

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Fébuxostat (Adenuric®)

P. DELANAYE (1), A. BOUQUEGNEAU (2), B.E. DUBOIS (1), B. ANDRÉ (3)

RESUME : La maladie goutteuse s'exprime essentiellement par une arthropathie inflammatoire liée à la précipitation de cristaux d'acide urique, métabolite final des purines. Du fait de sa prévalence et des répercussions cliniques articulaires et rénales, un traitement chronique, préventif et efficace de la crise de goutte relève de la nécessité. Les mesures hygiéno-diététiques, souvent insuffisantes, doivent être renforcées par des thérapies hypo-uricémiantes ou uricosuriques. L'objectif thérapeutique est l'obtention de concentrations sériques d'acide urique inférieures à 6 mg/dl. La classe thérapeutique des inhibiteurs de la xanthine oxydase est le traitement le plus largement utilisé en prévention. L'allopurinol est aujourd'hui encore la thérapeutique hypo-uricémiante la plus prescrite, malgré son profil de tolérance limité et son efficacité sub-optimale. Un nouveau traitement est actuellement disponible, le fébuxostat, avec un profil de sécurité et d'efficacité qui apparaît nettement meilleur. Cet article fait état des caractéristiques pharmacologiques de ce nouveau traitement. Nous rapporterons également, de manière critique, les grands essais cliniques publiés à ce jour.

MOTS-CLÉS : *Acide urique - Fébuxostat - Goutte - Inhibiteur de la xanthine oxydase - Insuffisance rénale*

THE MEDICATION OF THE MONTH. FEBUXOSTAT (ADENURIC®)

SUMMARY : Gout is a rheumatologic disease due to the deposition of urate (the catabolite of purines) crystals within joints. Prevalence of the disease is high. Potential articular and nephrological complications are numerous. Therefore, a chronic, preventive and effective therapy is required in specific patients. Dietary changes are frequently insufficient and urate-lowering therapy is thus necessary, like uricosuric or xanthine oxydase inhibitors. The objective of these therapies is to lower serum urate levels below 6 mg/dL. The xanthine oxydase inhibitor allopurinol is still the most used in the context of gout prevention. However, allopurinol tolerance and efficacy are far from optimal. Now, a new therapy is available in Belgium, the febuxostat. Febuxostat is a new xanthine oxydase inhibitor. Tolerance and therapeutic effect seem better compared to allopurinol. In this article, we review pharmacological data about this new treatment. We also review the most important clinical trials underlining strengths and limitations of febuxostat.

KEYWORDS : *Uric acid - Febuxostat - Gout - Xanthine oxydase inhibitor - Renal impairment*

INTRODUCTION : LA GOUTTE EN POINT DE MIRE

Arthropathie inflammatoire connue depuis l'antiquité, la goutte résulte d'une sursaturation et, dès lors, d'une précipitation de l'acide urique, catabolite final des purines (1-3). Il s'agit, à l'évidence, d'un problème de santé publique dans nos sociétés dites développées. En effet, l'incidence de la pathologie goutteuse a nettement augmenté au cours des dernières décennies (4, 5). Elle constitue actuellement la première cause d'arthrite inflammatoire chez l'homme (1, 2, 3, 6). En Belgique, sa prévalence est estimée à 2,8% chez l'homme et à 0,6% chez les femmes. Le diagnostic de la crise aiguë de goutte reste avant tout clinique (tableau I) mais, en cas de doute, une analyse du liquide synovial à la recherche de microcristaux d'urate monosodique peut s'avérer très utile (2, 7, 8). Différentes médications sont réputées efficaces lors de

la crise aiguë et c'est le profil des manifestations indésirables potentielles qui déterminera le choix de la molécule la plus adaptée chez un patient donné. En effet, l'efficacité de la colchicine, des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des corticoïdes, à dose adaptée et réfléchie, semble tout à fait comparable (1, 2, 9, 10). Après une première «attaque» goutteuse, le patient est à haut risque de récurrence. Si les crises aiguës sont, en soi, extrêmement douloureuses et handicapantes, c'est leur caractère répété, souvent avec une fréquence croissante, qui sera responsable de leur effet délétère pour l'articulation, avec le développement d'une arthropathie goutteuse déformante et le dépôt dans l'os, l'articulation ou les organes des fameux «tophi» (1, 2, 3, 8). Une atteinte rénale de type tubulo-interstitielle pourra aussi se développer avec les années et certains patients présenteront une maladie lithiasique liée à la goutte (8, 11). Outre les recommandations diététiques classiques (diminution de la consommation de viandes, d'abats, d'alcool et augmentation de l'hydratation et de la consommation de produits laitiers) (10, 12, 13), un traitement pharmacologique préventif est également recommandé chez certains patients. Pour être pleinement efficace, le traitement doit

(1) Chef de Clinique, (2) Assistant, Service de Néphrologie-Dialyse-Transplantation, Université de Liège, CHU de Liège, Belgique.

(3) Chef de Clinique, Service de Rhumatologie, Université de Liège, CHU de Liège, Belgique.

TABLEAU I. CLINIQUE DE LA CRISE AIGÜE DE GOUTTE (1, 2)

Cinétique	Signes locaux	Signes systémiques	Localisation
- Apparition brutale - Paroxysme atteint dans les 12-24h - Crise cède en 7-10 jours sans traitement	- Douleur intense, rougeur, chaleur et oedème articulaire - Cellulite d'accompagnement - Impotence fonctionnelle - Raideur	- Fièvre, frissons	- 90% mono-articulaire : • lors des premières crises • métatarso-phalangiennes du 1^{er} rayon (50-60%) • genoux - 10% pluri-articulaire : • au fur et à mesure des poussées • poignets, métacarpo-phalangiennes, chevilles, coudes

être prolongé et continu (1, 10, 14). Rappelons également qu'il doit, classiquement, être débuté 2 à 8 semaines après une crise aiguë et sous couverture de colchicine ou d'anti-inflammatoire (1, 3, 15). Les indications doivent donc bien être posées. Certaines sont indiscutables : plus de deux crises de goutte sur l'année, présence de tophi, atteinte rénale avec ou sans maladie lithiasique (1, 10). Deux grands types de stratégies thérapeutiques peuvent être proposés : soit diminuer la production d'acide urique en inhibant une enzyme clé de la voie métabolique, à savoir la xanthine oxydase (XO), soit augmenter l'excrétion urinaire de l'acide urique à l'aide de médicaments uricosuriques (1, 10). En Belgique, le seul uricosurique encore disponible est le probénécid, mais son efficacité est limitée et sa galénique peu adaptée à un traitement au long cours. Les uricosuriques sont également contre-indiqués en cas de maladie rénale ou lithiasique (1, 6). Les inhibiteurs de la XO, en l'occurrence l'allopurinol, sont donc les médicaments les plus largement prescrits pour la prévention de la crise de goutte. Depuis peu, le médecin belge dispose d'une alternative à l'allopurinol, le fébuxostat (2-[3-cyano-4-(2-méthylpropoxy) phenyl]-4-méthyl-thiazole-5-carboxylic acid).

OBJECTIFS THÉRAPEUTIQUES DU TRAITEMENT CHRONIQUE

Parmi les facteurs de risque connus (tableau II), une concentration sanguine d'acide urique élevée est évidemment un facteur modifiable que l'on suivra particulièrement, même si tous les patients hyperuricémiques ne vont pas souffrir de goutte (ainsi, 22% des sujets avec un taux d'acide urique sanguin supérieur à 9 mg/dl feront une crise dans les 5 ans) (2, 16). Sur base d'études rétrospectives assez larges, les recommandations européennes (EULAR pour «European League Against Rheumatism») ont fixé un objectif thérapeutique à 6 mg/dl. En effet, si

le patient traité atteint cet objectif, les risques de récurrence de crise aiguë et le risque de développer des tophi seront très nettement réduits (10, 17-21). Cet objectif thérapeutique doit être considéré comme minimal. Ainsi, les recommandations britanniques visent une concentration d'acide urique en dessous de 5 mg/dl (22) et cette limite plus stricte doit d'ailleurs probablement être un objectif chez certains patients plus sévèrement atteints, notamment les patients avec tophi (9, 10, 20). Cependant, bien que minimal, cet objectif thérapeutique est souvent très difficile à obtenir. Ainsi, on estime, au mieux, que seulement 4 patients sur 10 atteindront la cible des 6 mg/dl avec 300 mg d'allopurinol par jour (23-27). De plus, l'allopurinol présente un profil de tolérance peu satisfaisant pour une médication chronique et on estime que 5% des patients ne supporteront pas la thérapie (15). Rappelons également le syndrome d'hypersensibilité à l'allopurinol qui, bien que rare (<0,5%), est grevé d'une mortalité qui peut atteindre les 25 % (28). Enfin, l'utilisation de l'allopurinol en cas d'in-

TABLEAU II. FACTEURS DE RISQUE DE LA GOUTTE (1, 2)

Non modifiables	Modifiables
Age	Hyperuricémie
Sexe (homme>femme)	Alimentation riche en purines (abats, viande rouge, fruits de mer,...)
Race (Maori et Afro-Américain)	Alcool (surtout bière)
Susceptibilité ou maladie génétique	Diabète, intolérance au glucose, syndrome métabolique
Maladie rénale chronique	Obésité
	Médicaments (diurétiques, aspirine à faible dose, cyclosporine, tacrolimus, éthambutol)
	Hypertension

suffisance rénale nécessite une réduction de la posologie quotidienne. Dans ce contexte thérapeutique limité, le développement d'une nouvelle molécule était le bienvenu.

FÉBUXOSTAT : DONNÉES PHARMACOLOGIQUES ET ÉTUDE DE PHASE 2

Contrairement à l'allopurinol, le fébuxostat ne possède pas une structure analogue aux purines (Tableau III). L'inhibition de la XO par le fébuxostat est beaucoup plus puissante et sélective que celle observée avec l'allopurinol qui interagit avec d'autres enzymes du métabolisme des purines. La métabolisation du fébuxostat est principalement hépatique et son excrétion est mixte (intestinale et rénale) (15). Les études pharmacologiques ont démontré que la molécule pouvait être utilisée, sans adaptation de dose, en cas d'insuffisance rénale modérée (au dessus de 30 ml/min/1,73m²) (29), et en cas d'insuffisance hépatique modérée (Child A et B) (30), ce qui est un avantage pratique prépondérant par rapport à l'allopurinol. Son profil pharmacologique est résumé dans le tableau IV, mais soulignons la facilité d'utilisation avec une seule prise nécessaire par jour et une efficacité non modifiée par la prise des repas ou les anti-acides (15). De par son mode d'action, et tout comme cela est recommandé pour l'allopurinol, le fébuxostat ne peut être prescrit en même temps que la théophylline et, plus encore, en même temps que l'azathioprine et la 6-mercaptopurine, des molécules qui sont métabolisées par la XO (15).

L'étude de phase 2 avec le fébuxostat concernait 153 patients répartis en 4 groupes et suivis sur 4 semaines : les groupes placebo et les groupes fébuxostat 40 mg, 80 mg et 120 mg. Ces patients, goutteux connus, avaient en moyenne 50 ans et une concentration d'acide urique au moins supérieure à 8 mg/dl. Comme dans toutes les études que nous décrivons, il s'agissait, logiquement, en majorité d'hommes (+88%) (15). Le critère de jugement primaire était le pourcentage de patient atteignant une concentration d'acide urique inférieure à 6 mg/dl. Alors que quasiment aucun patient n'atteint cet objectif dans le groupe placebo après 4 semaines, cette limite de 6 mg/dl est dépassée chez 56%, 76% et 94% des patients, respectivement, dans les groupes 40 mg, 80 mg et 120 mg. Il existe donc un effet dose-dépendant du médicament qui, par ailleurs, agit rapidement, puisque le pourcentage de patients rencontrant la cible après seulement 1 semaine était déjà de 50%, 59% et 91% dans chacun des groupes fébuxostat (31).

TABLEAU III. STRUCTURE MOLÉCULAIRE DU FÉBUXOSTAT ET DIFFÉRENCE PHYSICO-CHIMIQUE AVEC L'ALLOPURINOL (15)

	Fébuxostat	Allopurinol
Structure chimique	Non purinique	Purinique
Mécanisme d'inhibition	Liaison forte au site enzymatique de la xanthine oxydase	Substrat de la xanthine oxydase avec inhibition faible
Sélectivité	Absolue pour la xanthine oxydase	Non spécifique
Métabolisme	Hépatique	En oxypurinol, avec demi-vie longue
Élimination	Rénale et hépatique	Principalement rénale

FÉBUXOSTAT : LES ÉTUDES DE PHASE 3 ET DE SUIVI

Trois études de phase 3 seront ici discutées: l'étude FACT publiée en 2005 dans le New England Journal of Medicine (FACT pour «Febuxostat versus Allopurinol Controlled Trial») (23), l'étude APEX (pour «Allopurinol and Placebo-controlled, Efficacy study of Febuxostat») publiée en 2008 (25) et l'étude CONFIRMS publiée en 2010 (32). Ces études présentent des caractéristiques communes (23, 25, 32). Le fébuxostat y est comparé à l'allopurinol 300 mg (ou 100 mg en cas d'insuffisance rénale). Les patients goutteux connus qui y sont inclus ont de 52 à 54 ans (15) en moyenne et présentent une concentration d'acide urique sans traitement, supérieure à 8 mg/dl. Pour les sujets déjà traités, une période de sevrage de deux semaines était appliquée au cours de laquelle les patients recevaient de la colchicine (23, 25, 32). L'initiation d'un traitement préventif, quel qu'il soit, s'accompagne inévitablement d'un risque élevé (40% le premier mois et 27% le second mois) de crise aiguë de goutte, probablement suite à une mobilisation des cristaux d'acide urique (33). Ce risque de crise aiguë est d'autant

TABLEAU IV. PROFIL PHARMACOLOGIQUE DU FÉBUXOSTAT (120 MG, 1X/JOUR) (15)

Élimination	Double : hépatique (45%) et rénale (49%)
Temps de demi-vie	11,9 h
Liaison aux protéines plasmatiques	99% lié à l'albumine
Temps de concentration maximale	1,1 h
Biodisponibilité	Non modifiée par la prise alimentaire
Adaptation posologique	Pas d'adaptation de dose si maladie rénale chronique ou si atteinte hépatique de stade Child A et B

plus important que le médicament est efficace (1, 2, 3, 31). Pour limiter ce risque, les sujets inclus dans les études ont reçu de la colchicine dans les 8 premières semaines de randomisation (23, 25, 32).

Dans l'étude FACT, 760 patients ont été randomisés dans les groupes allopurinol 300 mg (n=253), fébuxostat 80 mg (n=256) ou fébuxostat 120 mg (n=251) (23). Leur concentration moyenne d'acide urique, au départ, était de 9,8 à 9,9 mg/dl. Un quart des patients souffraient de tophi, 16% avaient souffert de lithiases et 44% avaient déjà reçu un traitement chronique pour leur maladie. Enfin, tous avaient une créatinine sérique inférieure à 1,5 mg/dl. Le critère de jugement principal était l'obtention d'une concentration d'acide urique inférieure à 6 mg/dl au cours des trois derniers mois de l'étude qui s'est déroulée sur 52 semaines. Ce critère sera rencontré chez 53% des sujets inclus dans le groupe fébuxostat 80 mg et dans 62% des sujets du groupe fébuxostat 120 mg, ce qui est significativement supérieur aux résultats du groupe allopurinol (21%). La supériorité du fébuxostat est confirmée quel que soit le niveau d'acide urique au départ. L'importance de la réduction de l'acide urique sanguin était dose-dépendante puisqu'elle a été significativement plus marquée avec le fébuxostat à la dose de 120 mg (-52%) qu'avec celle de 80 mg (-44%); ce dernier dosage donne, néanmoins, une réduction supérieure à celle de l'allopurinol 300 mg (-33%). Par contre, aucune différence n'était observée sur les tophi et la survenue de crises aiguës de goutte. La durée de l'étude ainsi qu'une puissance statistique insuffisante expliquent, du moins en partie, l'absence de différences dans ces critères de jugement secondaires. La survenue de crises de goutte au moment de l'arrêt de la colchicine était même plus élevée dans le groupe fébuxostat 120 mg, ce qui est, encore une fois, plutôt un signe de meilleure efficacité du traitement (23).

L'étude APEX inclut 1.072 patients goutteux qui ont été suivis sur 28 semaines et randomisés dans 5 groupes : un groupe placebo (n=134), un groupe fébuxostat 80 mg (n=267), un groupe fébuxostat 120 mg (n=269), un groupe fébuxostat 240 mg (n=134) et un groupe allopurinol 300 mg (n=268) (25). Une minorité de patients dans chaque groupe (respectivement, 5, 9, 11, 5 et 10) présentaient une insuffisance rénale modérée définie comme une créatinine sérique mesurée entre 1,5 et 2 mg/dl. Dans le groupe allopurinol, les 10 patients concernés ont, de ce fait, reçu une dose de 100 mg. Le critère de jugement primaire, identique à celui de l'étude FACT, a été retrouvé chez 0% des sujets du groupe placebo, chez,

respectivement, 48%, 65% et 69% des groupes fébuxostat 80 mg, 120 mg et 240 mg, et chez 22% du groupe allopurinol. Même si le nombre de patients est trop limité, on peut constater que 50% des patients «insuffisants rénaux» des groupes fébuxostat rencontrent l'objectif primaire contre 0% dans le groupe allopurinol 100 mg. En termes d'objectifs secondaires, et notamment en ce qui concerne les tophi et les crises aiguës, les conclusions de l'étude APEX ne diffèrent sensiblement pas de celles de l'étude FACT. On retiendra également de cette étude que la dose la plus élevée de fébuxostat 240 mg est peu utile sur le plan de l'efficacité (pour des effets secondaires modérés, mais statistiquement plus nombreux) (25).

Dans la dernière étude de phase 3, CONFIRMS, menée sur 6 mois et publiée en 2010, 2.268 sujets goutteux ont été randomisés en trois groupes: fébuxostat 40 mg (n=757), fébuxostat 80 mg (n=756) et allopurinol 300 ou 200 mg (n=610 et 145, respectivement) (32). Il s'agit d'une étude de non-infériorité entre le fébuxostat 40 mg et l'allopurinol. Parmi les sujets inclus, 276 avaient déjà participé à FACT ou APEX. Dans cette étude, la période de sevrage était plus longue (30 jours). Comparativement à APEX, une plus grande proportion de patients insuffisants rénaux était étudiée, à savoir 17% dans chaque groupe, et le groupe allopurinol recevait alors 200 mg par jour, et non plus 100 mg. La définition retenue ici pour la maladie rénale était un débit de filtration glomérulaire entre 30 et 60 ml/min/1,73 m² selon la formule de Cockcroft, et non plus une valeur de créatinine sérique. La période de traitement par colchicine était plus longue que dans FACT et APEX (6 mois). Le critère de jugement primaire était défini comme la proportion de patients avec un acide urique mesuré sous les 6 mg/dl à la visite finale (et non plus sur les trois dernières visites). Pour atteindre cet objectif, le fébuxostat 40 mg a fait aussi bien que l'allopurinol (45% et 42% des patients respectivement), alors que le pourcentage de patients sous la valeur cible était significativement supérieur pour le fébuxostat 80 mg (67%). De manière intéressante, les résultats restent identiques dans les groupes de patients insuffisants rénaux pour le fébuxostat (43% pour le 40 mg et 71% pour le 80 mg) alors que le résultat avec l'allopurinol 200 mg est inférieur (32%) par rapport aux patients sans insuffisance rénale, ce qui traduit, au final, une plus grande efficacité du fébuxostat 40 mg chez ces patients avec maladie rénale. L'effet de la thérapie sur la survenue de crises aiguës est resté non significatif, comme dans les deux autres études (32).

Deux études, dites de suivi («open study»), ont également été publiées en 2009 (34, 35). La première étude reprend 116 patients issus de l'étude de phase 2 (34). Ces patients sont tous placés sous fébuxostat 80 mg avec, entre la semaine 4 et 24, une titration possible jusqu'à 120 mg pour atteindre l'objectif des 6 mg/dl. Les sujets sont ensuite suivis sur 5 ans. Pendant la période de titration, 62% des patients ont gardé une dose de 80 mg, ce qui en fait donc une dose adéquate et pratique pour débiter un traitement. Cinquante-huit pour cent des sujets ont terminé l'étude de 5 ans, ce qui constitue un chiffre acceptable pour un traitement aussi long. La majorité des retraits sont survenus pour «raison personnelle» (33% *versus* 7% de retraits pour crise de goutte aiguë et 11% pour manifestations indésirables) et essentiellement lors de la première année. En comparaison (et ce, même si le plan des études diffère sensiblement), une étude rétrospective sur près de 6.000 patients gouteux montre que 87% des patients traités par allopurinol ont stoppé leur traitement avant 5 ans (36). La figure 1 illustre le nombre de crises de gouttes en fonction du temps. Après le pic lié à l'arrêt de la colchicine à 4 semaines, le nombre de crises de goutte diminue constamment pour devenir très limité, voire proche de zéro, à 5 ans. Parmi les sujets qui ont terminé le suivi, 83% des sujets atteignaient les valeurs cibles inférieures à 6 mg/dl à la visite finale et, parmi les 26 patients gouteux qui avaient des tophi au départ, seuls 8 souffraient toujours à la visite finale (34).

La deuxième étude de suivi menée sur 1.086 sujets analyse les résultats sur 3 ans et est une extension de FACT et APEX (35). Seuls 20 sujets avaient une créatinine sérique supérieure à 1,5 mg/dl. Au départ, seul le fébuxostat devait être utilisé mais la randomisation a été modifiée

en cours d'étude à la demande de la Food and Drug Administration (FDA) afin d'inclure un groupe allopurinol 300 mg dans le suivi. Durant les 6 premiers mois, des changements de groupes étaient effectués pour les patients n'obtenant pas une concentration d'acide urique inférieure à 6 mg/dl. De telles modifications de traitement ont été nécessaires chez 22%, 8% et 57% des patients recevant le fébuxostat 80 mg, 120 mg ou l'allopurinol 300 mg, respectivement. Trois groupes sont finalement étudiés : fébuxostat 80 mg (n=606), fébuxostat 120 mg (n=388) et allopurinol 300 mg (n=92). A la visite finale, 80% des sujets dans les trois groupes ont atteint l'objectif des 6 mg/dl. Toutefois, le pourcentage de sujets ayant quitté l'étude prématurément est de, respectivement, 32% et 44% dans les groupes 80 et 120 mg de fébuxostat alors qu'il atteint 62% dans le groupe allopurinol. Enfin, une différence significative est également retrouvée dans le pourcentage de patients libres de tout tophi à la visite finale, à savoir 46% dans le groupe fébuxostat 80 mg contre 29% dans le groupe allopurinol (35).

TOLÉRANCE DU MÉDICAMENT

Dans leur immense majorité, les manifestations indésirables décrites sont jugées mineures ou modérées (15, 23, 25, 31, 32, 34). Les effets secondaires les plus fréquents observés dans les études FACT et APEX (n=1.043) sont les céphalées (1,8%), la diarrhée (2,7%), le rash cutané (1,5%) et les altérations des tests hépatiques (3,5%) (15, 23, 25). Cette altération est cependant modérée (transaminases inférieures à trois fois la normale), sans conséquence clinique, généralement réversible à l'arrêt du traitement et, finalement, pas plus fréquente qu'avec l'allo-

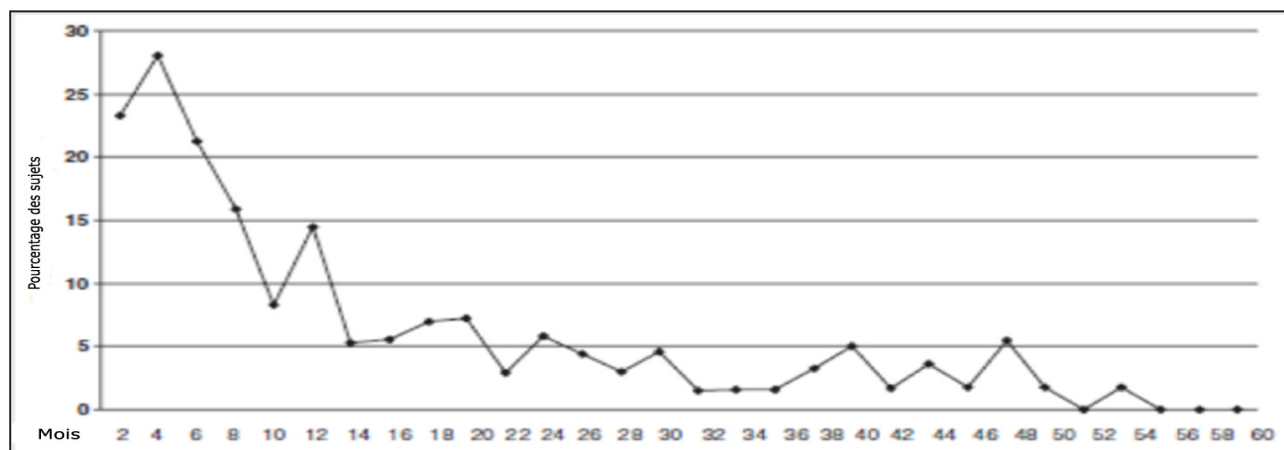


Figure 1. Nombre de crises en fonction de la durée du traitement sous fébuxostat (adapté de la référence 34).
A noter la chute rapide du nombre de crises dès les 12 premières semaines et le maintien de l'efficacité au long cours.

purinol (25, 31, 32, 35). Elle impose néanmoins une prudence particulière avec la dose prescrite (commencer à 40 mg et ne pas dépasser 80 mg) et un suivi biologique chez les sujets avec atteinte hépatique avérée ou les sujets à risque (notamment les consommateurs d'alcool) (9, 32). Les manifestations indésirables sévères sont retrouvées chez 3 à 10% des patients dans les études à court terme (15, 23, 31, 32) (18% dans l'étude de suivi à 5 ans (34) et 10 événements/100 patients/année dans l'étude à 3 ans (35)), mais un seul de ces effets secondaires graves, survenu dans l'étude de phase 2, a été considéré comme éventuellement lié au traitement (syndrome de Guillain-Barré) (31).

Dans l'étude APEX, la survenue d'événements cardiovasculaires (CV) (définis comme douleurs thoraciques, maladie coronarienne, infarctus et fibrillation auriculaire) apparaît légèrement supérieure dans le groupe fébuxostat (5 événements dans les groupes 80 et 120 mg et 1 dans le groupe 240 mg) que dans le groupe allopurinol (1 événement). Cette différence n'était cependant pas statistiquement significative. Le nombre d'événements était, en lui-même, assez réduit, alors que les co-morbidités rencontrées chez le patient goutteux lui confèrent habituellement un risque CV accru (par exemple dans FACT, 10% des patients avaient des antécédents CV, 8% étaient diabétiques, 44% étaient hypertendus et 62% présentaient une obésité (23)). Dans l'étude d'extension de FACT et APEX, la survenue d'événements CV était plus élevée sous fébuxostat que sous allopurinol (2,7 *versus* 1,12%), mais l'incidence était la même si le temps d'exposition au traitement était pris en considération (6, 35). Ces résultats ont néanmoins jus-

tifié des données complémentaires exigées par la FDA à l'origine de l'étude CONFIRMS, qui se montrera rassurante de ce point de vue (32). Quoi qu'il en soit, la prudence recommande sans doute de ne pas utiliser le médicament en cas d'atteinte cardiaque ischémique sévère et impose un suivi «post-marketing» sérieux (1, 6).

FAIBLESSES DES ÉTUDES

Plusieurs limitations apparaissent à la lecture de ces études. Premièrement, toutes ces études ont été menées par le même groupe de chercheurs. Ensuite, tous les patients étudiés étaient américains; il ne fait, cependant, guère de doute que ces résultats soient transposables aux patients européens, notamment parce que la majorité des sujets étudiés étaient caucasiens. La définition de la maladie rénale chronique (basée sur des concentrations de créatinine ou sur la formule de Cockcroft) varie selon les études et n'apparaît pas optimale, notamment parce que de nombreux obèses sont inclus (37). L'étude des tophi reste relativement difficile et imprécise (25). Le traitement préventif de la crise de goutte nécessaire à l'initiation de la thérapie hypo-uricémiante est le plus souvent limité à quelques semaines (sauf dans CONFIRMS) alors que les recommandations conseillent plutôt une durée de 3 à 6 mois (1, 3, 10, 33, 38). Enfin, toutes les études comparent le fébuxostat à une dose fixe d'allopurinol de 300 mg. Or, la FDA recommande une titration de la dose d'allopurinol allant jusqu'à 800 mg par jour (9, 39, 40). À défaut d'emporter l'adhésion sur le plan scientifique, la comparaison à une dose de 300 mg reste néanmoins des plus pragmatiques, 95% des patients traités par

TABEAU V. MODE D'UTILISATION, CONTRE-INDICATIONS ET CRITÈRES DE REMBOURSEMENT DU FÉBUXOSTAT

Mode d'utilisation	- 40 mg une fois par jour en cas d'insuffisance hépatique (CHILD A ou B) - 80 mg une fois par jour avec, ou en dehors des repas - Si uricémie > 6 mg/dl après 2 à 4 semaines, augmenter la dose à 120 mg/j - Un traitement préventif des crises de goutte est recommandé pendant au moins six mois
Critères de remboursement en Belgique	Patient avec hyperuricémie chronique et qui appartient à au moins une des catégories suivantes: - intolérance à l'allopurinol - avec effets indésirables inacceptables attribués à l'allopurinol - contre-indication à l'allopurinol par insuffisance hépatique ou insuffisance rénale modérée (clairance de créatinine 30- 59 ml/min) Patient traité avec l'allopurinol pendant au moins 10 semaines, et persistance d'une concentration sérique d'acide urique > 6 mg/dl
Précautions d'emploi	- Pas recommandé chez les patients avec cardiopathie ischémique ou décompensée - Contre-indiqué avec un traitement par mercaptopurine/azathioprine - Contre-indiqué si hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients - Pas recommandé chez le patient dialysé ou en cas de clairance de créatinine en deçà de 30 ml/min - Prudence avec traitement concomitant par théophylline

allopurinol recevant une dose de 300 mg dans la pratique clinique (32, 36). Si ces études ne sont donc pas parfaites, elles ont cependant le mérite d'exister là où l'usage de l'allopurinol ne repose sur des données randomisées et prospectives que trop rares et très fragmentaires (10, 14, 18, 20, 26, 27, 31, 40).

CONCLUSION

Le traitement chronique du patient gouteux est une nécessité. En 1965, la FDA approuvait l'utilisation de l'allopurinol afin de diminuer la production d'acide urique en inhibant la XO (6). Depuis lors, aucun nouveau médicament n'était venu enrichir notre arsenal thérapeutique. C'est chose faite aujourd'hui avec le fébuxostat qui apparaît comme une alternative extrêmement intéressante. Il s'agit d'une thérapeutique efficace dans la réduction de l'acide urique sanguin (plus efficace que l'allopurinol), sûre et aisée à utiliser (notamment en cas d'insuffisance rénale). Le mode d'administration, les contre-indications, ainsi que les critères de remboursement applicables en Belgique sont rappelés dans le tableau V. Le fébuxostat doit être préféré en cas d'intolérance à l'allopurinol et, plus encore, dans tous les cas où l'allopurinol n'atteint pas l'objectif thérapeutique, à savoir une concentration sanguine d'acide urique inférieure à 6 mg/dl (6). Dans un traitement au long cours, et certainement dans le traitement préventif de la maladie goutteuse, le risque lié à l'arrêt prématuré justifie l'utilisation d'une médication dont la balance bénéfice/risque est optimale. Un bon rapport efficacité/sécurité encouragera le patient à poursuivre sa thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

- Neogi T. — Clinical practice. *Gout N Engl J Med*, 2011, **364**, 443-452.
- Richette P, Bardin T. — *Gout Lancet*, 2010, **375**, 318-328.
- Terkeltaub RA. — Clinical practice. *Gout N Engl J Med*, 2003, **349**, 1647-1655.
- Roddy E, Zhang W, Doherty M. — The changing epidemiology of gout. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2007, **3**, 443-449.
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. — Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population : the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum*, 2011, **63**, 3136-3141.
- Burns CM, Wortmann RL. — Gout therapeutics : new drugs for an old disease. *Lancet*, 2011, **377**, 165-177.
- Wallace SL, Robinson H, Masi AT, et al. — Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum*, 1977, **20**, 895-900.
- Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al. — EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*, 2006, **65**, 1301-1311.
- Dubost JJ, Mathieu S, Soubrier M. — Traitement de la goutte. *Rev Med Interne*, 2011, **32**, 751-757.
- Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. — EULAR evidence based recommendations for gout. Part II : management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*, 2006, **65**, 1312-1324.
- Kramer HJ, Choi HK, Atkinson K, et al. — The association between gout and nephrolithiasis in men : the health professionals' follow-up study. *Kidney Int*, 2003, **64**, 1022-1026.
- Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. — Alcohol intake and risk of incident gout in men : a prospective study. *Lancet*, 2004, **363**, 1277-1281.
- Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. — Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med*, 2004, **350**, 1093-1103.
- Bull PW, Scott JT. — Intermittent control of hyperuricemia in the treatment of gout. *J Rheumatol*, 1989, **16**, 1246-1248.
- Hair PI, McCormack PL, Keating GM. — Febuxostat. *Drugs*, 2008, **68**, 1865-1874.
- Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. — Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med*, 1987, **82**, 421-426.
- Perez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Calabozo M, et al. — Efficacy of allopurinol and benzbromarone for the control of hyperuricaemia. A pathogenic approach to the treatment of primary chronic gout. *Ann Rheum Dis*, 1998, **57**, 545-549.
- Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JJ, et al. — Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum*, 2002, **47**, 356-360.
- Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N. — A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. *Arthritis Rheum*, 2004, **51**, 321-325.
- Li-Yu J, Clayburne G, Sieck M, et al. — Treatment of chronic gout. Can we determine when urate stores are depleted enough to prevent attacks of gout? *J Rheumatol*, 2001, **28**, 577-580.
- McCarthy GM, Barthelemy CR, Veum JA, et al. — Influence of antihyperuricemic therapy on the clinical and radiographic progression of gout. *Arthritis Rheum*, 1991, **34**, 1489-1494.
- Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, et al. — British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, **46**, 1372-1374.
- Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL, et al. — Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*, 2005, **353**, 2450-2461.
- Dalbeth N, Kumar S, Stamp L, et al. — Dose adjustment of allopurinol according to creatinine clearance does not provide adequate control of hyperuricemia in patients with gout. *J Rheumatol*, 2006, **33**, 1646-1650.

25. Schumacher HR, Becker MA, Wortmann RL, et al.— Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*, 2008, **59**, 1540-1548.
26. Rodnan GP, Robin JA, Tolchin SF, et al.— Allopurinol and gouty hyperuricemia. Efficacy of a single daily dose. *JAMA*, 1975, **231**, 1143-1147.
27. Rundles RW, Metz EN, Silberman HR.— Allopurinol in the treatment of gout. *Ann Intern Med*, 1966, **64**, 229-258.
28. Arellano F, Sacristan JA.— Allopurinol hypersensitivity syndrome : a review. *Ann Pharmacother*, 1993, **27**, 337-343.
29. Mayer MD, Khosravan R, Vernillet L, et al.— Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a new non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase in subjects with renal impairment. *Am J Ther*, 2005, **12**, 22-34.
30. Khosravan R, Grabowski BA, Mayer MD, et al.— The effect of mild and moderate hepatic impairment on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase. *J Clin Pharmacol*, 2006, **46**, 88-102.
31. Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL, et al.— Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase : a twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthritis Rheum*, 2005, **52**, 916-923.
32. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al.— The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther*, 2010, **12**, R63.
33. Yamanaka H, Togashi R, Hakoda M, et al.— Optimal range of serum urate concentrations to minimize risk of gouty attacks during anti-hyperuricemic treatment. *Adv Exp Med Biol*, 1998, **431**, 13-18.
34. Schumacher HR, Becker MA, Lloyd E, et al.— Febuxostat in the treatment of gout : 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology* (Oxford), 2009, **48**, 188-194.
35. Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA, et al.— Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol*, 2009, **36**, 1273-1282.
36. Sarawate CA, Brewer KK, Yang W, et al.— Gout medication treatment patterns and adherence to standards of care from a managed care perspective. *Mayo Clin Proc*, 2006, **81**, 925-934.
37. Delanaye P, Cavalier E, Mariat C, et al.— Détection et estimation du niveau de la maladie rénale chronique. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 73-78.
38. Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, et al.— Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol*, 2004, **31**, 2429-2432.
39. Stamp LK, O'Donnell JL, Zhang M, et al.— Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. *Arthritis Rheum*, 2011, **63**, 412-421.
40. Reinders MK, Haagsma C, Jansen TL, et al.— A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300-600 mg/day versus benzbromarone 100-200 mg/day in patients with gout. *Ann Rheum Dis*, 2009, **68**, 892-897.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Dr. P. Delanaye, Service de Dialyse, CHU de Liège,
4000 Liège, Belgique
Email : pierre_delanaye@yahoo.fr