine oxydase indiqué dans le traitement de l'hyperuricémie chronique avec dépôts d'urate.

Sa posologie est de 40-80mg/j.

Il est métabolisé par les CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 ou CYP2C9, et par glucuronconjugaison.

Il inhibe les formes oxydées et réduites de la xanthine oxydase, et diminue ainsi la formation d'acide urique.

Il est plus sélectif et plus puissant que l'Allopurinol.

3 essais cliniques avec plus de 4000 patients (APEX, FACT, CONFIRM) ont montré qu'avec 80mg de Febuxostat le taux de répondeurs (uricémie < 6mg/dl) était aux alentours de 65-75% alors qu'avec l'Allopurinol(max 300mg/j) il se situe aux alentours de 40%.

Là où ça se gâte, c'est que dans 2/3 essais cliniques on remarque une augmentation des décès cardiovasculaires (infarctus et AVC), environ deux fois plus qu'avec l'Allopurinol, mais de façon significative...

Le 3è essai clinique n'a rien montré...

La FDA a demandé à la firme Takeda de tester de façon spécifique le Febuxostat versus l'Allopurinol pour évaluer cette toxicité cardiaque.

Ceci a été fait dans le papier suivant : "Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout, William B. White, N Engl J Med 2018; 378:1200-1210".

C'est une étude en double-aveugle de non infériorité.

6190 patients avec goutte et maladie cardiovasculaire ont été randomisé pour recevoir 40-80mg de Febuxostat/j ou < de 600mg/j d'Allopurinol, pendant 2 ans.

Le critère 1aire c'est une combinaison de mort CV, infarctus, AVCet angor instable.

Il fallait que le Febuxostat ne donne pas plus de 30% de critère 1aire que l'Allopurinol pour être non-inférieur.

Les résultats sont superposables pour les 2 médicaments pour le critère 1aire.

Par contre pour ce qui est de la mortalité par contre, on a 34% de mortalité cardiovasculaire en plus dans le groupe Febuxostat (HR=1.34), et pour toutes causes de mort une augmentation de 22% (HR=1.22) dans le groupe Febuxostat.

Donc le risque de mortalité est augmenté de façon significative dans le groupe Febuxostat (+22%).

On confirme que dans 3 essais cliniques sur 4 la mortalité est augmentée sous Febuxostat, avec un risque relatif 3 fois plus élevé avec le Febuxostat ; toutefois il n'y a pas de risque cardiaque dans les études toxicologiques, et pas de tendance dose-réponse dans les études cliniques.

La FDA a fait une alerte par rapport à ce risque potentiel...

Donc prudence en utilisant le Febuxostat chez les patients à risque cardiovasculaire...



Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan
ericbdh@bluewin.ch

transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch

