

La goutte qui fait déborder le vase!

Mario Wilhelmy et Sarah Janecek



**Vous voulez prescrire ?
Lisez ce qui suit !**

La prise en charge optimale de la goutte comprend à la fois des mesures non pharmacologiques et pharmacologiques^{1,2}. Le contrôle des facteurs de risque modifiables et les maladies concomitantes (alimentation riche en purines, bière et spiritueux, obésité, tabac, hypertension, dyslipidémies, hyperglycémie et médicaments hyperuricémiants, comme les diurétiques) devraient faire partie intégrante du traitement^{1,3}. Un traitement préventif est indiqué entre autres en cas de crise de goutte récurrente malgré l'application de mesures non pharmacologiques (≥ 2 attaques par année), d'arthropathie, de tophus ou en présence de signes radiographiques de dommage articulaire^{1,2}. Il peut également être indiqué en cas d'insuffisance rénale, de néphrolithiases récurrentes, d'excrétion urinaire d'acide urique excédant 1100 mg/j et de prévention de la lyse tumorale⁴. Son but est de limiter le taux d'acide urique dans le sang sous le seuil de saturation. Ainsi, certaines sources suggèrent de viser un taux d'acide urique inférieur ou égal à 360 $\mu\text{mol/l}$ tandis que d'autres préconisent plutôt un taux de moins de 357 $\mu\text{mol/l}$, voire de moins de 300 $\mu\text{mol/l}$ afin de prévenir la formation de cristaux^{1,3,4}. Les inhibiteurs de la xanthine oxydase font partie des traitements préventifs de la goutte. Le fébuxostat (Uloric) se joint à l'allopurinol, médicament le plus prescrit de cette classe.

Le Dr Mario Wilhelmy, omnipraticien, exerce au GMF du Lac, à Magog, au service hospitalier et au laboratoire de cardiologie (épreuve d'effort) du CSSS de Memphrémagog ainsi qu'en réadaptation cardiaque dans la collectivité. M^{me} Sarah Janecek, pharmacienne, travaille à la pharmacie Francine Robert, en milieu ambulatoire au GMF du Lac, à Magog, ainsi qu'en milieu hospitalier au CSSS de Memphrémagog.

Encadré

Fébuxostat lors d'une crise de goutte aiguë^{5,8}

- Lors d'une crise de goutte aiguë, le fébuxostat devrait être prescrit après la résolution complète de la crise, soit après de deux à quatre semaines.
- Une prophylaxie d'une durée de trois à six mois par la colchicine ou un anti-inflammatoire non stéroïdien devrait toujours accompagner la prise de fébuxostat.
- Une prophylaxie étendue à six mois est à privilégier, car le fébuxostat est un inhibiteur puissant de la xanthine oxydase. Ainsi, une baisse rapide et considérable du taux d'acide urique est observée et peut mener à des exacerbations initiales plus fréquemment qu'avec l'allopurinol⁶.



Quelques outils pour vous aider à prescrire

Le fébuxostat, un inhibiteur puissant et sélectif de la xanthine oxydase, n'a aucune analogie structurelle apparentée aux purines ou aux pyrimidines, ce qui limite son activité sur d'autres enzymes en cause dans leur métabolisme². Il est indiqué pour réduire le taux d'acide urique des patients atteints de la goutte à raison de 80 mg une fois par jour (seule teneur disponible au Canada)⁵.

Le fébuxostat (80 mg) est plus efficace que l'allopurinol (300 mg) pour atteindre et maintenir un taux d'acide urique inférieur à 360 $\mu\text{mol/l}$, issue intermédiaire en lien avec les complications de la goutte^{6,7}. Dans les études, le fébuxostat n'a pas permis de diminuer de façon significative l'incidence des crises de goutte aiguës ni de réduire la taille des tophus^{6,7}.

Le fébuxostat ne devrait être prescrit qu'après la résolution complète de la crise de goutte aiguë, soit au bout de deux à quatre semaines (encadré)^{5,8}.



Les pièges à éviter

Population spéciale

Aucun ajustement de dose n'est recommandé en présence d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] : 50 ml/min-80 ml/min) à modérée (ClCr :

Tableau

Comparaison des inhibiteurs de la xanthine oxydase

	Allopurinol	Fébuxostat
Mécanisme d'action	⊗ Inhibiteur non sélectif de la xanthine oxydase	⊗ Inhibiteur sélectif de la xanthine oxydase
Dose recommandée	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Dose initiale de 100 mg/j à augmenter de 100 mg toutes les deux à quatre semaines ⊗ Dose maximale de 800 mg/j ou de 900 mg/j ⊗ Dose usuelle d'environ 300 mg/j* 	⊗ Dose fixe de 80 mg/j
Métabolisme	⊗ Hépatique (oxydation : 70 % converti en oxypurinol)	⊗ Hépatique (glucuronidation : 22 % – 44 % et oxydation : 2 % – 8 %)
Élimination	⊗ Élimination des métabolites actifs (oxypurinol) par les reins	⊗ Dans l'urine et dans les fèces (1 % – 6 % inchangé dans les urines)
Ajustement en cas d'insuffisance rénale	⊗ Ajustement recommandé dès l'apparition d'insuffisance rénale, mais ajustement possible même en cas d'insuffisance rénale grave	⊗ Aucun ajustement nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée, mais le fébuxostat n'est pas recommandé en cas d'insuffisance rénale grave
Effets indésirables	⊗ Intolérance gastro-intestinale, éruption cutanée et risque d'hypersensibilité grave	⊗ Anomalie de la fonction hépatique, nausées, diarrhée, éruptions cutanées
Interactions médicamenteuses	⊗ Avec les substrats de la xanthine oxydase, anticoagulants et autres	⊗ Avec les substrats de la xanthine oxydase
Remboursement	⊗ Couverture par la RAMQ	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Médicament d'exception ⊗ Demande à acheminer par formulaire
Place dans le traitement	⊗ Actuellement, premier choix lorsqu'une diminution du taux d'acide urique est nécessaire	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Option en cas d'échec, d'intolérance ou d'hypersensibilité à l'allopurinol ⊗ En cas d'insuffisance rénale chronique, quand l'efficacité de l'allopurinol se trouve limitée par les faibles doses.

* Dans les études comparant les deux molécules, la dose d'allopurinol utilisée était de 300 mg/j, dose qui aurait pu être optimisée en fonction du taux d'acide urique.

30 ml/min–50 ml/min)⁹. En fait, la dose de 80 mg/j a été étudiée chez des patients dont la clairance était abaissée jusqu'à 10 ml/min, mais la monographie canadienne ne la recommande pas en cas d'insuffisance rénale importante (ClCr < 30 ml/min).

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère (stade A de la classification de Child-Pugh) ou modérée (stade B)⁹. Cependant, l'efficacité et l'innocuité du fébuxostat n'ont pas été étudiées chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave (stade C).

Allergie croisée

Sur le plan théorique, la structure chimique du fébuxostat n'induirait pas d'allergie croisée avec l'allopurinol. Jusqu'à maintenant, aucune allergie croisée ne semble mentionnée dans la littérature.

Par ailleurs, il est à noter que les comprimés de fébuxostat contiennent du lactose⁵.



Je fais une réaction : est-ce que ce sont mes pilules ?

Les effets indésirables les plus fréquemment cités dans les études sur le fébuxostat sont une anomalie de la fonction hépatique (4,6 %), de la diarrhée (3,0 %), des éruptions cutanées (1,6 %), des nausées (1,3 %), des étourdissements (1,1 %) et des arthralgies (1 %)⁵.

Un suivi de la fonction hépatique est recommandé après deux et quatre mois, puis tous les ans suivant l'instauration du fébuxostat⁴.

Dans les études à court et à plus long terme, les effets indésirables sur le plan cardiovasculaire, selon la classification de l'Anti-Platelet Trialists' Collaboration (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel, accident vasculaire cérébral non mortel), se sont produits le plus souvent chez les patients prenant le fébuxostat que chez ceux prenant l'allopurinol, mais de façon statistiquement non significative⁵. Ainsi, un suivi pé-

riodique des signes et des symptômes de manifestations cardiovasculaires est recommandé⁴.



Y a-t-il une interaction avec mes autres médicaments ?

Le fébuxostat possède peu d'activité d'inhibition sur le cytochrome P450, ce qui limite le potentiel d'interactions pharmacocinétiques. Malgré sa haute liaison protéinique avec l'albumine (environ 99 %), aucune interaction significative n'est signalée en lien avec un déplacement protéique des points de liaison avec les molécules prises par voie orale².

Interaction entre le fébuxostat et les substrats de la xanthine oxydase

L'administration concomitante du fébuxostat avec l'azathioprine, la mercaptopurine et la théophylline (substrats de la xanthine oxydase) est contre-indiquée selon la monographie canadienne⁵. Le fébuxostat, un inhibiteur de la xanthine oxydase, peut provoquer une hausse des concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par la xanthine oxydase, en augmentant ainsi la toxicité.

Par exemple, l'administration concomitante d'un inhibiteur de la xanthine oxydase et de l'azathioprine diminue la conversion de la 6-mercaptopurine (métabolite actif de l'azathioprine) en produits inactifs, ce qui augmente la concentration sanguine de 6-mercaptopurine et peut mener à des effets toxiques graves sur la moelle osseuse et d'autres tissus⁹.

Selon certaines données, l'administration concomitante de la didanosine (antirétroviral) avec un inhibiteur de la xanthine oxydase serait à éviter puisque cette association a mené à un accroissement significatif de l'exposition à la didanosine⁹.



Et le prix ?

Le prix d'un traitement de 30 jours par le fébuxostat (80 mg) est de 75,82 \$ selon la source d'approvisionnement. En comparaison, il en coûte 10,13 \$ pour 30 comprimés d'allopurinol (300 mg).



Est-ce sur la liste ou pas ?

Le fébuxostat est remboursé comme médicament d'exception en cas de complications causées par une hyperuricémie chronique (comme des dépôts d'urate mis en évidence par des tophus ou une arthrite goutteuse), de contre-indication ou d'intolérance sérieuse à l'allopurinol. La demande d'acceptation doit être acheminée sur



Ce que vous devez retenir...

- ⊕ Le fébuxostat est plus puissant que les autres inhibiteurs de la xanthine oxydase pour réduire le taux d'acide urique.
- ⊕ La dose de 80 mg peut être utilisée en cas d'insuffisance rénale chronique modérée (ClCr supérieure ou égale à 30 ml/min).
- ⊕ Le fébuxostat n'a pas plus d'interactions médicamenteuses que les autres inhibiteurs de la xanthine oxydase.
- ⊕ En cas d'hypersensibilité à l'allopurinol, le fébuxostat pourrait être tenté.
- ⊕ Le fébuxostat coûte plus cher que l'allopurinol et est remboursé par la RAMQ comme médicament d'exception en présence de contre-indication ou d'intolérance sérieuse à l'allopurinol.

un formulaire à la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Le *tableau* résume les éléments de comparaison de l'allopurinol et du fébuxostat. 📄

Le D^r Mario Wilhelmy et M^{me} Sarah Janecek n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt potentiel.

Bibliographie

1. Zhang W, Doherty M, Bardin T et coll. 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 (ESCISt). *Ann Rheum Dis* 2006 ; 65 (10) : 1312-24.
2. Eggebeen A. Gout: An update. *Am Fam Physician* 2007 ; 76 (6) : 801-8.
3. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M et coll. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology* 2007 ; 46 (8) : 1372-4.
4. Becker MA. Prevention of recurrent gout. *UpToDate* 2012. p. 1-19. Site Internet : www.uptodate.com (Date de consultation : juin 2012).
5. Association des pharmaciens du Canada. Monographie du fébuxostat (Uloric). *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*. Ottawa : L'Association ; 2012. p. 3153-5.
6. Becker MA, Schumacher HR, Wortmann R et coll. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005 ; 353 (23) : 2450-61.
7. Schumacher HR, Becker MA, Wortmann R et coll. 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 (11) : 1540-8.
8. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR et coll. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther* 2010 ; 12 (2) : R63.
9. Micromedex Healthcare Series. Febuxostat. Thomson Healthcare. Site Internet : www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ (Date de consultation : le 25 juin 2012).

Avant de prescrire un médicament, consultez les renseignements thérapeutiques publiés par les fabricants pour connaître la posologie, les mises en garde, les contre-indications et les critères de sélection des patients.