

Folia Pharmacotherapeutica juillet 2018

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

Fébuxostat: des doutes concernant la sécurité cardio-vasculaire subsistent après publication de l'étude CARES

Des doutes existent depuis longtemps concernant la sécurité cardio-vasculaire du médicament contre la goutte fébuxostat. Dans une étude post-marketing à ce sujet publiée récemment (CARES), il n'y avait pas de différence au niveau du critère d'évaluation cardio-vasculaire primaire (composé entre le fébuxostat et l'allopurinol, mais lors de l'analyse des critères d'évaluation individuels, on a constaté une augmentation de la mortalité totale et cardio-vasculaire avec le fébuxostat. Bien qu'il n'y ait pour l'instant aucune explication pour cette augmentation du risque, ces constatations renforcent la conclusion selon laquelle, si l'on décide d'instaurer un traitement par un inhibiteur de la xanthine-oxydase chez des patients atteints de goutte, le fébuxostat n'est qu'un deuxième choix, après l'allopurinol.

Dans les Folia de janvier 2018, le rapport bénéfice/risque de l'inhibiteur de la xanthine-oxydase fébuxostat (Adenuric®) a été évalué 5 ans après sa commercialisation avec comme conclusion : *“Le CBIP estime que le fébuxostat, même après 5 ans, n'est toujours qu'un deuxième choix en cas de goutte, par exemple en cas d'intolérance ou de contre-indication à l'allopurinol... Le risque de réactions d'hypersensibilité et le profil d'innocuité cardio-vasculaire restent des points qui méritent une attention particulière.”* En ce qui concerne l'innocuité cardio-vasculaire, il a été fait référence à deux études post-marketing (CARES et FAST) dont les résultats n'étaient pas encore connus à l'époque. Les résultats de l'étude CARES dont la réalisation a été exigée par la *Food and Drug Administration* américaine et sponsorisée par le fabricant, ont été entre-temps publiés.¹ Cette étude de non infériorité randomisée en double aveugle chez 6.190 patients atteints de goutte et présentant une comorbidité cardio-vasculaire importante, a comparé le fébuxostat avec allopurinol et avait comme critère d'évaluation primaire composé : 'mort cardio-vasculaire, infarctus du myocarde ou AVC non fatal, ou angor instable avec revascularisation urgente'. Après un suivi médian de 32 mois, l'incidence du critère d'évaluation primaire (environ 10% dans les deux groupes) ne différait pas entre les deux groupes (le fébuxostat était donc *“non inférieur”*). Par contre, l'analyse des critères d'évaluation individuels a montré une augmentation de la mortalité totale dans le groupe fébuxostat, par une augmentation de la mortalité cardio-vasculaire [risque relatif 1,34; IC à 95%: 1,03 à 1,73]. Les investigateurs n'ont pas pu trouver d'explication à cette constatation.

Conclusion du CBIP. Les résultats de l'étude CARES renforcent l'affirmation selon laquelle, lorsqu'on décide d'instaurer un traitement par un inhibiteur de la xanthine-oxydase chez un patient atteint de goutte, le fébuxostat est un deuxième choix, après l'allopurinol [concernant la goutte, voir aussi Répertoire chapitre 9.3. et fiche de Transparence “Goutte”].

Sources spécifiques

¹ White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med* 2018;378:1200-10 (doi:10.1056/NEJMoa1710895)

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.