



**HAL**  
open science

# Étude descriptive de la prise en charge de la goutte en pratique de médecine générale dans le bassin annécien

Frédéric Kayser

► **To cite this version:**

Frédéric Kayser. Étude descriptive de la prise en charge de la goutte en pratique de médecine générale dans le bassin annécien. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01167332

**HAL Id: dumas-01167332**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01167332>**

Submitted on 24 Jun 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Année : 2015

N°

Etude descriptive de la prise en charge de la goutte  
en pratique de Médecine Générale dans le bassin  
annecien

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE  
DIPLOME D'ETAT

Frédéric KAYSER  
Né le 6 Mars 1982

A Aurillac (15)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Le : Lundi 22 Juin 2015

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

**Président du jury** : M. le Professeur **Robert JUVIN**

**Membres** :

- Monsieur le Professeur **Eric FONTAINE**
- Monsieur le Professeur **Philippe GAUDIN**
- Madame le Docteur **Irène MONTEIRO**, Directrice de thèse

*\*La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Jean Paul ROMANET

Année 2014-2015

**ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE**

| CORPS  | NOM-PRENOM                    | Discipline universitaire  |
|--------|-------------------------------|---|
| PU-PH  | ALBALADEJO Pierre             | Anesthésiologie réanimation   |
| PU-PH  | APEL Florent                  | Ophthalmologie  |
| PU-PH  | ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine  | chirurgie générale  |
| PU-PH  | BALOSSO Jacques               | Radiothérapie   |
| PU-PH  | BARRET Luc                    | Médecine légale et droit de la santé                                    |
| PU-PH  | BENHAMOU Pierre Yves          | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques                        |
| PU-PH  | BERGER François               | Biologie cellulaire   |
| PU-PH  | BETTEGA Georges               | Chirurgie maxillo-faciale, stomatologie                                 |
| MCU-PH | BIDART-COUTTON Marie          | Biologie cellulaire   |
| MCU-PH | BOISSET Sandrine              | Agents infectieux   |
| PU-PH  | BONAZ Bruno                   | Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie                           |
| MCU-PH | BONNETERRE Vincent            | Médecine et santé au travail  |
| PU-PH  | BOSSON Jean-Luc               | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| MCU-PH | BOTTARI Serge                 | Biologie cellulaire   |
| PU-PH  | BOUGEROL Thierry              | Psychiatrie d'adultes   |
| PU-PH  | BOUILLET Laurence             | Médecine interne  |
| MCU-PH | BOUZAT Pierre                 | Réanimation   |
| PU-PH  | BRAMBILLA Christian           | Pneumologie   |
| PU-PH  | BRAMBILLA Elisabeth           | Anatomie et cytologie pathologiques                                     |
| MCU-PH | BRENIER-PINCHART Marie Pierre | Parasitologie et mycologie  |
| PU-PH  | BRICAULT Ivan                 | Radiologie et imagerie médicale   |
| PU-PH  | BRICHON Pierre-Yves           | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire                               |
| MCU-PH | BRIOT Raphaël                 | Thérapeutique, médecine d'urgence                                       |
| PU-PH  | CAHN Jean-Yves                | Hématologie   |
| MCU-PH | CALLANAN-WILSON Mary          | Hématologie, transfusion  |
| PU-PH  | CARPENTIER Françoise          | Thérapeutique, médecine d'urgence                                       |
| PU-PH  | CARPENTIER Patrick            | Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire                               |
| PU-PH  | CESBRON Jean-Yves             | Immunologie   |
| PU-PH  | CHABARDES Stephan             | Neurochirurgie  |

Mise à jour le 14 novembre 2014

|        |                         |   |
|--------|-------------------------|---|
| PU-PH  | CHABRE Olivier          | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques                        |
| PU-PH  | CHAFFANJON Philippe     | Anatomie  |
| PU-PH  | CHAVANON Olivier        | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire                               |
| PU-PH  | CHIQUET Christophe      | Ophthalmologie  |
| PU-PH  | CINQUIN Philippe        | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH  | COHEN Olivier           | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH  | COUTURIER Pascal        | Gériatrie et biologie du vieillissement                                 |
| PU-PH  | CRACOWSKI Jean-Luc      | Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique                      |
| PU-PH  | DE GAUDEMARIS Régis     | Médecine et santé au travail  |
| PU-PH  | DEBILLON Thierry        | Pédiatrie   |
| MCU-PH | DECAENS Thomas          | Gastro-entérologie, Hépatologie   |
| PU-PH  | DEMATTEIS Maurice       | Addictologie  |
| PU-PH  | DEMONGEOT Jacques       | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| MCU-PH | DERANSART Colin         | Physiologie   |
| PU-PH  | DESCOTES Jean-Luc       | Urologie  |
| MCU-PH | DETANTE Olivier         | Neurologie  |
| MCU-PH | DIETERICH Klaus         | Génétique et procréation  |
| MCU-PH | DOUTRELEAU Stéphane     | Physiologie   |
| MCU-PH | DUMESTRE-PERARD Chantal | Immunologie   |
| PU-PH  | EPAULARD Olivier        | Maladies Infectieuses et Tropicales                                     |
| PU-PH  | ESTEVE François         | Biophysique et médecine nucléaire                                       |
| MCU-PH | EYSSERIC Hélène         | Médecine légale et droit de la santé                                    |
| PU-PH  | FAGRET Daniel           | Biophysique et médecine nucléaire                                       |
| PU-PH  | FAUCHERON Jean-Luc      | chirurgie générale  |
| MCU-PH | FAURE Julien            | Biochimie et biologie moléculaire                                       |
| PU-PH  | FERRETTI Gilbert        | Radiologie et imagerie médicale   |
| PU-PH  | FEUERSTEIN Claude       | Physiologie   |
| PU-PH  | FONTAINE Éric           | Nutrition   |
| PU-PH  | FRANCOIS Patrice        | Epidémiologie, économie de la santé et prévention                       |
| PU-PH  | GARBAN Frédéric         | Hématologie, transfusion  |
| PU-PH  | GAUDIN Philippe         | Rhumatologie  |
| PU-PH  | GAVAZZI Gaëtan          | Gériatrie et biologie du vieillissement                                 |
| PU-PH  | GAY Emmanuel            | Neurochirurgie  |
| MCU-PH | GILLOIS Pierre          | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH  | GODFRAND Catherine      | Anatomie et cytologie pathologiques (type clinique)                     |
| MCU-PH | GRAND Sylvie            | Radiologie et imagerie médicale   |
| PU-PH  | GRIFFET Jacques         | Chirurgie infantile   |
| MCU-PH | GUZUN Rita              | Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique        |
| PU-PH  | HALIMI Serge            | Nutrition   |
| PU-PH  | HENNEBICQ Sylviane      | Génétique et procréation  |

Mise à jour le 14 novembre 2014

|        |                                      |   |
|--------|--------------------------------------|---|
| PU-PH  | HOFFMANN Pascale                     | Gynécologie obstétrique   |
| PU-PH  | HOMMEL Marc                          | Neurologie  |
| PU-PH  | JOUK Pierre-Simon                    | Génétique   |
| PU-PH  | JUVIN Robert                         | Rhumatologie  |
| PU-PH  | KAHANE Philippe                      | Physiologie   |
| PU-PH  | KRACK Paul                           | Neurologie  |
| PU-PH  | KRAINIK Alexandre                    | Radiologie et imagerie médicale   |
| PU-PH  | LABARERE José                        | Epidémiologie ; Eco. de la Santé  |
| PU-PH  | LANTUEJOL Sylvie                     | Anatomie et cytologie pathologiques                                     |
| MCU-PH | LAPORTE François                     | Biochimie et biologie moléculaire                                       |
| MCU-PH | LARDY Bernard                        | Biochimie et biologie moléculaire                                       |
| MCU-PH | LARRAT Sylvie                        | Bactériologie, virologie  |
| MCU-PH | LAUNOIS-ROLLINAT Sandrine            | Physiologie   |
| PU-PH  | LECCIA Marie-Thérèse                 | Dermato-vénérologie   |
| PU-PH  | LEROUX Dominique                     | Génétique   |
| PU-PH  | LEROY Vincent                        | Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie                           |
| PU-PH  | LETOUBLON Christian                  | chirurgie générale  |
| PU-PH  | LEVY Patrick                         | Physiologie   |
| MCU-PH | LONG Jean-Alexandre                  | Urologie  |
| PU-PH  | MACHECOURT Jacques                   | Cardiologie   |
| PU-PH  | MAGNE Jean-Luc                       | Chirurgie vasculaire  |
| MCU-PH | MAIGNAN Maxime                       | Thérapeutique, médecine d'urgence                                       |
| PU-PH  | MAITRE Anne                          | Médecine et santé au travail  |
| MCU-PH | MALLARET Marie-Reine                 | Epidémiologie, économie de la santé et prévention                       |
| MCU-PH | MARLU Raphaël                        | Hématologie, transfusion  |
| MCU-PH | MAUBON Danièle                       | Parasitologie et mycologie  |
| PU-PH  | MAURIN Max                           | Bactériologie - virologie   |
| MCU-PH | MCLEER Anne                          | Cytologie et histologie   |
| PU-PH  | MERLOZ Philippe                      | Chirurgie orthopédique et traumatologie                                 |
| PU-PH  | MORAND Patrice                       | Bactériologie - virologie   |
| PU-PH  | MOREAU-GAUDRY Alexandre              | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH  | MORO Elena                           | Neurologie  |
| PU-PH  | MORO-SIBILOT Denis                   | Pneumologie   |
| MCU-PH | MOUCHET Patrick                      | Physiologie   |
| PU-PH  | MOUSSEAU Mireille                    | Cancérologie  |
| PU-PH  | MOUTET François                      | Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie          |
| MCU-PH | PACLET Marie-Hélène                  | Biochimie et biologie moléculaire                                       |
| PU-PH  | PALOMBI Olivier                      | Anatomie  |
| PU-PH  | PARK Sophie                          | Hémo - transfusion  |
| PU-PH  | PASSAGGIA Jean-Guy                   | Anatomie  |
| PU-PH  | PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François | Anesthésiologie réanimation   |
| MCU-PH | PAYSANT François                     | Médecine légale et droit de la santé                                    |

Mise à jour le 14 novembre 2014

|        |                        |   |
|--------|------------------------|---|
| MCU-PH | PELLETIER Laurent      | Biologie cellulaire   |
| PU-PH  | PELLOUX Hervé          | Parasitologie et mycologie  |
| PU-PH  | PEPIN Jean-Louis       | Physiologie   |
| PU-PH  | PERENNOU Dominique     | Médecine physique et de réadaptation                                    |
| PU-PH  | PERNOD Gilles          | Médecine vasculaire   |
| PU-PH  | PIOLAT Christian       | Chirurgie infantile   |
| PU-PH  | PISON Christophe       | Pneumologie   |
| PU-PH  | PLANTAZ Dominique      | Pédiatrie   |
| PU-PH  | POLACK Benoît          | Hématologie   |
| PU-PH  | POLOSAN Mircea         | Psychiatrie d'adultes   |
| PU-PH  | PONS Jean-Claude       | Gynécologie obstétrique   |
| PU-PH  | RAMBEAUD Jacques       | Urologie  |
| MCU-PH | RAY Pierre             | Génétique   |
| PU-PH  | REYT Émile             | Oto-rhino-laryngologie  |
| MCU-PH | RIALLE Vincent         | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH  | RIGHINI Christian      | Oto-rhino-laryngologie  |
| PU-PH  | ROMANET J. Paul        | Ophthalmologie  |
| MCU-PH | ROUSTIT Mathieu        | Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie        |
| MCU-PH | ROUX-BUISSON Nathalie  | Biochimie, toxicologie et pharmacologie                                 |
| PU-PH  | SARAGAGLIA Dominique   | Chirurgie orthopédique et traumatologie                                 |
| MCU-PH | SATRE Véronique        | Génétique   |
| PU-PH  | SAUDOU Frédéric        | Biologie Cellulaire   |
| PU-PH  | SCHMERBER Sébastien    | Oto-rhino-laryngologie  |
| PU-PH  | SCHWEBEL-CANALI Carole | Réanimation médicale  |
| PU-PH  | SCOLAN Virginie        | Médecine légale et droit de la santé                                    |
| MCU-PH | SEIGNEURIN Arnaud      | Epidémiologie, économie de la santé et prévention                       |
| PU-PH  | STAHL Jean-Paul        | Maladies infectieuses, maladies tropicales                              |
| PU-PH  | STANKE Françoise       | Pharmacologie fondamentale  |
| MCU-PH | STASIA Marie-José      | Biochimie et biologie moléculaire                                       |
| PU-PH  | TAMISIER Renaud        | Physiologie   |
| PU-PH  | TONETTI Jérôme         | Chirurgie orthopédique et traumatologie                                 |
| PU-PH  | TOUSSAINT Bertrand     | Biochimie et biologie moléculaire                                       |
| PU-PH  | VANZETTO Gerald        | Cardiologie   |
| PU-PH  | VUILLEZ Jean-Philippe  | Biophysique et médecine nucléaire                                       |
| PU-PH  | WEIL Georges           | Epidémiologie, économie de la santé et prévention                       |
| PU-PH  | ZAOUÏ Philippe         | Néphrologie   |
| PU-PH  | ZARSKI Jean-Pierre     | Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie                           |

# Sommaire

|   |           |
|---|-----------|
| Remerciements.....  | 8         |
| Résumé.....   | 9         |
| Abstract.....   | 10        |
| Glossaire.....  | 11        |
| <b>1 Introduction.....</b>  | <b>12</b> |
| 1.1 Epidémiologie .....   | 12        |
| 1.1.1 Prévalence et incidence .....   | 12        |
| 1.1.2 Evolution de l'incidence et de la prévalence de la goutte .....                       | 13        |
| 1.2 Physiopathologie.....   | 14        |
| 1.2.1 Hyperuricémie.....  | 14        |
| 1.2.2 Accès goutteux.....   | 15        |
| 1.2.3 Inflammation chronique et activation chondrocytaire.....                              | 17        |
| 1.3 Identification des facteurs de risque et comorbidités de la goutte.....                 | 18        |
| 1.3.1 Hyperuricémie.....  | 18        |
| 1.3.2 Facteurs génétiques.....  | 18        |
| 1.3.3 Facteurs diététiques.....   | 19        |
| 1.3.4 Consommation d'alcool .....   | 19        |
| 1.3.5 Diurétiques.....  | 19        |
| 1.3.6 Insuffisance rénale .....   | 20        |
| 1.3.7 Syndrome métabolique.....   | 20        |
| 1.4 Expression clinique de la goutte .....  | 21        |
| 1.4.1 Goutte aiguë .....  | 21        |
| 1.4.2 Goutte chronique.....   | 22        |
| 1.5 Traitements.....  | 23        |
| 1.5.1 Traitement de la crise de goutte.....   | 24        |
| 1.5.2 Prise en charge de l'hyperuricémie : quand et comment traiter ?.....                  | 31        |
| 1.6 Présentation du sujet et objectifs du travail.....                                      | 37        |
| <b>2 Matériel et méthodes .....</b>   | <b>38</b> |
| 2.1 Population d'étude et recueil des données.....  | 38        |
| 2.2 Evaluation des habitudes de prescription des médecins généralistes dans la goutte ..... | 38        |
| 2.3 Recherche bibliographique .....   | 39        |



|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| 2.4      | Analyse statistiques des données .....   | 39        |
| <b>3</b> | <b>Résultats.....</b>  | <b>40</b> |
| 3.1      | Caractéristiques de la population étudiée.....   | 40        |
| 3.2      | Caractéristiques épidémiologiques.....   | 41        |
| 3.3      | Prise en charge diagnostique en cas de goutte suspectée .....  | 44        |
| 3.4      | Prise en charge thérapeutique en cas de crise de goutte.....   | 47        |
| 3.5      | Analyse et comparaison de deux groupes de médecins :.....  | 52        |
| 3.5.1    | Médecins prescrivant ou non du fébuxostat en alternative à l'Allopurinol : .....   | 52        |
| 3.5.2    | Médecins prescrivant de la colchicine ou des AINS en première intention, en monothérapie en cas de crise de goutte : ..... | 53        |
| <b>4</b> | <b>Discussion.....</b>   | <b>55</b> |
| 4.1      | Epidémiologie .....  | 55        |
| 4.2      | Prise en charge diagnostique en cas de crise de goutte .....   | 56        |
| 4.2.1    | Éléments du diagnostic d'accès goutteux.....   | 56        |
| 4.2.2    | Prescription d'examens biologiques .....   | 57        |
| 4.2.3    | Prescription d'une imagerie .....  | 57        |
| 4.3      | Prescription en cas de crise de goutte .....   | 58        |
| 4.4      | Traitement de fond .....   | 59        |
| 4.4.1    | Indication d'un traitement hypouricémiant .....  | 59        |
| 4.4.2    | Allopurinol et alternatives à l'allopurinol .....  | 60        |
| 4.4.3    | Usage des hypouricémiants en pratique courante.....  | 61        |
| 4.5      | Education du patient goutteux .....  | 62        |
| 4.5.1    | Conseils hygiéno-diététiques .....   | 62        |
| 4.5.2    | Auto-médication en cas d'accès goutteux .....  | 64        |
| 4.6      | Biais et limites de l'étude .....  | 64        |
| <b>5</b> | <b>Conclusion.....</b>   | <b>66</b> |
|          | <b>Bibliographie.....</b>  | <b>68</b> |
|          | <b>Annexes.....</b>  | <b>74</b> |
|          | <b>Serment d'Hippocrate.....</b>   | <b>82</b> |

# Remerciements

Au Professeur Juvin, d'avoir bien voulu accepter de présider le jury de cette thèse avec beaucoup de sympathie et d'encouragement.

Aux Professeurs Fontaine et Gaudin, d'avoir bien voulu accepter de participer au jury de cette thèse et de juger mon travail avec également beaucoup de sympathie.

Au Docteur Monteiro de m'avoir proposé de diriger mon travail, de m'avoir guidé dans son élaboration, à travers tous ces rendez-vous et échanges par mail. Irène, merci pour tout le temps que tu m'as consacré, ton implication et ton soutien sans faille.

Au Docteur Jund pour m'avoir aidé dans l'élaboration du questionnaire et l'exploitation statistique des données.

Aux Médecins Généralistes du bassin annecien, pour leurs retours très instructifs vis-à-vis de l'enquête, et le temps consacré à répondre au questionnaire.

A tous ceux qui, de près ou de loin, ont participé à l'élaboration de ce travail.

A tous mes chefs et collègues de travail, anciens ou présents, qui par leurs connaissances et leur sympathie, m'auront fait progresser et aimer ma profession.

A mes amis, qui se reconnaîtront, pour votre affection et votre soutien.

A ma famille et ma belle-famille, de m'avoir soutenu et supporté pendant ces longues années d'études. Papa et Maman, vous m'avez donné bien plus que ce que peut attendre un enfant de ses parents ; je ne vous remercierai jamais assez. Patricia, tu m'as accueilli comme l'un de tes propres enfants ; merci pour tout. Irène, Jean-Philippe, Anna et Adrien, Pierre, Emmanuelle, Maxime et Apolline, Adeline et Nicolas: merci pour votre soutien et votre affection.

A Nathalie, pour ton amour et ton soutien au quotidien, merci.

# Résumé

**Introduction :** La goutte est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent chez l'homme. Sa prévalence et son incidence augmentent constamment depuis quarante ans. Sa prise en charge médicale est difficile chez des personnes âgées et/ou présentant une ou plusieurs comorbidités. Le but de cette étude était d'évaluer les habitudes de prescription des médecins généralistes en cas de goutte dans le bassin annecien, et les comparer aux dernières recommandations internationales publiées, et d'obtenir une évaluation épidémiologique subjective des médecins concernant la goutte.

**Méthodologie :** Une étude descriptive prospective a été réalisée, avec envoi d'un questionnaire original aux médecins généralistes les interrogeant sur leurs habitudes de prescription en cas de goutte.

**Résultats :** En cas d'accès goutteux, 84.1% des médecins interrogés prescrivaient une monothérapie, parmi eux 73% prescrivaient de la colchicine et 27% des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Concernant le traitement hypouricémiant en cas de goutte chronique, 40.9% des médecins proposaient une alternative à l'allopurinol. 43.2% des médecins estimaient qu'entre 50 et 75% des patients atteints de goutte présentaient une ou plusieurs comorbidités.

**Conclusion :** Malgré l'édition récente de recommandations en cas de goutte, les médecins interrogés semblaient avoir conservé leurs habitudes antérieures pour sa prise en charge médicamenteuse. Cependant, la prise en charge diagnostique et non médicamenteuse est correctement effectuée. Une mise en avant par les autorités de santé de cette maladie potentiellement invalidante, ainsi qu'un effort de promotion de la prévention primaire et secondaire sont souhaitables.

**Mots clés :** Goutte, crise de goutte, hyperuricémie, traitement, comorbidités, éducation, recommandations internationales.

## **DESCRIPTIVE STUDY OF GOUT MANAGEMENT IN ANNECY'S REGION GENERAL PRACTICE**

### **Abstract**

**Background:** Gout is the most common inflammatory joint disease in men. Both prevalence and incidence are increasing these last forty years, due to a change in people's supply and population's aging. Its management is difficult, particularly with old persons and/or having one or several comorbidities. The study's aim was to evaluate General Practitioners instruction habits when gout occurred in Annecy's region, and compare them to the last international guidelines published (American College of Rheumatology in 2012 and European League Against Rheumatism in 2006), as well as to obtain an epidemiologic evaluation concerning gout.

**Methods:** A prospective, descriptive study was achieved, by sending an original questionnaire to the physicians, questioning them about their instruction habits in case of gout, and gout epidemiology.

**Results:** 84.1% of physicians prescribed a monotherapy in case of acute gout, among them 73% prescribed colchicine and 23% non-steroidal anti-inflammatories. Concerning urate-lowering treatments (ULT) in case of chronic gout, 40.9% of physicians proposed an alternative to allopurinol, historical ULT. 43.2% of asked physicians estimate that between 50 and 75% of their gouty patients had one or several comorbidities.

**Conclusion:** Despite recent publication of guidelines about gout, asked physicians seemed to have kept their past habits concerning drug treatments. However, diagnosis and non-drug treatment were well managed by them. Due to a difficult management (frequently bound comorbidities) and increasing prevalence, this potentially invalidating pathology should be highlighted by health authorities, as well as promoting both primary and secondary care.

**Key words:** Gout, acute gout, hyperuricemia, treatment, comorbidities, education, international guidelines.

# Glossaire

G-B: United Kingdom  
NHANES : National Health And Nutrition Survey  
USA: United States of America  
NHIS: National Health Interviews Survey  
CPRD: Clinical Practice Research Datalink  
EULAR: European League Against Rheumatism  
UMS: Urate de Monosodium  
PNN: Polynucléaire Neutrophile  
CD: Cluster de Différenciation  
Il: Interleukine 1 beta, 1, 6  
NLR : NOD-Like Receptor  
NALP3 : NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3  
TNF: Tumor Necrosis Factor alpha  
TGF: Tumor Growth Factor beta  
MMP: Matrix Metalloproteinase  
IC: Intervalle de Confiance  
URAT: Human Urat Transporter  
GLUT: Glucose Transporter  
NPT: Sodium(Na) and Phosphore(P) Transporter  
HPFS: Health Professional Follow-up Study  
RR: Relative Risk (Risque Relatif)  
GPRD: General Practice Research Data  
OR: Odds-Ratio  
ACR: American College of Rheumatology  
ULT: Urate Lowering Treatment (traitement hypouricémiant)  
EVA: Evaluation Visuelle Analogique  
AINS: Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien  
FDA: Food and Drug Association  
UGD : Ulcère Gastro-Intestinal  
BSR: British Society of Rheumatology  
PRE-SURGE: Preventative Study Against Urate-Lowering Drug-Induced Gout Exacerbations  
NFS: Numération Formule Sanguine  
SGOT: Sérum GlutamoOxaloacétate Transférase  
DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms  
AVK: Anti-Vitamine K  
ClCr: Clairance rénale de la Créatinine  
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
G6PD : Glucose-6-Phosphate Déhydrogénase  
CHANGE : Centre Hospitalier d'Annecy-Genevois  
FMC : Formation Médicale Continue  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HTA : Hypertension Artérielle  
MG : Médecin Généraliste  
CRP : C-Ractive Protein  
EAL : Exploration d'une Anomalie Lipidique  
Gamma-GT : Gamma Glutamyl-Transférase  
PAL : Phosphatase Alcaline Leucocytaire  
RHD : Règles Hygiéno-Diététiques  
CARMF : Caisse Autonome de Retraite des Médecins de France  
BMI : Body Mass Index

# 1 INTRODUCTION

---

La goutte est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent à l'échelle mondiale. Elle est liée à des dépôts d'acide urique dans les tissus. Elle est la conséquence d'une hyperuricémie prolongée, même si l'hyperuricémie ne s'accompagne que rarement de goutte.

## 1.1 EPIDEMIOLOGIE

### 1.1.1 Prévalence et incidence

En France, il n'existe pas de donnée épidémiologique à grande échelle concernant la pathologie goutteuse.

Une des plus importantes études épidémiologiques est l'étude d'Annemans et associés datant de 2005 (1), réalisée en Allemagne et en Grande Bretagne.

Cette étude rétrospective reprenant les données de 5 ans, chez 2.5 millions de patients en Grande Bretagne et 2.4 millions en Allemagne, a montré une prévalence de la goutte de 1.4%. Plus de 80% des patients atteints de goutte étaient de sexe masculin. L'âge moyen était de 66 ans en G-B et 63 ans en Allemagne.

En Grande Bretagne, la principale comorbidité était l'obésité (27.7%), alors qu'en Allemagne il s'agissait du diabète (25.9%).

Cette étude présente une puissance statistique très intéressante. Elle reste cependant rétrospective, se basant sur les données de cabinets de médecine générale. La prévalence entre les 2 pays est équivalente, ce qui traduit d'une bonne fiabilité quant aux résultats obtenus.

Des données plus récentes (2007-2008) du United States National Health and Nutrition Survey (NHANES) montrent une prévalence de 5.9% des hommes et 2% des femmes atteints de goutte aux Etats-Unis (2).

### **1.1.2 Evolution de l'incidence et de la prévalence de la goutte**

De nombreuses études sur des données collectées en Nouvelle-Zélande, aux USA, en Grande Bretagne tendent à prouver que l'incidence et la prévalence de la goutte est en augmentation.

- Concernant la prévalence de la goutte :

Toutes les études montrent une augmentation très significative de la prévalence de la goutte dans les dernières décennies :

- En Nouvelle-Zélande, la prévalence a quasiment décuplé en 30 ans, en passant de 3/1000 en 1958 à 29/1000 en 1992 dans la population d'origine européenne, et a presque doublé dans la population Maori en passant de 27/1000 à 64/1000. (études randomisées (3–5)).
- Aux USA, l'étude de Wallace et associés (6) montre une prévalence presque doublée en 10 ans avec 2.9/1000 en 1990 et 5.2/1000 en 1999. L'étude de Lawrence et associés (7) basée sur le National Health Interviews Surveys (NHIS) montre une prévalence presque doublée également en 20 ans avec 4.8/1000 en 1969 et 8.4/1000 en 1992, avec un pic de prévalence de 9.9/1000 de 1983 à 85.
- En Grande Bretagne, la prévalence a été multipliée par 7 avec une prévalence de 2.3/1000 en 1975 (8) et 14/1000 en 2005 (1). Une dernière étude publiée en Janvier 2015 basée sur le Clinical Practice Research Datalink (CPRD) a estimé la prévalence de la goutte en Grande-Bretagne en 1997 puis en 2012 : elle est passée de 1.52% en 1997 à 2.49% en 2012, soit une augmentation significative de 63.9% (9).

- Concernant l'incidence de la goutte :

Différentes études montrent une augmentation de l'incidence de la goutte depuis les années 50 jusqu'à 90, et une relative stabilisation depuis les années 90/2000. Elles soulignent aussi le sex-ratio penchant nettement du côté des hommes, et la survenue de goutte chez le patient âgé en grande majorité.

On note selon l'étude de Arromde et associés (10), basée sur le Rochester Epidemiology Project comparant l'incidence de la goutte entre 77/78 et 95/96 dans la ville de Rochester, Minnesota, que celle-ci progresse de 45/100000 par année à 62.3/100000 par année. Le sex-ratio global entre les 2 périodes est resté stable à 3.3 :1. L'incidence de la goutte primitive a augmenté de plus de 2 fois entre les 2 périodes, de manière statistiquement significative ( $p=0.002$ ).

L'étude de Kuo et associés (9) analysant les données du CPRD au Royaume-Uni, a mis en évidence une incidence de survenue de la goutte de 1.36/1000 par an en 1997 et de 1.77/1000 par an en 2012, soit une augmentation de 29.6%. Le sex-ratio global a diminué de 3.4 :1 à 3.0 :1, traduisant une augmentation de l'incidence plus prononcée chez les femmes.

Par contre, l'étude menée par Elliot et associés, basée sur des données du Royal College of General Practice entre 1994 et 2007, montre une stabilité de l'incidence de la goutte dans cette période (11).

## 1.2 PHYSIOPATHOLOGIE

### 1.2.1 Hyperuricémie

L'hyperuricémie est définie par la concentration sérique d'acide urique au-dessus de laquelle existe un risque de goutte : elle est de 360  $\mu\text{mol/l}$  chez l'homme et chez la femme (recommandations de l'European League Against Rheumatism [EULAR] (12) ). Le risque de goutte augmente avec l'uricémie et surtout la durée de l'hyperuricémie.

L'acide urique est le produit final du métabolisme des purines chez l'Homme qui a perdu au cours de l'évolution l'uricase permettant de l'oxyder en allantoiné (13).

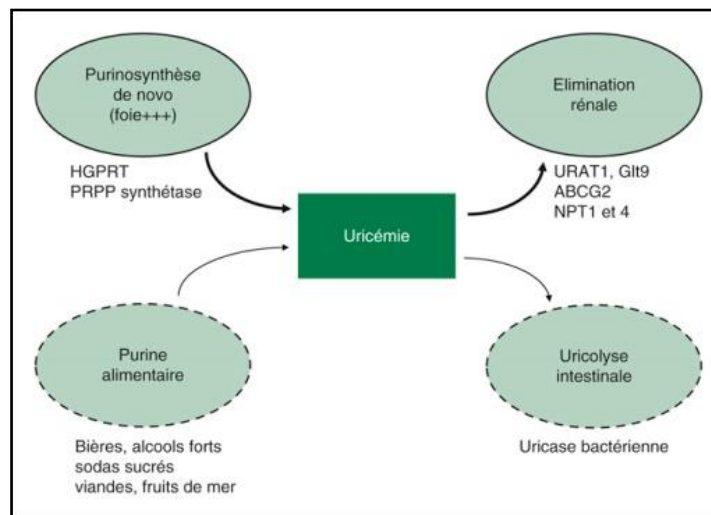
Il y a 3 mécanismes d'entrée de l'acide urique : catabolisme des acides nucléiques alimentaires, catabolisme des acides nucléiques cellulaires et purinosynthèse de novo.

Ces mécanismes constituent un pool miscible de 1000 mg dont 650 mg échangeables.

L'élimination est effectuée aux deux tiers par voie rénale, et le tiers restant par voie digestive.

Dans la goutte primitive, on observe plusieurs modifications (*figure1*) :

- le pool miscible est augmenté,
- la purinosynthèse de novo est accélérée,
- l'élimination urinaire est diminuée.



**Figure 1.** Régulation de l'uricémie (source : Revue du rhumatisme 78, 2011, H.K. Ea (13) )



### 1.2.2 Accès goutteux

Les polynucléaires neutrophiles et les monocytes/macrophages sont les acteurs cellulaires principaux de la réaction inflammatoire aiguë microcristalline.

- Déclenchement de l'accès aigu :

La réaction inflammatoire articulaire est déclenchée par la présence de microcristaux d'urate de sodium (UMS) dans la cavité articulaire (14). Les cristaux infiltrent la synoviale. Ils sont libérés dans la cavité synoviale.

Elle se compose en plusieurs phases (15) (16) (*cf. Figure 2*) :

- 1) Irruption intra-articulaire des cristaux depuis les dépôts cartilagineux ou synoviaux,
- 2) Activation des cellules de la membrane synoviale et production de cytokines pro-inflammatoires et de chémokines,
- 3) Stimulation des cellules endothéliales capillaires et des mastocytes,
- 4) Recrutement synovial de monocytes sanguins et articulaire de PNN,
- 5) Amplification de la réaction,
- 6) Résolution spontanée (17).

Les microcristaux peuvent activer les cellules selon deux mécanismes :

- 1) Phagocytose des cristaux d'UMS par les macrophages puis les PNN qui induit une libération d'enzymes lysosomiales et une activation des cytokines pro-inflammatoires.
- 2) Interaction directe entre cellules et cristaux nus, non recouverts de protéines (liaison électrostatique ou liaison directe avec un récepteur membranaire) ou revêtus de protéines (protéine adsorbée à la surface des cristaux, comme CD14, qui ensuite activent de nombreuses voies de signalisation : protéines G, tyrosines kinases Src, etc...) (18).

- Inflammasome :

L'Il-1 $\beta$  et l'inflammasome ont un rôle prépondérant dans l'accès goutteux (19) (20).

La production et l'activation de l'Il-1 $\beta$  se font en trois étapes :

- 1) Production d'un précurseur pro-Il-1 $\beta$ , via Nf-kB,
- 2) Maturation du précurseur en Il-1 $\beta$  grâce à la caspase-1, dont l'activation se fait par la famille des récepteurs NOD-like (NLRs),
- 3) Ces NLRs dont NALP3 forment un complexe appelé inflammasome qui va activer la caspase-1. Les cristaux d'UMS induisent la production d'Il-1 $\beta$  via l'activation de la caspase-1 par NALP3 (20).



### **1.2.3 Inflammation chronique et activation chondrocytaire**

Une arthropathie goutteuse avec des tophi intra- et péri-articulaires se développent après des années d'hyperuricémie non traitée. Les tophi sont entourés d'une réaction granulomateuse, induisant une synovite chronique, provoquant la destruction de l'os et du cartilage.

La présence de monocytes à différents stades d'évolution a été identifiée : monocytes récemment migrés autour des vaisseaux, macrophages résidents organisés en granulomes. Ils expriment le TNF- $\alpha$  et des métalloprotéases (MMP-2 et MMP-9) (21).

Dalbeth et al. ont décrit des macrophages CD68+ exprimant Il-1 et TGF-1 dans la première couronne cellulaire entourant le tophus (22). Cela suggère que le tophus contribue activement à un cycle d'inflammation chronique, dépassé par ses tentatives de résolution des accès et de réparation tissulaire.

Les chercheurs ont également imaginé que des voies physiopathologiques supplémentaires sont activées : activation de l'ostéoclastogénèse (destruction osseuse) (22), inhibition de l'activité des ostéoblastes (23) (24), lien entre une inflammation chronique proportionnelle à la masse tophacée et développement de l'athérosclérose.

## 1.3 IDENTIFICATION DES FACTEURS DE RISQUE ET COMORBIDITES DE LA GOUTTE

### 1.3.1 Hyperuricémie

L'hyperuricémie est identifiée comme le facteur de risque le plus important dans la survenue d'une goutte.

Ainsi, une étude taiwanaise (25), basée sur une population de 3185 adultes de plus de 30 ans, montrait un Odds-Ratio de 3.65 (IC 2.72-5.09) entre les patients avec ou sans hyperuricémie (uricémie > ou = à 7 mg/dl). Cette étude a également montré une relation dose-dépendante entre le taux d'uricémie et l'incidence de survenue de la goutte.

Le Normative Aging Study (26) ayant suivi 2046 patients âgés de 21 à 81 ans sur 15 ans et le Framingham Heart Study (27) ont également montré une incidence augmentant exponentiellement en fonction du taux d'uricémie.

Dans l'étude d'Annemans et associés, s'agissant de l'Allemagne et de la Grande-Bretagne, concernant le taux d'acide urique, la fréquence des accès de goutte était positivement liée à l'uricémie. Ainsi, en Grande-Bretagne, un taux compris entre 6 et 7 mg/dl exposait à un risque 1.33 plus élevé de faire un accès de goutte qu'avec un taux inférieur à 6 mg/dl. Avec un taux supérieur à 9 mg/dl, le risque passe à plus de 2 (1).

### 1.3.2 Facteurs génétiques

Une susceptibilité génétique de la goutte primitive est souvent retrouvée.

Des études de vrais jumeaux montrent une haute hérédité de la clairance rénale de l'acide urique (60%) et du ratio acide urique/créatinine (87%) (28,29).

Le gène SLC22A12 codant la protéine URAT1 (human urate transporter 1), qui agit de concert avec d'autres transporteurs, importante dans le contrôle de la réabsorption de l'acide urique dans le tubule rénal proximal. Un polymorphisme de ce gène a été associé avec une relative sous-excrétion de l'acide urique et une hyperuricémie chez des Allemands caucasiens (30).

Concernant le gène SLC2A9 codant la protéine GLUT9 qui est un transporteur de glucose et de fructose, mais aussi de l'acide urique dans le tubule rénal proximal, l'association entre un polymorphisme de SLC2A9 et une hyperuricémie ou goutte a été confirmée dans une étude comparant les génomes entiers sur 3 cohortes (31). L'étude a également identifié 2 gènes associés ABCG2 (transporteur par efflux de l'acide urique au niveau des cellules du tubule collecteur) et SLC17A3 (codant NPT4, un co-transporteur Na/P du tubule proximal). La

découverte de ces gènes et l'influence de leur polymorphisme sur le taux d'acide urique pourrait permettre d'établir un score de probabilité de survenue de la goutte.

La recherche sur la susceptibilité génétique dans la goutte est intéressante, mais elle reste difficile à dissocier chez la personne âgée, du fait de la présence de nombreuses comorbidités (diététique, iatrogénie, vieillissement rénal), et les études sur la génétique de l'hyperuricémie doivent être clairement ciblées chez des sujets jeunes, sans comorbidité.

### **1.3.3 Facteurs diététiques**

Une étude de grande envergure (Health Professional Follow up Study (HPFS)) (32) qui a suivi 51529 hommes professionnels de santé sur 12 ans, a confirmé le lien entre l'alimentation et la survenue d'une goutte. Le profil diététique des sujets a été relevé grâce à un questionnaire sur la consommation alimentaire remis en début d'étude, avec un suivi à 4 et 8 ans. Une consommation élevée de viande et de fruits de mer expose à un risque relatif plus élevé de goutte (respectivement 1.41 [1.07-1.86 IC 95%] et 1.51 [1.17-1.95 IC 95%]).

A l'inverse, une consommation élevée de produits laitiers, et de café (plus de 6 tasses par jour) se révèlent protecteurs quant à la survenue d'une goutte (respectivement 0.56 [0.42-0.74 IC 95%] et 0.41 [0.19-0.88 IC 95%]) (33).

### **1.3.4 Consommation d'alcool**

Le HPFS a montré une forte association entre la consommation excessive d'alcool (>50g/j) et la goutte : RR de 2.53 [1.73-3.70 IC 95%], comparée à l'absence de consommation (32).

Le risque est toutefois différent pour les types d'alcool : la consommation de bière a le RR le plus élevé de développer une goutte (2.51 [1.77-3.55]), alors que la consommation de vin n'est pas statistiquement liée à un risque plus élevé (RR= 1.05, 0.64-1.72 IC 95%) de goutte (33).

### **1.3.5 Diurétiques**

L'usage de diurétiques a été démontré comme un facteur de risque chez l'homme dans le HPFS (32) (RR 1.77 [1.42-2.20 IC 95%] et la Framingham Heart Study (27) dans les 2 sexes (RR des hommes 3.41 [2.38-4.89 IC 95%] ; RR des femmes 2.39 [1.53-3.74 IC 95%]). Ce lien a été retrouvé dans le UK-GPRD (34) (OR=1.72 [1.67-1.76 IC 95%]).

### **1.3.6 Insuffisance rénale**

C'est un facteur de risque important de survenue de goutte. Elle est associée à la goutte à la fois dans le HPFS (33) (RR=3.61 [1.60-8.14 IC 95%]) et le UK-GPRD (34) (OR=4.95 [4.28-5.72 IC 95%]).

### **1.3.7 Syndrome métabolique**

Une forte association est constatée entre le syndrome métabolique et la goutte : une étude utilisant les données du Third National Health and Nutrition Examination Survey, conduite entre 1988 et 1994, a comparé la prévalence du syndrome métabolique (défini en utilisant les critères du National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) chez des sujets atteints de goutte avec des sujets contrôle sans goutte. Parmi les sujets atteints de goutte 62.8% avaient un syndrome métabolique, contre 25.4% chez les sujets sans goutte (OR=3.05 2.01-4.61 IC 95%) (34).

## 1.4 EXPRESSION CLINIQUE DE LA GOUTTE

La goutte est classiquement décrite en 3 étapes : hyperuricémie asymptomatique, goutte aiguë et goutte chronique ou tophacée.

### 1.4.1 Goutte aiguë



Accès de goutte métatarsophalangienne (source : <http://www.webmd.com/arthritis/ss/slideshow-gout> consultée le 15/05/2015)

Elle survient généralement après un facteur déclenchant (excès alimentaire ou alcoolique, traumatisme, prise médicamenteuse...). Elle peut être précédée de prodromes (sensation de malaise, irritabilité, paresthésies à type de picotements locaux).

La crise goutteuse se caractérise par une apparition souvent nocturne, rapide (6 à 12h) :

- De douleurs intenses, violentes généralement mono-articulaire (85%)
- De stigmates inflammatoires de l'articulation touchée avec une tuméfaction douloureuse intense, associée à une chaleur locale et un érythème marqué.
- De signes inflammatoires généraux comme de la fièvre jusqu'à 39°C (12)

La première poussée touche classiquement la première articulation métatarso-phalangienne. Généralement, la première crise affecte le membre inférieur (85 à 90% des cas) (35).

L'évolution est spontanément favorable en 5 à 10 jours. La bonne réponse après 48h de traitement est un élément diagnostique supplémentaire.

Chez le sujet âgé, la goutte atteint volontiers les articulations inter-phalangiennes distales des doigts déjà atteintes par l'arthrose. Elle est également plus souvent poly-articulaire.

60% des patients souffriront d'une nouvelle crise dans l'année suivant la première crise. Les récurrences de crises goutteuses peuvent être oligo voire poly-articulaires, avec une topographie s'étendant volontiers aux membres supérieurs, notamment les mains et poignets. Ces poussées peuvent être extra-articulaires et se présenter sous la forme de bursites olécraniennes ou pré-patellaires, de tendinites, ou encore de ténosynovites.

Les accès goutteux ont tendance à devenir moins francs mais de plus en plus prolongés, avec des intervalles libres de plus en plus courts.

Les recommandations concernant la goutte proposées par l'EULAR en 2006 peuvent nous aider à en faire le diagnostic (12) :

| Propositions de recommandations du diagnostic de la goutte  |
|---|
| ● La crise de goutte se caractérise par une douleur importante, un gonflement, une douleur à la palpation qui atteint son maximum en 6-12 heures, avec un érythème évocateur quoique non spécifique.            |
| ● En cas de présentation typique, un diagnostic clinique seul est possible mais pas formel en l'absence de confirmation des cristaux.   |
| ● La démonstration de cristaux d'urate dans le liquide ou un tophus permet un diagnostic certain.   |
| ● Une recherche de microcristaux est recommandée sur tout liquide articulaire d'arthrite indifférenciée.  |
| ● L'identification de cristaux dans une articulation asymptomatique peut permettre un diagnostic en période intercritique.  |
| ● Goutte et arthrite septique peuvent coexister, ce qui justifie un examen direct, et une culture sur une infection est évoquée, même en présence de microcristaux.   |
| ● L'uricémie ne confirme ou n'exclut pas une crise de goutte, certains patients hyperuricémiques n'ayant jamais de crise de goutte, et certains patients ayant une uricémie normale durant une crise de goutte. |
| ● L'uraturie doit être évaluée chez certains patients, notamment en cas d'histoire familiale, de début précoce, de calcul rénal.  |
| ● Même si la radiographie est utile au diagnostic différentiel et peut montrer des aspects typiques de goutte chronique, elle n'est pas utile pour confirmer le diagnostic de goutte aiguë ou récente.          |
| ● Les facteurs de risque de goutte et les comorbidités associées doivent être évalués, y compris le syndrome métabolique (obésité, hyperglycémie, hyperlipémie et HTA).   |

**Figure 3.** *Recommandations EULAR concernant le diagnostic de goutte.*

### 1.4.2 Goutte chronique

Elle s'installe après une dizaine d'années d'évolution, et se caractérise d'une part par une atteinte poly-articulaire chronique et d'autre part par l'apparition de tophus. En l'absence de traitement, la goutte tophacée s'installe dans les 5 ans après le début de la maladie chez 30% des patients (35).



L'atteinte poly-articulaire se manifeste par des synovites aiguës persistantes, symétriques ou non, épargnant classiquement hanches et épaules. A cette phase de la maladie se développe l'arthropathie goutteuse. L'ensemble des articulations et exceptionnellement le rachis peuvent être atteints (36).

L'apparition de tophus est caractéristique de la goutte chronique. Ce sont des dépôts de couleur blanche, organisés en nodules indolores. Ils sont de taille variable et se localisent préférentiellement au pavillon de l'oreille, en péri-articulaire notamment aux mains, aux bourses séreuses rétro-olécraniennes ou pré-patellaires et à des structures tendineuses (tendon d'Achille en premier lieu). Des tophi peuvent être trouvés en sous-cutané dans des localisations extra-articulaires des jambes et avant-bras et dans une moindre mesure les fesses, cuisses et la paroi abdominale. Ces localisations traduisent une maladie très évoluée et non traitée.

## 1.5 TRAITEMENTS

Les traitements les plus courants dans la goutte sont connus de longue date, mais ils deviennent problématiques, voire contre-indiqués dans certains cas, ce qui rend la prise en charge de cette pathologie compliquée en particulier chez la personne âgée poly-pathologique. Dans les cas où le traitement usuel est impossible, le médecin dispose depuis peu d'autres options thérapeutiques, dont certaines sont encore en cours d'essai.

Dans ce chapitre, nous allons d'abord aborder le traitement de la crise aiguë de la goutte, puis les traitements visant à baisser le taux d'uricémie en se basant sur les recommandations de l'American College of Rheumatology (ACR) éditées en 2012 et les données récentes de la recherche clinique (37,38).

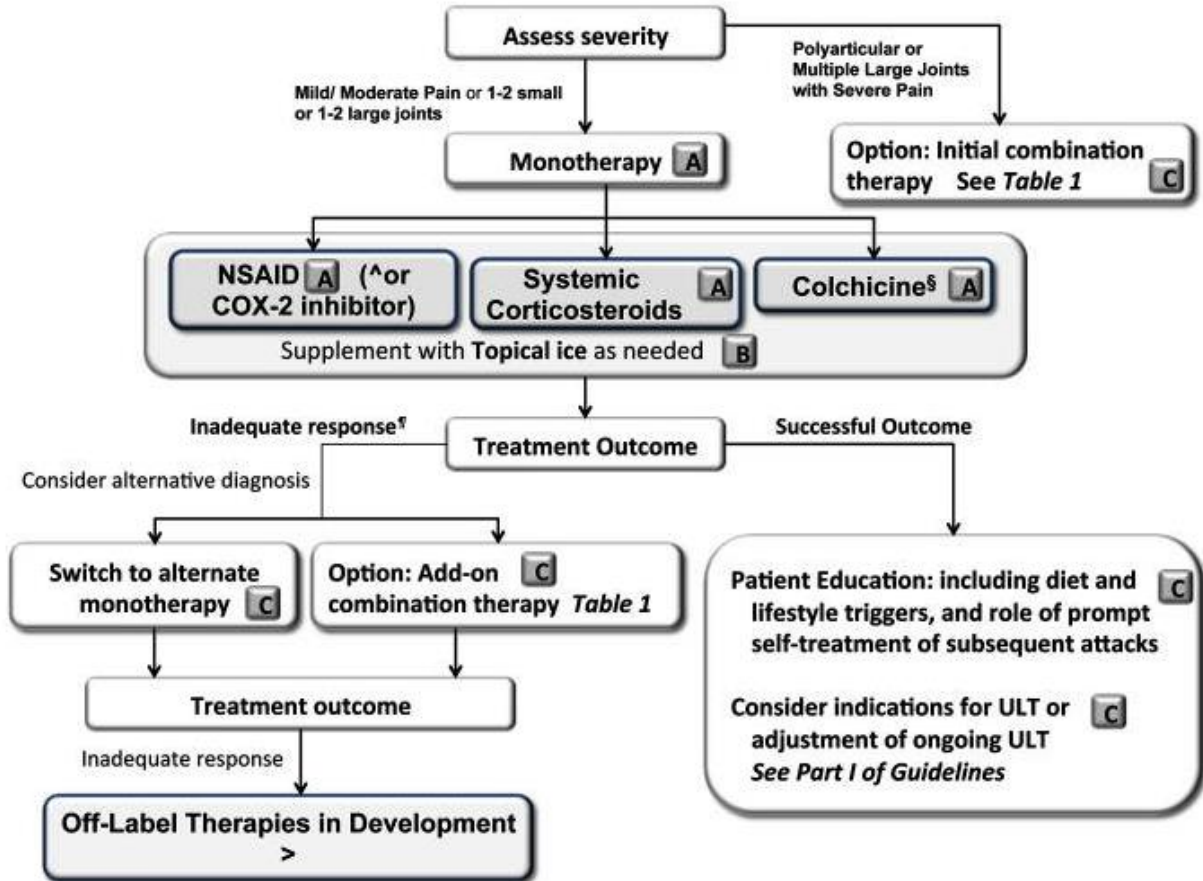
### 1.5.1 Traitement de la crise de goutte

- Les bases du traitement :

#### Management of an Acute Gout Attack

**General Principles:**

- Acute gouty arthritis attacks should be treated with pharmacologic therapy **C** #
- To provide optimal care, pharmacologic treatment should be initiated within 24 hours of acute gout attack onset **C**
- Ongoing pharmacologic ULT should not be interrupted during an acute gout attack **C**



**# Evidence Grades for Recommendations:**

**Level A:** Supported by multiple (ie, more than one) randomized clinical trials or meta-analyses

**Level B:** Derived from a single randomized trial, or nonrandomized studies.

**Level C:** Consensus opinion of experts, case studies, or standard-of-care.

**Figure 4.** Traitement de la crise de goutte selon les recommandations de l'ACR (37)

Le but principal du traitement de la crise de goutte est l'antalgie qui doit être obtenue rapidement. Selon les recommandations de l'ACR (figure 2), la prise en charge se base sur :

- Un traitement médicamenteux,
- Instauré dans les 24h du début de la survenue de la crise,
- La poursuite du traitement hypouricémiant pendant la crise,
- L'éducation du patient goutteux, afin qu'il puisse débiter le traitement avant de consulter un médecin.

Le traitement médicamenteux est choisi en fonction de l'intensité de la douleur (de légère/modérée  $EVA \leq 6$  à sévère  $EVA > 6$ ) et du nombre d'articulations touchées (1 ou 2 grosses articulations ou quelques petites, et  $\geq 4$  articulations).

Dans le cas des crises légères à modérées, l'ACR recommande trois options thérapeutiques :

- Les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS),
- Les corticoïdes systémiques,
- La colchicine orale.

En cas de crise sévère, une association médicamenteuse est préférable, au choix entre :

- Colchicine et AINS,
- Corticoïdes oraux et colchicine,
- Corticoïdes intra-articulaires et l'un des traitements cités ci-dessus.

Aucune classification entre les médicaments n'a été proposée, laissant le choix du traitement initial au médecin en fonction de ses propres habitudes et de celles du patient, de l'efficacité de tel ou tel traitement lors de précédentes crises, et des comorbidités du patient.

Les recommandations de l'EULAR (24) nous donnent les mêmes orientations thérapeutiques mais proposent en première intention du traitement de la crise de goutte la colchicine et/ou les AINS (figure 3):

| Propositions de recommandations du traitement de la goutte  |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>● Le traitement optimal est non pharmacologique et doit être adapté selon les facteurs de risque spécifique, le caractère clinique (aiguë, inter-critique, tophacée chronique) et les facteurs de risque généraux.</li><li>● L'éducation des patients et les conseils d'hygiène de vie sur la perte de poids en cas d'obésité, le régime, la diminution de la consommation d'alcool (notamment de bière), sont au centre de la prise en charge.</li><li>● Les comorbidités et les facteurs de risque tels que l'hyperlipémie, l'HTA, l'hyperglycémie, l'obésité et le tabagisme font partie de la prise en charge.</li><li>● La colchicine orale et/ou les AINS sont les traitements de première ligne de la crise de goutte: en l'absence de contre-indications, les AINS conviennent et sont bien adaptés.</li><li>● Les fortes doses de colchicine ont des effets secondaires, et de petites doses (par ex. 0,5 mg trois fois par jour) peuvent être suffisantes pour beaucoup de patient en cas de crise de goutte.</li><li>● Les infiltrations intra-articulaires de corticoïdes sont efficaces et bien tolérées dans la crise de goutte.</li><li>● La baisse de l'uricémie est indiquée chez les patients ayant des crises de goutte, une arthropathie, des tophus, ou des atteintes radiographiques.</li><li>● Le but du traitement hypo-uricémiant est de dissoudre les cristaux et d'empêcher leur formation.</li><li>● L'allopurinol est approprié pour diminuer au long cours l'uricémie (débuté à 100 mg, il est augmenté progressivement toutes les 2 à 4 semaines, en ajustant chez l'insuffisant rénal).</li><li>● Les uricosuriques sont utilisés comme alternative à l'allopurinol.</li><li>● La prophylaxie des crises durant le premier mois de traitement hypo-uricémiant repose sur la colchicine (0,5-1 mg) ou un AINS (avec gastro-protection si nécessaire).</li><li>● Quand la goutte est associée à un traitement par diurétique, son arrêt est préférable si c'est possible. Pour l'HTA et l'hyperlipémie, on doit envisager losartan et fénofibrate respectivement (les deux ont un faible effet uricosurique).</li></ul> |

**Figure 5.** *Recommandations EULAR concernant le traitement de l'accès de goutte (Zhang et Al. 2006(12))*

- Traitements médicamenteux : Quelles molécules ? A quelle dose ? Quelle durée ?

- **AINS :**

L'ACR a répondu de la même manière que la Food and Drug Association (FDA) ou l'European Medical Agency et a recommandé les AINS à pleine dose lors d'une crise de goutte. Les AINS, molécules inhibant les prostaglandines 2 et les cyclo-oxygénases, doivent être utilisés avec prudence en cas d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque, coronarienne, hépatique ou rénale, et chez le sujet âgé (39) (40). Par ailleurs, il faut respecter les contre-indications : ulcère gastroduodéal (UGD) évolutif, insuffisance rénale ou hépatique sévère, associations médicamenteuses comme les anticoagulants, le lithium, la digoxine et les diurétiques (Source : Vidal). Pour éviter les effets indésirables gastro-intestinaux les plus fréquents (UGD, hémorragie digestive), la prescription concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons est conseillée selon les recommandations (41).

Les molécules validées dans le traitement de la goutte par la FDA sont le naproxène, l'indométhacine et le sulindac. Les autres AINS à dose anti-inflammatoire et antalgique peuvent également être efficaces. Ils sont initiés et poursuivis à pleine dose jusqu'à la guérison complète de la crise.

Concernant les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2, en cas d'intolérance aux AINS classiques et/ou de contre-indication digestive, des essais randomisés montrent l'efficacité de l'etoricoxib (42) et du lumiracoxib (43). Le lumiracoxib n'est pas commercialisé en raison d'une forte hépatotoxicité. Une étude comparative celecoxib versus indométhacine (44) a prouvé une efficacité du celecoxib à des doses élevées (800 mg en 1 prise le 1<sup>er</sup> jour, puis 400 mg le même jour et 400 mg 2 fois par jour pendant 7 jours). Le celecoxib est recommandé par l'ACR en 2<sup>e</sup> intention en cas d'intolérance ou de contre-indication aux AINS habituels (38).

- **Colchicine :**

La colchicine, alcaloïde tricyclique extrait du colchique d'automne (*Colchicum autumnale*), est utilisée depuis plus de 2000 ans dans le traitement de la crise de goutte (45). Son principal mécanisme d'action repose sur l'inhibition de la polymérisation des microtubules du cytosquelette par la liaison avec la tubuline  $\beta$ , empêchant le fonctionnement des PNN et l'inhibition de la production et de l'activité de l'IL 1 $\beta$  (46) (47). En France, la colchicine reste le traitement de référence de la crise de goutte et est utilisé comme test thérapeutique. La prescription de colchicine est recommandée par l'EULAR en première intention comme les AINS, mais seulement dans les 36 premières heures suivant le début de la crise (24).

L'ACR recommande une dose de charge de 1.2 mg (ou 1 mg si des comprimés de 0.5 mg seulement sont disponibles), puis 0.6 mg (ou 0.5 mg) une heure plus tard, et 0.6 mg 12h plus tard, une à deux fois par jour (ou 0.5 mg deux à trois fois par jour) jusqu'à la résolution de la crise (38).

Du fait de sa toxicité digestive, la tendance actuelle est la réduction des doses. La société britannique de rhumatologie (BSR) et l'EULAR recommandent de faibles doses : 0,5 mg trois fois par jour (41) (24).

En cas d'insuffisance rénale légère (clairance entre 50 et 80 ml/min) ou modérée (cl entre 30 et 50 ml/min), aucun ajustement de dose n'est nécessaire, par contre une surveillance rapprochée est nécessaire afin d'éviter d'éventuels effets secondaires. En cas d'insuffisance rénale sévère (cl < 30 ml/min), le traitement ne doit pas être répété plus d'une fois toutes les 2 semaines sans nécessité d'ajuster les doses. Chez des patients nécessitant un traitement fréquent, il est préférable de choisir une autre option thérapeutique (recommandations de la FDA).

▪ **Corticoïdes systémiques et intra-articulaires :**

Les corticoïdes, anti-inflammatoires dérivés des glucocorticoïdes de synthèse, sont le choix naturel en cas de contre-indication des AINS et de la colchicine (48) (49), situation relativement fréquente chez les personnes âgées polypathologiques.

Les corticoïdes oraux sont recommandés par l'ACR si une ou deux articulations sont atteintes. Si une ou deux grosses articulations sont atteintes, l'ACR recommande également les corticoïdes intra-articulaires, dont le dosage est basé sur la taille de l'articulation.

Là où la voie intra-articulaire n'est pas possible (atteinte poly-articulaire, choix du patient, ou articulation difficile à injecter), les corticoïdes oraux (prednisone ou prednisolone) sont recommandés à la dose d'au moins 0.5 mg/kg par jour pour une durée de 5 à 10 jours, ou 2 à 5 jours à pleine dose, puis 7 à 10 jours à dose décroissante.

▪ **Associations thérapeutiques :**

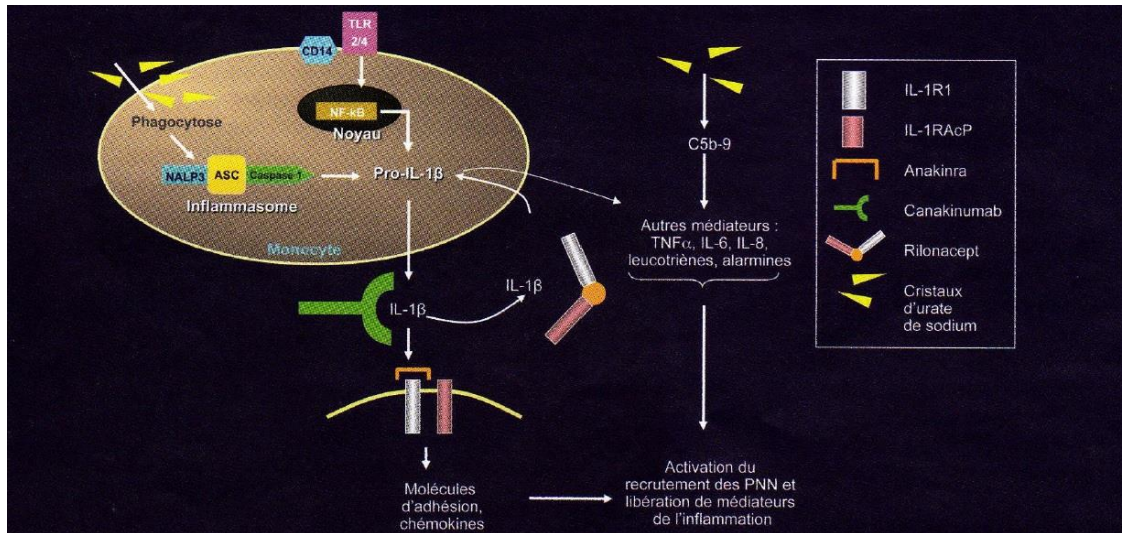
En cas de crise sévère (EVA  $\geq$  7), ou chez des patients ayant une atteinte poly-articulaire, ou ayant plus d'une grosse articulation atteinte, une association thérapeutique est recommandée, à pleine dose (ou un traitement à pleine dose et un à dose prophylactique, si besoin), selon les modalités décrites ci-dessus. L'ACR recommande l'association de colchicine et AINS, corticoïdes oraux et colchicine, ou corticoïdes intra-articulaires avec l'un des traitements cités précédemment.

L'association entre corticoïdes oraux et AINS n'a pas été discutée en raison d'une toxicité digestive synergique de ces deux molécules.

▪ **En cas de réponse incomplète au traitement initial :**

Elle a été définie par le comité d'expert de l'ACR, comme une insuffisance de soulagement de la douleur (mesurée par une EVA) inférieure à 20% dans les 24 premières heures, ou inférieure à 50% après 24 heures de l'initiation du traitement. Dans l'un de ces cas, il est recommandé de reconsidérer le diagnostic d'abord, puis soit de changer de traitement parmi ceux proposés ou d'ajouter une molécule.

▪ Les nouveaux traitements de l'accès goutteux : les inhibiteurs de l'IL-1 $\beta$



**Figure 6.** Mécanismes d'action des différents inhibiteurs de l'IL-1 (source : *Goutte et hyperuricémie, Thao Pham, La Lettre du Rhumatologue, n°368, janvier 2011, p54*)

La mise en évidence du rôle majeur de l'inflammasome et de l'interleukine 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) dans le développement des accès aigus goutteux, a incité à évaluer l'efficacité des inhibiteurs de l'IL-1 $\beta$  dans le traitement des crises de goutte. Leur mécanisme est expliqué dans la figure 2.

Trois molécules ont apporté des résultats encourageants : l'anakinra (IL-1Ra), le rilonacept (IL-1 Trap) et le canakinumab. L'anakinra est un inhibiteur recombinant du récepteur. Le rilonacept est une protéine de fusion du récepteur soluble de l'IL-1. Le canakinumab est un anticorps monoclonal anti-IL-1 $\beta$ .

L'anakinra n'a pas encore l'AMM dans l'indication d'une crise de goutte.

Le rilonacept n'est plus commercialisé en France.

Le canakinumab est indiqué en cas d'arthrite goutteuse sévère (plus de 3 épisodes par an) réfractaire aux traitements conventionnels, ou en cas de contre-indication à ceux-ci, à la dose de 150 mg en injection sous-cutanée, qui peut être répétée avec un intervalle minimal de 12 semaines. Il doit être administré au plus tôt dès le début de la crise.

Afin que l'antagonisme de l'IL-1 soit maximal dans le traitement de la crise de goutte, il faudrait qu'il soit instauré très tôt pour stopper les effets de la cascade d'IL-1, idéalement avant que les autres cytokines ne soient libérées. Par contre, la prophylaxie avec un antagoniste de l'IL-1 au moment de l'instauration d'un traitement hypouricémiant, en l'absence de goutte active, est théoriquement plus intéressante et potentiellement très efficace.

Les inhibiteurs de l'IL-1 semblent avoir leur place dans le traitement préventif de la crise de goutte à l'introduction d'un traitement hypouricémiant, comme le montrent deux études récentes.

Une première étude (50) a évalué le canakinumab chez 432 patients commençant un traitement par allopurinol. Ils ont été répartis en 7 groupes recevant un traitement différents : un prenant de la colchicine à la dose de 0,5 mg/j pendant 16 semaines (contrôle), et les 6 autres recevant des posologies différentes de canakinumab en une seule injection sous-cutanée (seul un groupe dit « mensuel » a reçu 3 doses de canakinumab de 50 mg à j1 et de 25 mg à j57 et j85). Au terme de l'étude, le pourcentage de patients ayant présenté au moins une crise de goutte pendant les 16 semaines variait de 14,8 à 27,3 dans les groupes sous canakinumab contre 44,4 dans le groupe sous colchicine ( $p < 0,05$ ). La multiplicité des injections n'a pas apporté de meilleure efficacité. Le pourcentage d'évènements indésirables était similaire dans tous les groupes.

Une seconde étude PRE-SURGE (51) a été menée avec le rilonacept, chez 241 patients présentant de multiples crises de goutte annuelles et une hyperuricémie chronique, débutant un traitement par allopurinol à 300 mg/j, suivis sur 16 semaines. Les patients ont été répartis en 3 groupes : un groupe placebo, un groupe rilonacept 80 mg en sous-cutané hebdomadaire et un groupe rilonacept 160 mg en sous-cutané hebdomadaire. Les patients reçoivent à J1 une double dose de rilonacept dans les groupes concernés (160 ou 320 mg), puis reviennent à la dose normale la semaine suivante. Les crises de gouttes étaient significativement diminuées dans les 2 groupes rilonacept par rapport au groupe placebo. Le pourcentage de patients avec au moins une crise de goutte à S16 était de 46,8% dans le groupe placebo, contre respectivement 18,8% et 16,3% dans les groupes rilonacept 80 et 160 mg ( $p < 0.005$ ). Il n'y avait pas de différence de survenue d'effet indésirable sévère dans les 3 groupes.

- Traitements non médicamenteux :

Le comité d'experts de l'ACR a recommandé l'utilisation de glace au niveau de la ou des articulations atteintes (38).



### **1.5.2 Prise en charge de l'hyperuricémie : quand et comment traiter ?**

L'hyperuricémie, définie comme une élévation de l'acide urique sérique supérieure à 360 µmol/l chez l'homme et la femme, est retrouvée chez 5 à 30% de la population générale (52). Elle est retrouvée associée à de nombreuses pathologies rénales ou cardiovasculaires, étant une des conséquences de ces pathologies, ou liée à des facteurs environnementaux responsables entre autres de dysfonctionnements d'organes.

C'est pour cela qu'avant d'envisager un traitement hypouricémiant « à vie » qui n'est pas sans risque pour la santé du patient, une prise en charge globale de celui-ci est nécessaire afin d'éviter une prescription trop précoce, et d'en poser l'indication certaine.

- **Education du patient :**

C'est l'un des points fondamentaux concernant la prise en charge de l'hyperuricémie, chez des patients présentant souvent plusieurs pathologies et comorbidités. Raisons pour lesquelles le patient présentant une hyperuricémie chronique doit être informé qu'elle est associée à un risque plus élevé de contracter de nombreuses pathologies.

Un changement de mode de vie doit s'imposer, comme une alimentation équilibrée, une perte de poids, de l'exercice physique, un arrêt du tabac et un suivi strict des maladies associées chez ces patients qui ont souvent une ou plusieurs des composantes du syndrome métabolique associées.

- **Régime pauvre en purines :**

Un taux élevé en purines est retrouvé dans les aliments suivants (53):

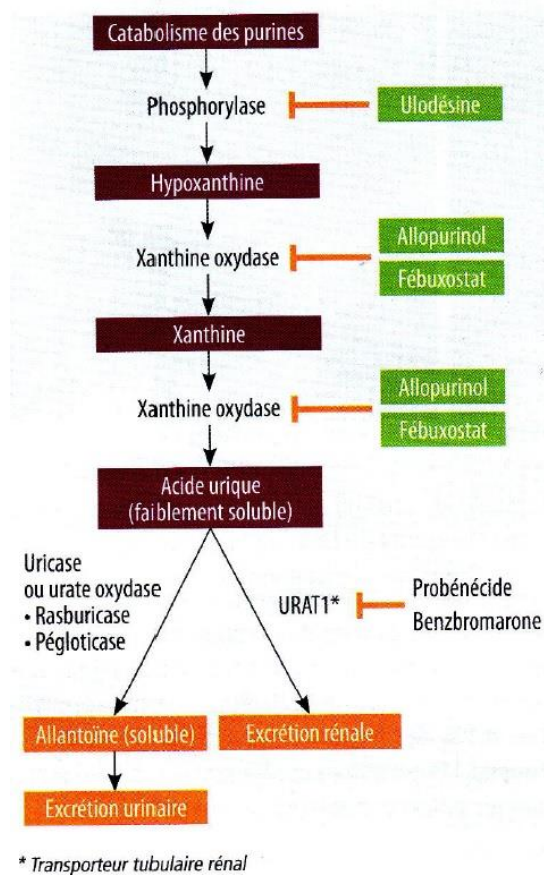
- Viande de bœuf, de porc ou viandes blanches (poulet, dinde)
- Poissons (sardines, thon) et fruits de mer (crustacés et mollusques)
- Quelques légumes comme les pois, lentilles, asperges, épinards, champignons...
- Toutes les boissons alcoolisées, plus particulièrement la bière.
- Abats (gésiers et rognons)

Un régime sans purine peut provoquer une réduction de 15 à 20% ou 1.4 mg/dl de l'uricémie, par contre un régime seul donne habituellement place à un régime riche en glucides et en graisses, avec ses effets sur l'obésité, l'hypertriglycéridémie et d'autres troubles métaboliques (54).

Par contre, quelques études rapportent que la perte de poids baisse l'uricémie entre autres, et augmente la clairance rénale de l'acide urique. Ces résultats ont été obtenus avec un régime hypocalorique (1600 kcal/jour) basé sur 40% de glucides, 30% de protéines et 30% de lipides (55–57).

Les patients atteints de goutte et hyperuricémiques doivent avoir une évaluation diététique globale et individualisée orientée vers la perte de poids si nécessaire et un régime hypocalorique, avec une restriction modérée des glucides et une augmentation proportionnelle de protéines et lipides insaturés, en insistant sur l'importance d'un contenu riche en fibres, et de réduire la consommation d'alcool.

- Traitement médicamenteux : les hypouricémiants : (Figure 7)



**Figure 7.** Formation d'acide urique et mécanisme d'action des traitements hypouricémiants (Source : *Nouvelles données dans la goutte*, G. Mouterde, *La Lettre du Rhumatologue*, supplément au n°390, Mars 2013, p17)

Le traitement de première intention d'une hyperuricémie repose sur un régime alimentaire adapté en prenant en compte les comorbidités associées.

Selon les recommandations de l'EULAR (58), des patients hyperuricémiques avec plus de deux crises de goutte par an, une arthropathie chronique, des tophus, ou des déformations radiologiques liées à la goutte devraient être traités par une thérapie hypouricémiante. Son but est de baisser la concentration d'acide urique dans les tissus à un taux inférieur à celui où se forment les cristaux d'urate.

En supposant que le taux d'urate tissulaire est comparable au taux sérique, le but du traitement est de maintenir l'uricémie en dessous de 6 mg/dl.

En raison d'un risque élevé de crise de goutte lors de son initiation, un traitement hypouricémiant ne doit pas être débuté dans les 15 jours suivant une crise et il doit être associé à un traitement prophylactique de la crise de goutte minimum 3 à 6 mois.

- **L'allopurinol :**

L'allopurinol, inhibiteur purinique de la xanthine oxydase, est le traitement hypouricémiant historique de première intention. L'uricémie doit être surveillée régulièrement lors de son initiation, pour atteindre le taux cible d'uricémie, et doit être envisagé à vie. La dose maximale d'allopurinol chez les patients ayant une bonne fonction rénale est de 800mg/jour. Les doses doivent être augmentées toutes les deux semaines par paliers de 100mg, jusqu'à ce qu'un taux de 6mg/dl (360 µmol/l) soit atteint. La posologie doit également être ajustée selon l'âge, l'état rénal et la tolérance du patient.

Outre l'uricémie, une surveillance clinique (tolérance surtout cutanée et digestive, lithiase xanthique rare en cas de goutte commune) et biologique (contrôle semestriel de la NFS et des enzymes hépatiques (SGOT en particulier)).

L'intolérance à l'allopurinol se manifeste au niveau digestif (nausées, vomissements, diarrhées) chez 5% des patients sans pour autant contre-indiquer le traitement, et surtout au niveau cutané avec une éruption prurigineuse érythémato-papuleuse ou eczémateuse survenant habituellement quelques semaines après l'initiation du traitement. Cette éruption impose l'arrêt définitif du traitement, car une réintroduction exposerait à un risque de syndrome d'hypersensibilité (DRESS) (59) (60) : un syndrome rare mais grave, puisque la mortalité est de l'ordre de 20%. Des doses initiales d'emblée élevées (300 mg/j), la présence ou la survenue d'une insuffisance rénale, d'un traitement diurétique favorisent le DRESS. L'allopurinol expose à des risques de complications neurologiques (neuropathies périphériques, syndrome de Guillain-Barré) ou d'accident hématologiques exceptionnels.

L'insuffisance rénale peut limiter l'efficacité de l'allopurinol en imposant une limitation de la posologie. Une étude de Perez-Ruiz et associés a montré que près de 50% des insuffisants rénaux traités par allopurinol n'atteignaient pas l'uricémie cible de 360µmol/l (61).

Sur le plan des contre-indications, il s'agit essentiellement d'interactions médicamenteuses, surtout les anti-vitamine K (AVK) et le chlorpropramide (sulfamide hypoglycémiant : risque d'hypoglycémie, encore plus chez l'insuffisant rénal). A noter une interaction entre l'allopurinol et l'azathioprine, immunosuppresseur utilisé surtout chez les transplantés d'organe. L'allopurinol bloque le catabolisme des antimétaboliques puriniques, augmente la toxicité médullaire, et induit un risque d'accident hématologique. Aussi, l'usage d'ampicilline sous allopurinol augmente la fréquence d'éruptions cutanées.

- **Le febuxostat :**

Il est habituellement le traitement de deuxième intention en cas de contre-indication (en particulier d'insuffisance rénale modérée) ou d'intolérance à l'allopurinol. Il est prescrit à la dose quotidienne de 80 mg/j, et le taux d'uricémie cible (inférieur à 6 mg/dl) doit être atteint dans les 2 à 4 semaines après le début du traitement. S'il n'est pas atteint après ce délai, la dose peut être augmentée à 120 mg/j. Un traitement prophylactique contre la goutte de 3 à 6 mois est recommandé en raison d'une augmentation du risque de goutte au début d'un traitement hypouricémiant. Les études de phase III APEX (62) et FACT (63) conduites en 2003 et 2004, ont montré une efficacité supérieure du febuxostat à la posologie de 80 à 120 mg/j en comparaison à l'allopurinol à la dose de 100 à 300 mg/j. Dans le groupe febuxostat, un taux d'uricémie inférieur à 360 µmol/l a été atteint chez 48 et 65% des patients aux doses de 80 et 120 mg/j, alors que seulement 22% sous allopurinol et 0% sous placebo. L'effet hypouricémiant était obtenu en quinze jours et persistait tout au long de l'étude. Dans le sous-groupe des patients avec insuffisance rénale (Cl Cr > 30 ml/min), à la dose d'allopurinol de 100 mg/jour, le taux d'uricémie cible était atteint à 0% contre 44 et 45% sous febuxostat respectivement à 80 et 120 mg/j. L'étude suggère donc une efficacité supérieure en comparaison à l'allopurinol, en particulier en cas d'insuffisance rénale modérée, où les doses d'allopurinol doivent être adaptées, souvent à une dose ne permettant pas d'atteindre le taux cible d'uricémie. En raison d'un métabolisme à prédominance hépatique, une élévation des transaminases a été observée. Ont également été rapportées des diarrhées, des céphalées, des nausées et des éruptions cutanées. Une incidence d'évènements cardiovasculaires a été observée dans le groupe sous febuxostat au cours des études APEX et FACT (1.3 évènements par 100 patients-année contre 0.3) et lors de la phase d'extension en ouvert (1.4 versus 0.7 évènements par patients-année), sans signification statistique, qui n'a pas été retrouvée dans l'étude américaine CONFIRMS de plus grande envergure (64). De ce fait une précaution d'emploi limite la prescription du febuxostat en cas de maladie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive.

- **Les uricosuriques :**

Ils diminuent l'uricémie en augmentant l'excrétion urinaire de l'acide urique. D'où le risque de lithiase urique, qu'il faut prévenir par une hydratation abondante et un contrôle du pH urinaire, qui doit être maintenu en dessous de 6, en alcalinisant au besoin les urines. Ils sont donc réservés aux goutteux sans antécédent lithiasique avec une uricosurie normale.

*\*Probénicidé et benzpromarone :*

Ils sont peu utilisés depuis l'apparition du febuxostat. Ils étaient indiqués en cas d'intolérance ou de non réponse à l'allopurinol.

Le probénicidé doit être débuté à une posologie de 250 mg deux fois par jour, qui peut être augmentée jusqu'à un maximum de 2g/j.

La benzpromarone, uricosurique plus puissant, peut être administrée en une prise de 100 à 300 mg/jour. Elle garde son efficacité en cas d'insuffisance rénale modérée, à la différence du probénécide. Par contre, elle a une toxicité hépatique qui l'a faite retirer du marché européen. Cependant, elle reste disponible après une demande d'autorisation temporaire d'utilisation auprès de l'AFSSAPS, pour les patients intolérants à l'allopurinol et dont l'uricémie est non contrôlée par le probénécide.

*\* Fénofibrate et Losartan :*

Ce sont un hypolipémiant et un antihypertenseur, qui sont également uricosuriques. Ils ont une efficacité moindre que celle de l'allopurinol et du fébuxostat, mais peuvent être prescrits chez les goutteux préférentiellement dans leurs indications.

▪ **L'uricase :**

Présente naturellement chez la plupart des mammifères, l'urate oxydase transforme l'urate en allantoïne. Le gène codant cette enzyme a été inactivé chez l'Homme et les grands singes, expliquant des concentrations physiologiques proches du seuil de solubilité chez l'Homme.

*\* La rasburicase :*

Il s'agit d'une uricase recombinante aspergillaire, dont le libellé AMM limite l'utilisation à la prévention de l'hyperuricémie aiguë des lyses tumorales sous chimiothérapie. L'effet hypouricémiant est puissant, mais de nombreux effets secondaires ont été rapportés (réactions allergiques, développement d'anticorps dirigés contre l'uricase) et sa demi-vie est très brève (moins de 24h). Cela limite donc fortement son usage.

*\* La pégloticase :*

Il s'agit d'une uricase porcine recombinante péglylée administrée par voie intra-veineuse toutes les 2 semaines. Elle a récemment été approuvée par la FDA, pour le traitement des gouttes réfractaires aux hypo-uricémiants conventionnels. Elle n'est pas commercialisée en France.

Une étude de pharmacocinétique (65) a montré qu'une administration intraveineuse unique de 4 à 12 mg de pégloticase assurait pendant 21 jours une activité uricase importante dans le sérum des patients. L'uricémie diminuait de façon spectaculaire dans les 24 à 72h après la perfusion.

Un essai de phase II (66) a été mené sur 41 patients ayant des gouttes sévères et réfractaires. Ils ont reçu la pégloticase à divers schémas d'administration, pendant 12 à 14 semaines. L'uricémie moyenne chutait en dessous de 360  $\mu\text{mol/l}$  dans les 6h pour toutes les doses. La dose optimale était de 8 mg toutes les 2 semaines. Des anticorps anti-pégloticase ont été observés chez 31 des 41 patients, associés à une diminution de la demi-vie de la molécule. 88% des patients ont déclenché un accès goutteux suite à l'administration de la pégloticase.

Deux études de phase III d'une durée de 6 mois ont randomisé en 3 bras (péglicase 8 mg toutes les 2 semaines, toutes les 4 semaines ou placebo) 212 patients ayant une goutte réfractaire (67). Tous ont reçu de la colchicine et/ou de la cortisone avant la perfusion. Les résultats ont montré une nette diminution du taux d'uricémie chez les patients sous péglicase (47 et 38% de répondeurs, les répondeurs étant définis comme ayant un taux d'uricémie < 360  $\mu\text{mol/l}$  durant 80% des 3 derniers mois de l'étude, contre 0 dans le bras placebo). On constate également la disparition d'au moins un tophus chez 45 et 26% des patients sous péglicase, contre 8% sous placebo. Par contre on constate une élévation d'accès goutteux durant les 3 premiers mois de l'introduction du péglicase (75% et 81 % contre 53% sous placebo), contre-balancée par une diminution des accès goutteux dans les 3 derniers mois de l'étude (41% et 57% contre 67% sous placebo). Les effets indésirables rapportés sont essentiellement liés à des réactions allergiques, parfois sévères. 59% des patients ont développé des anticorps dirigés contre l'uricase, induisant une perte d'efficacité du traitement (se traduisant par un taux d'uricémie remontant au-dessus de 360  $\mu\text{mol/l}$ ).

La péglicase nécessite donc une surveillance rapprochée compte tenu de ses effets secondaires allergiques. Par ailleurs elle est contre-indiquée en cas de déficit en G6PD.

- **L'ulodésine (BCX4208) :**

C'est un inhibiteur d'une phosphorylase des purines agissant en amont des inhibiteurs de la xanthine oxydase et capable de prévenir la formation d'acide urique.

Une étude de phase II a été menée sur 278 patients goutteux avec pour critère d'inclusion une uricémie > 360  $\mu\text{mol/l}$  malgré la prise de 300 mg/jour d'allopurinol. Ils ont été randomisés en 5 bras (ulodésine à 5, 10, 20 ou 40 mg/j, ou placebo) et suivis pendant 12 semaines.

Le taux d'événements indésirables est comparable dans les 5 groupes. Une diminution du taux de lymphocytes dose-dépendante est notée, cependant restée stable au cours du suivi, mais a conduit à 15 arrêts de traitement dans les 2 bras recevant les posologies les plus élevées.

Les résultats montrent que le taux d'uricémie cible est atteint chez 36 à 41% des patients des groupes ulodésine contre 22% dans le groupe placebo.

Cette molécule pourrait devenir un complément utile chez les patients réfractaires à l'allopurinol (68).

## 1.6 PRESENTATION DU SUJET ET OBJECTIFS DU TRAVAIL

Le sujet de ce travail concerne la prise en charge de la maladie goutteuse en pratique de Médecine Générale.

Les raisons qui m'ont poussé à la réalisation de cette étude, dans le cadre d'une thèse d'exercice de Médecine Générale, me sont apparues évidentes : les médecins généralistes, plus encore que les rhumatologues, sont le plus souvent confrontés à des patients hyperuricémiques et/ou atteints de goutte, et ils seront de plus en plus amenés à gérer cette maladie, dont l'incidence et la prévalence sont en constante augmentation même si elle semble se stabiliser depuis une dizaine d'années. En outre la gestion de cette maladie fréquente est souvent complexe, car souvent intriquée avec d'autres pathologies chroniques tout aussi peu aisées à prendre en charge (insuffisance rénale chronique, diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie...).

Par ailleurs, la goutte est une maladie peu étudiée dans le monde médical. En effectuant une recherche simple sur le site de recherche d'articles scientifiques PubMed, on observe qu'en tapant le mot-clé « gout », on obtient 17718 références d'articles, alors qu'en tapant « rhumatoid arthritis », on en obtient 120905. Egalement, les études observant les pratiques médicales ne sont pas fréquentes.

L'objectif principal de l'étude est d'analyser l'attitude thérapeutique des médecins généralistes du bassin annécien en cas d'accès aigu de goutte, en la comparant aux recommandations établies par l'ACR en 2012.

Les objectifs secondaires sont d'analyser la prise en charge plus globale de l'hyperuricémie chronique et de la goutte, en prévention secondaire, ainsi que d'apprécier la prévalence des patients goutteux dans la patientèle de ces médecins généralistes.

## 2 MATERIEL ET METHODES

---

### 2.1 POPULATION D'ETUDE ET RECUEIL DES DONNEES

L'étude est centrée sur les médecins généralistes libéraux installés dans le bassin annecien. Le cadre du bassin annecien comme lieu d'étude a été arbitrairement décidé car suffisamment représentatif de l'ensemble du territoire français. Les limites géographiques ont été établies selon la Communauté de l'Agglomération d'Annecy, regroupant 32 communes.

Ont été exclus :

- Les médecins généralistes pratiquant une activité de médecine spécifique exclusive (acupuncture, allergologie, médecine esthétique, homéopathie, nutrition, pédiatrie, urgences ou autres) ;
- Les médecins généralistes remplaçants non installés ;
- Les médecins exerçant en dehors du bassin annecien.
- 

Le questionnaire utilisé (détaillé ci-dessous) a été distribué via internet par email aux médecins répondant aux critères d'inclusion et souhaitant participer à l'étude suite à un appel téléphonique. Il a été distribué entre Avril 2014 et Mai 2015, avec plusieurs relances par email.

Les données ont été recueillies via Google © Drive, et colligées avec le logiciel Microsoft Excel©.

### 2.2 EVALUATION DES HABITUDES DE PRESCRIPTION DES MEDECINS GENERALISTES DANS LA GOUTTE

Un questionnaire original a été construit pour cette étude descriptive prospective transversale, afin d'analyser les habitudes de prescription des médecins généralistes, en collaboration avec le Dr Irène Monteiro, médecin rhumatologue responsable du service de rhumatologie du Centre Hospitalier d'Annecy-Genevois (CHANGE) et le Dr Jérôme Jund, médecin de Santé Publique et membre du Centre de Recherche Clinique du CHANGE.

Il a été testé auprès d'internes de médecine générale, de médecins généralistes et de médecins hospitaliers.



Le questionnaire comporte 24 questions, réparties en 4 catégories : évaluation épidémiologique (fréquence de consultations pour accès de goutte, âge moyen des patients goutteux, ratio homme/femme...), évaluation diagnostique (hiérarchisation des éléments diagnostiques en cas de suspicion de goutte, examens complémentaires en cas de crise de goutte) , évaluation thérapeutique (traitement de choix en cas de crise de goutte et/ou d'hyperuricémie, automédication, éducation des patients), et données personnelles (âge, faculté d'origine des médecins interrogés, FMC ou non...).

L'objectif de ce questionnaire était d'une part d'avoir une estimation épidémiologique par les médecins généralistes (fréquence de consultations pour accès de goutte, caractéristiques des patients atteints de goutte, proportion de patients sous traitement hypouricémiant), et d'autre part de connaître leurs habitudes en matière de prise en charge diagnostique et thérapeutique en cas de crise de goutte ou d'hyperuricémie chronique. Cela dans le but de comparer les résultats obtenus avec d'un côté, les données épidémiologiques concernant la goutte, et de l'autre les dernières recommandations thérapeutiques établies par l'ACR en 2012 en cas d'accès de goutte et/ou d'hyperuricémie.

Le questionnaire a été rédigé sur Google © Drive, les participants à l'étude recevant le lien cliquable vers le questionnaire dans l'email qui leur est envoyé.

## 2.3 RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

Une recherche bibliographique la plus exhaustive possible a été réalisée concernant l'épidémiologie et la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la goutte.

Une recherche via *Pubmed* a été effectuée avec les mots-clés suivants : « gout epidemiology », « gout treatment », « gout general practice », « gout management ». Le site internet de la Haute Autorité de Santé (HAS) ainsi que le Collège Français des Enseignants de Rhumatologie ont été consultés.

## 2.4 ANALYSE STATISTIQUES DES DONNEES

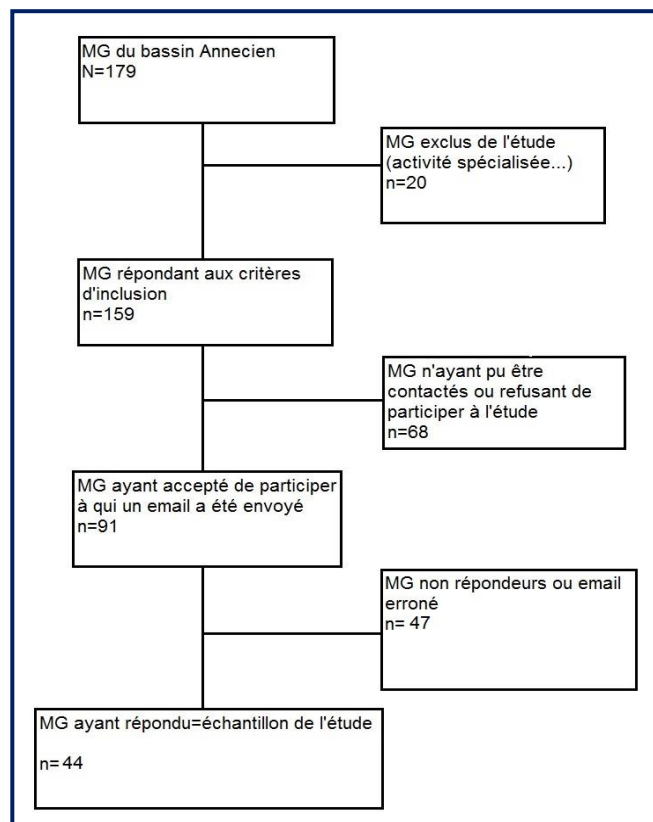
Les données ont été compilées et les statistiques analysées grâce au logiciel Microsoft© Excel 2010 et au logiciel R version 3.2.0. Les variables quantitatives ont été présentées sous forme de moyennes avec écart-type et ont été comparées à l'aide du test de Mann-Whitney-Wilcoxon. Les variables qualitatives ont été exprimées sous forme de fréquences et de pourcentages valides, et ont pu être comparées à l'aide d'un test exact de Fischer (ou test du Chi<sup>2</sup> d'homogénéité).

Les valeurs de p considérées comme significatives sont inférieures à 0.05.

# 3 RESULTATS

## 3.1 CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

La population cible concernait les médecins généralistes (MG), la population source concernait les médecins généralistes du bassin annecien (179 médecins). La population incluse se constituait au final de 159 médecins généralistes libéraux installés dans le bassin annecien (cf. Figure 8) ayant une activité diversifiée. 110 médecins ont pu être contactés par téléphone, 49 n'ayant pu être joints pour des raisons d'indisponibilité le plus souvent. 91 ont accepté de participer à l'étude et se sont vu envoyer un email contenant le lien du questionnaire. Il y a eu 2 adresses électroniques erronées. Nous avons obtenu au final 44 réponses. L'effectif des médecins ayant répondu est de 44, soit un taux de réponse de 27.6%.



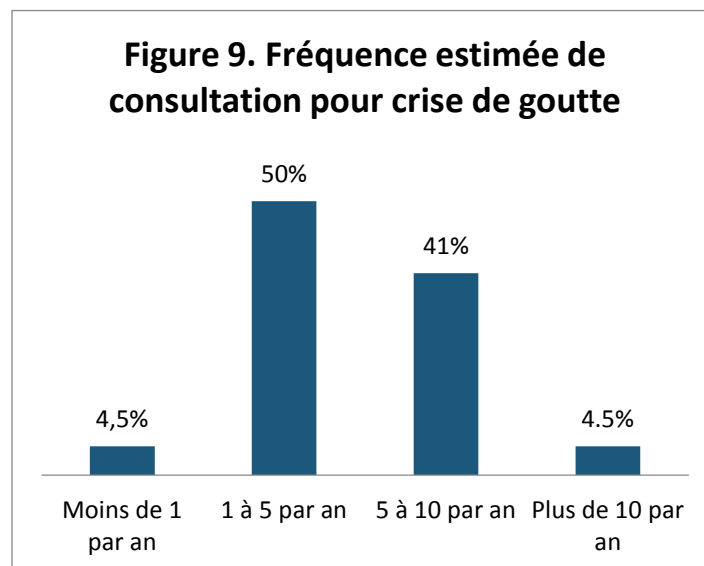
**Figure 8.** Flow chart de l'étude.

L'âge des médecins interrogés était compris entre 29 et 67 ans ; la moyenne d'âge était de 46.9 ans avec un écart type de 12.7 ans. La médiane était de 47 ans.

La durée moyenne d'installation était de 18.4 années, la durée médiane de 17 années. 37 médecins (soit 84.1%) ont déclaré suivre une formation médicale continue. Parmi ces 37 médecins, 5 (soit 13.5%) ont suivi une formation spécifique sur la goutte et cette formation a eu une influence sur les habitudes de prescription et de conseil chez tous les médecins ayant suivi cette formation spécifique.

## 3.2 CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES

Il s'agissait d'une évaluation subjective de la part des médecins quant à leur patientèle. Les médecins généralistes sont 91% à estimer la fréquence de consultation pour crise de goutte entre 1 et 10 par an (cf. Figure 9).



Ils sont 77.3% à estimer l'âge moyen des patients consultant pour crise de goutte entre 50 et 70 ans. L'estimation de la fréquence des autres classes d'âge est mentionnée dans le tableau 1.

| Estimation de l'âge des patients atteints de goutte | Effectif (N) | Fréquence (%) |
|---|--------------|---------------|
| Moins de 20 ans                                     | 0            | 0             |
| Entre 20 et 50 ans                                  | 6            | 13,6          |
| Entre 50 et 70 ans                                  | 34           | 77,3          |
| Plus de 70 ans                                      | 4            | 9,1           |

**Tableau 1.** Estimation de l'âge moyen des patients consultant pour crise de goutte selon les MG interrogés.

Ils sont 43 sur 44 médecins interrogés, soit 97.7% à estimer le sex-ratio de la survenue d'une goutte en faveur des hommes, dont 27 (61.4%) nettement en faveur des hommes (plus de 3 hommes pour une femme), comme détaillé dans le tableau 2.

| Ratio H/F des patients atteints de goutte                      | Effectif (N) | Fréquence (%) |
|--|--------------|---------------|
| Nettement en faveur des femmes (plus de 3 femmes pour 1 homme) | 0            | 0             |
| Plutôt en faveur des femmes (1 à 3 femmes pour un homme)       | 0            | 0             |
| Nul (1 homme pour 1 femme)                                     | 1            | 2,3           |
| Plutôt en faveur des hommes (1 à 3 hommes pour une femme)      | 16           | 36,4          |
| Nettement en faveur des hommes (plus de 3 hommes pour 1 femme) | 27           | 61,3          |

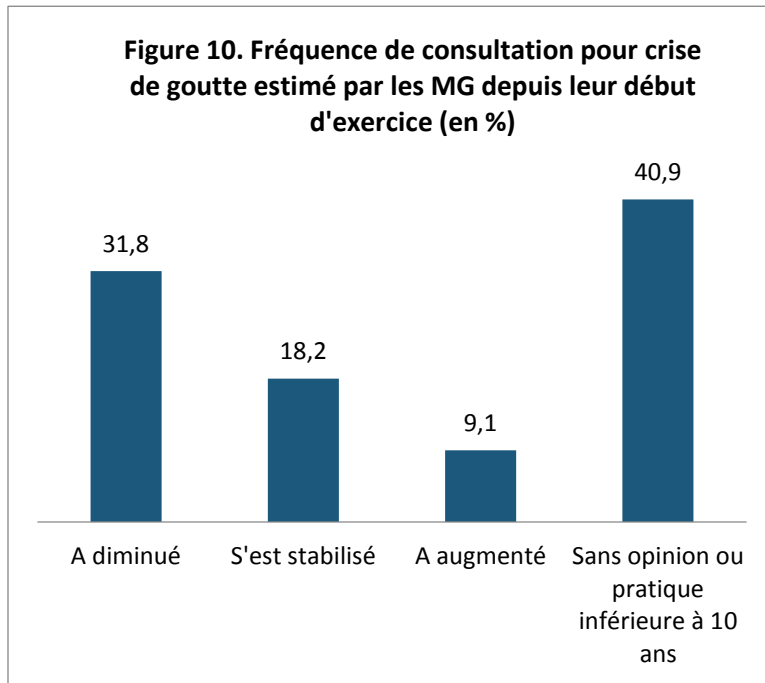
**Tableau 2.** Estimation du sex ratio des patients atteints de goutte selon les MG.

Concernant la proportion de patients traités par un médicament hypouricémiant, ils sont 34 soit 77.2% à l'estimer entre 0 et 25%. Aucun ne l'estime à plus de 75% (cf. Tableau 3).

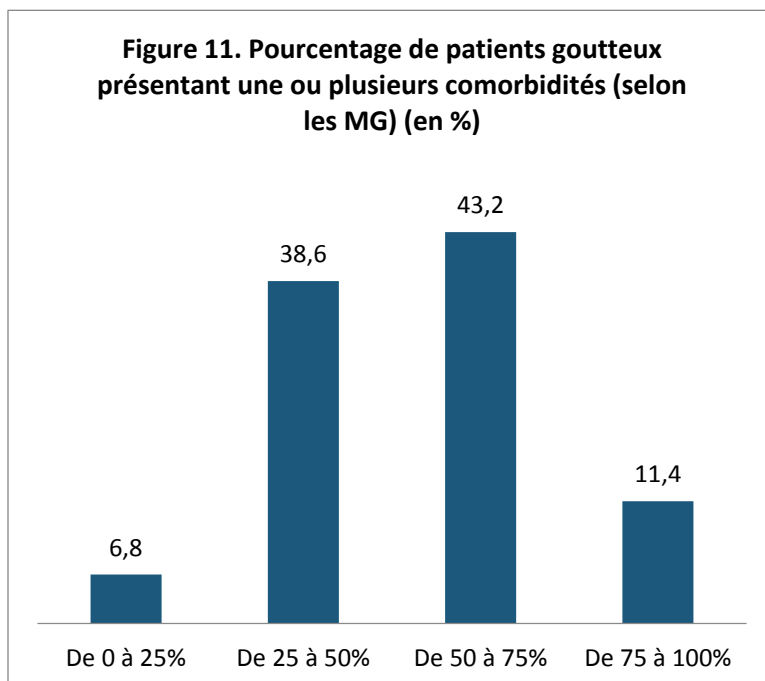
| Pourcentage de patients sous hypouricémiant | Effectif (N) | Fréquence (%) |
|---|--------------|---------------|
| De 0 à 25%                                  | 34           | 77,2          |
| De 25 à 50%                                 | 5            | 11,4          |
| De 50 à 75%                                 | 5            | 11,4          |
| De 75 à 100%                                | 0            | 0             |

**Tableau 3.** Estimation du pourcentage de patients sous hypouricémiant selon les MG.

Concernant l'estimation de la fréquence de consultation pour crise de goutte depuis le début de leur exercice libéral, 31.8% ont déclaré qu'elle a diminué. Le reste des résultats est détaillé dans la Figure 10.

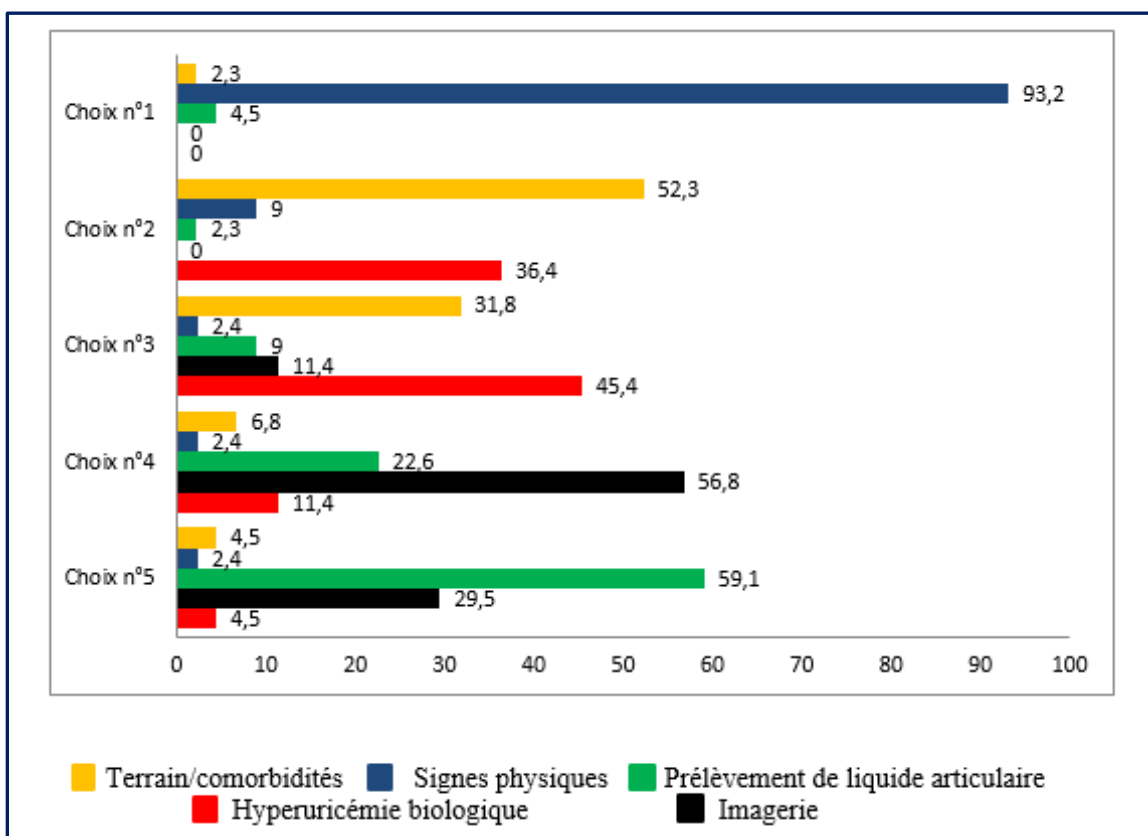


Concernant la proportion de patients présentant une ou plusieurs comorbidités (HTA, Diabète de type II, obésité, œnolisme, dyslipidémie...), les médecins interrogés sont 17 soit 38.6% à l'estimer entre 25 et 50%, et 19 soit 43.2% à l'estimer entre 50 et 75% (Figure 11).



### 3.3 PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE EN CAS DE GOUTTE SUSPECTEE

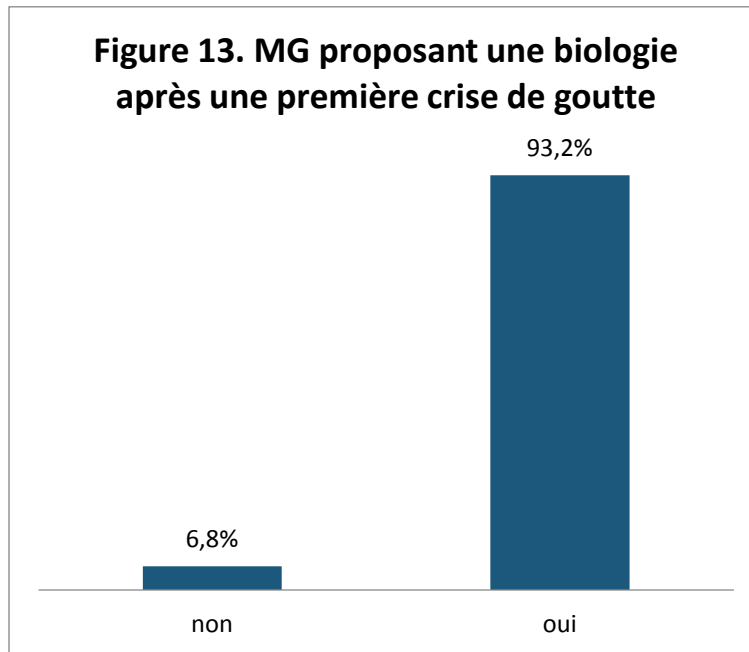
Nous avons demandé aux médecins généralistes de classer par ordre d'importance (de 1 le plus important à 5 le moins important) les éléments diagnostiques lors d'une crise de goutte suspectée. 5 éléments leur ont été proposés : signes physiques, prélèvement de liquide articulaire, hyperuricémie biologique, terrain/comorbidités et imagerie (Figure 12).



**Figure 12.** *Eléments diagnostiques lors d'une suspicion de goutte, par ordre d'importance, parmi une liste de 5 éléments (fréquence en %).*

Comme représenté dans la figure 12, les signes physiques sont retenus en premier choix chez 93.2% des médecins généralistes interrogés. Le terrain et les comorbidités sont en deuxième choix chez 52.3% des MG, et en troisième choix chez 31.8% des MG. L'hyperuricémie biologique est retenue en deuxième et troisième choix respectivement chez 36.4% et 45.4% des MG interrogés. L'imagerie est retenue en quatrième choix chez 56.8% des médecins et en cinquième choix chez 29.5% des MG. Le prélèvement de liquide articulaire est retenu en quatrième et cinquième choix chez respectivement 22.6% et 59.1% des MG.

93.2% des médecins interrogés déclarent prescrire systématiquement un bilan biologique après la survenue d'une première crise de goutte chez un de leurs patients (cf. Figure 13).

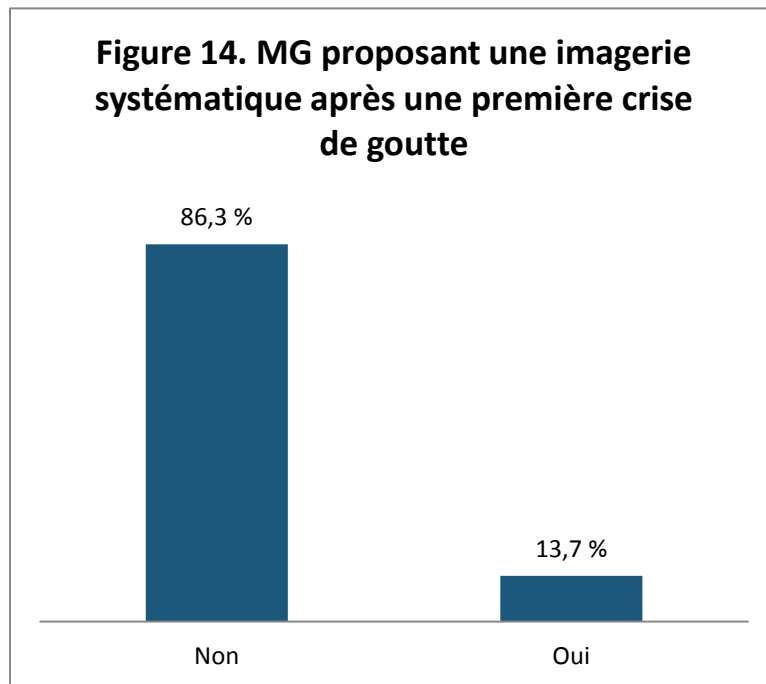


Concernant le type de biologie, 37 médecins soit 84.1% déclarent prescrire un dosage sanguin de l'acide urique. 30.5% prescrivent une créatininémie, 25% une NFS et 22.2% une CRP. 25% prescrivent un bilan lipidique (EAL) et une glycémie à jeun (Cf. tableau 4). Enfin 6 MG soit 13.6% n'ont pas rempli le champ alors qu'ils avaient répondu « oui » à la question précédente.

| Dosages biologiques                            | Effectif (N) | Fréquence (%) |
|--|--------------|---------------|
| NFS  | 13           | 29,5          |
| CRP  | 11           | 25            |
| Uricémie                                       | 37           | 84            |
| Créatininémie                                  | 15           | 34,1          |
| Glycémie à jeûn                                | 11           | 25            |
| Bilan lipidique (EAL)                          | 11           | 25            |
| Bilan hépatique (transaminases, gamma-GT, PAL) | 4            | 9             |
| Bilan phosphocalcique                          | 2            | 4,5           |
| Uricosurie                                     | 1            | 2,3           |
| Répondu "oui" mais champ non complété          | 6            | 13.6          |

**Tableau 4.** Dosages biologiques prescrits par les MG interrogés après une première crise de goutte.

86.3% des MG interrogés ne proposent pas une imagerie systématique après la survenue d'une première crise de goutte (cf. Figure 14)



Parmi les médecins ayant répondu « oui », tous proposent une radiographie de ou des articulations touchées.



### 3.4 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE EN CAS DE CRISE DE GOUTTE

Il a été demandé aux MG quels traitements ils prescrivent habituellement en cas de crise de goutte parmi une liste proposée: 77.2% prescrivent de la colchicine, 65.9% un antalgique de palier 1 et 65.9% des anti-inflammatoires non stéroïdiens. 4.5% prescrivent des corticoïdes et 20.4% des antalgiques de palier 2 (cf. tableau 5).

| Traitement          | Effectif (N) | Fréquence (%) |
|---------------------|--------------|---------------|
| AINS                | 29           | 65,9          |
| Corticoïdes         | 2            | 4,5           |
| Colchicine          | 34           | 77,2          |
| Antalgique palier 1 | 29           | 65,9          |
| Antalgique palier 2 | 9            | 20,4          |
| Antalgique palier 3 | 0            | 0             |
| Autres (glace)      | 4            | 9             |

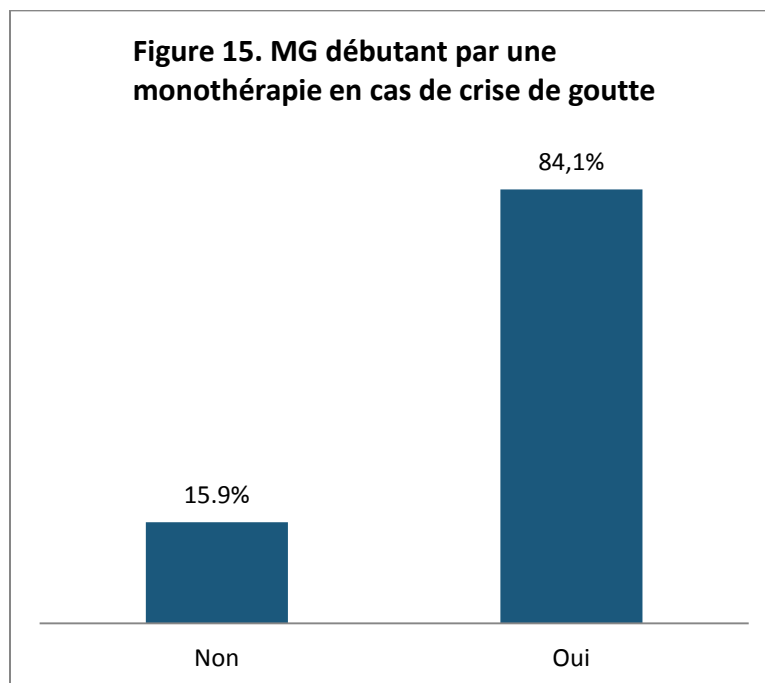
**Tableau 5.** Traitements prescrits par les MG en cas de crise de goutte.

Nous leur avons également demandé quelle molécule ils prescrivent le plus souvent, s'ils avaient coché la réponse AINS (soit un effectif de 29 médecins) : 24.1% prescrivent de l'ibuprofène, 20.7% du kétoprofène, 41.3% du naproxène et 10.3% du diclofénac (cf. tableau 6).

| AINS (Molécule en DCI) | Effectif (N) | Fréquence (%) |
|------------------------|--------------|---------------|
| Diclofénac             | 3            | 10,3          |
| Ibuprofène             | 7            | 24,1          |
| Kétoprofène            | 6            | 20,7          |
| Naproxène              | 12           | 41,3          |

**Tableau 6.** Molécules prescrites par les MG choisissant les AINS en cas de crise de goutte.

Il leur a ensuite été demandé s'ils prescrivent une monothérapie en première intention (les antalgiques étant considérés comme un traitement symptomatique, et non curatif de la goutte). Ils sont 84.1% des MG interrogés à débiter par une monothérapie (Figure 15).

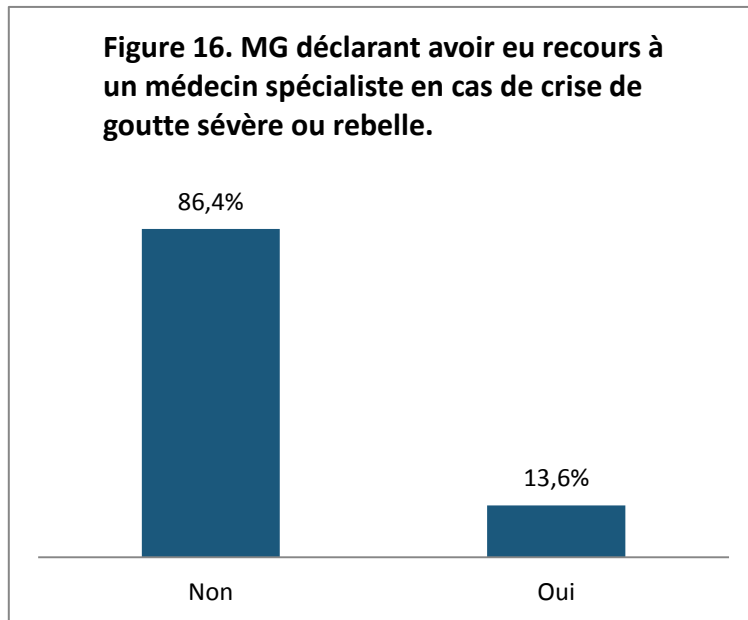


27 sur les 37 médecins prescrivant une monothérapie, soit 73% choisissent la colchicine préférentiellement. 10 soit 27% prescrivent des AINS. Aucun ne prescrit de corticoïde oral ou d'autre traitement (cf. Tableau 7).

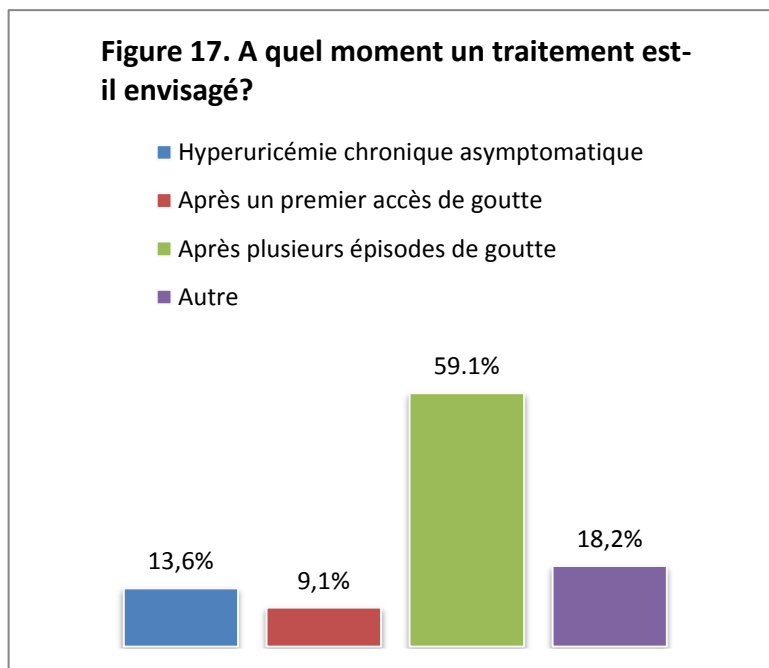
| Traitement      | Effectif (N) | Fréquence (%) |
|-----------------|--------------|---------------|
| Corticoïde oral | 0            | 0             |
| AINS            | 10           | 27            |
| Colchicine      | 27           | 73            |
| Autre           | 0            | 0             |

**Tableau 7.** *Traitement préférentiel chez les MG prescrivant une monothérapie en cas de crise de goutte.*

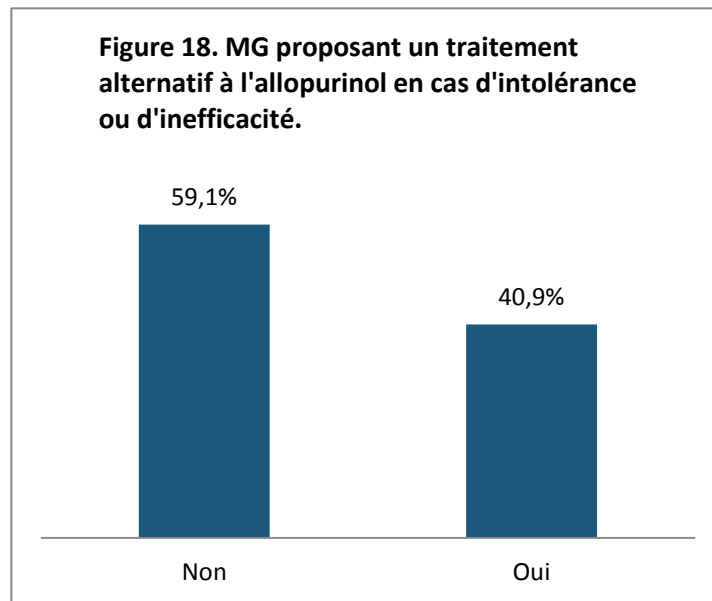
A la question : «Avez-vous déjà adressé un patient ayant une crise sévère ou dont le traitement était inefficace à un confrère spécialiste ou à un service hospitalier d'urgence ? », 86.4% des MG interrogés ont répondu « non » (Figure 16).



Il leur a ensuite été demandé à quel moment les MG envisagent un traitement hypouricémiant, parmi plusieurs propositions : 59.1% l'envisagent après plusieurs crises de goutte, 13.6% en cas d'hyperuricémie chronique biologiquement prouvée, 9.1% après une première crise de goutte et 18,2% ont coché « autres » (4 soit 9.1% en cas d'hyperuricémie et après plusieurs crises de goutte, et 4 également (9.1%) en cas d'hyperuricémie et une seule crise goutteuse) (cf. Figure 17).

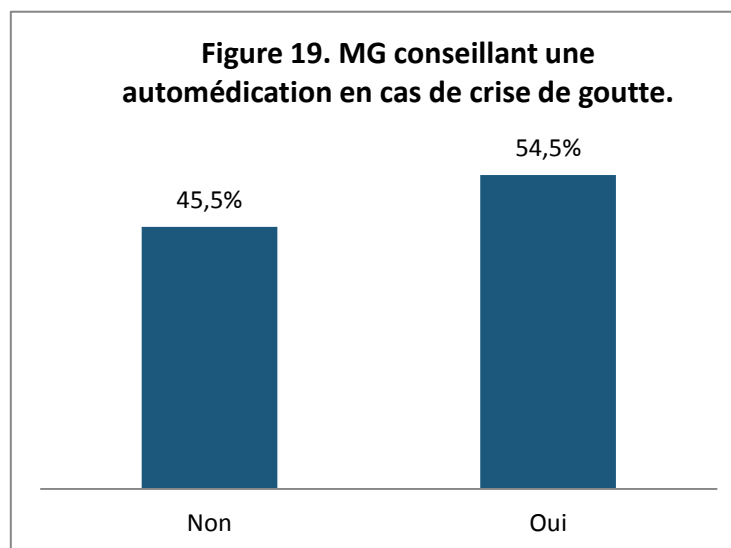


59,1% des médecins interrogés déclarent ne pas proposer de traitement hypouricémiant alternatif en cas d'intolérance ou d'inefficacité à l'allopurinol (Figure 18).



Parmi les 18 médecins proposant un traitement alternatif en cas d'inefficacité ou d'intolérance à l'allopurinol, 12 soit 66.7% proposent le fébuxostat, 3 (16.8%) proposent un régime hypouricémiant, 1 propose un uricosurique et 1 de la colchicine au long cours. 3 médecins ont répondu « oui » mais n'ont pas proposé d'exemple de traitement alternatif.

54.5% des MG interrogés déclarent conseiller une automédication à leurs patients en cas de crise de goutte (Figure 19).



Parmi les 24 médecins ayant répondu « oui », 15 soit 62.5% conseillent la colchicine, 7 (29.2%) des antalgiques de palier 1 et 7 (29.2%) des AINS (Tableau 8).

| Traitement           | Effectif | Fréquence |
|----------------------|----------|-----------|
| AINS                 | 7        | 29,2      |
| Repos, glace         | 4        | 16,7      |
| Antalgiques palier 1 | 7        | 29,2      |
| Colchicine           | 15       | 62,5      |

**Tableau 8.** Traitements conseillés en automédication par les MG en cas de crise de goutte.

Concernant les conseils hors thérapeutique médicamenteuse que donnent les médecins généralistes à leurs patients à risque de goutte ou ayant déjà fait une ou plusieurs crises de goutte, 42 soit 95.5% ont mentionné les Règles Hygiéno-Diététiques (RHD), 77.3% conseillent un régime pauvre en purines (éviter les viandes rouges, fruits de mer, poissons gras, charcuterie, certains légumes comme les épinards, le chou ou l'oseille) ; 40.9% conseillent une limitation de la consommation d'alcool (vin blanc, bière) ; 26.5% conseillent une hydratation abondante, notamment des eaux alcalines. Les conseils sont détaillés dans le tableau 9.

| Type de conseil                         | Effectif (N) | Fréquence (%) |
|---|--------------|---------------|
| <b>Règles Hygiéno-Diététiques dont:</b> | 42           | 95,5          |
| Régime hypocalorique                    | 3            | 6,8           |
| Régime pauvre en purines                | 34           | 77,3          |
| Hydratation                             | 9            | 26,5          |
| Limitation consommation d'alcool        | 18           | 40,9          |
| Activité physique                       | 3            | 6,8           |
| Pas de précision des RHD                | 8            | 18,2          |
| Fiche alimentaire                       | 2            | 4,5           |
| <b>Aucun</b>                            | 2            | 4,5           |

**Tableau 9.** Conseils donnés par les MG interrogés chez les patients goutteux ou à risque de goutte.

### 3.5 ANALYSE ET COMPARAISON DE DEUX GROUPES DE MEDECINS :

#### 3.5.1 Médecins prescrivant ou non du fébuxostat en alternative à l'Allopurinol :

Deux groupes ont été formés : les médecins ayant proposé le fébuxostat (Adenuric©) et ceux ne l'ayant pas proposé. Nous les avons comparés en fonction de leurs réponses à certains items du questionnaire et également en fonction de certaines de leurs caractéristiques. 12 médecins composent le premier groupe (groupe « febusostat + »), et 32 le second (groupe « febusostat- »). Les résultats sont regroupés dans le tableau 10.

La moyenne d'âge du premier groupe est de 48.8 ans (écart-type de 14.1 ans). Celle du deuxième groupe est de 47.5 ans (écart-type de 11.7 ans). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative de moyenne d'âge entre les deux groupes (p-value = 0.98).

Dans le premier groupe, 16.6% des médecins se sont installés en 2012 ou après, 41.6% en 2006 ou après. Dans le deuxième, 9.4% se sont installés en 2012 ou après, 34.4% en 2006 ou après. Le nombre d'années d'exercice depuis l'installation était comparable entre les deux groupes (p-value respectivement de 0.60 pour une date d'installation après 2012, et 0.73 pour une date d'installation après 2006).

Ces deux groupes ont ensuite été comparés en fonction de leur participation ou non à une formation spécifique sur la goutte. Dans le premier groupe, 20% ont déclaré avoir suivi une formation ; dans le deuxième 8.8%, sans différence statistiquement significative (p=0.32).

Enfin, les groupes ont également été comparés en fonction de la proportion de médecins qui prescrivent une uricémie en cas d'accès de goutte. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le premier groupe qui prescrivait une uricémie dans 80% des cas et le second qui la prescrivait dans 79,4% des cas (p=1.00).

|  | Groupe<br>"fébuxostat +" | Groupe<br>"fébuxostat -" | p-value |
|--|--------------------------|--------------------------|---------|
| Age (moyenne en années)                        | 48,8 (ET 14,1 ans)       | 47,5 (ET 11,7 ans)       | 0,98    |
| Installation en 2012 ou après (%)              | 16,6                     | 9,4                      | 0,6     |
| Installation en 2006 ou après (%)              | 41,6                     | 34,4                     | 0,73    |
| Formation sur la goutte (%)                    | 20                       | 8,8                      | 0,32    |
| Uricémie prescrite en cas d'accès goutteux (%) | 80                       | 79,4                     | 1       |

**Tableau 10.** Comparaison des groupes de médecins proposant le fébuxostat ou non.

### **3.5.2 Médecins prescrivant de la colchicine ou des AINS en première intention, en monothérapie en cas de crise de goutte :**

Deux groupes ont été formés : les médecins ayant proposé la colchicine en monothérapie en cas de crise de goutte, et ceux ayant proposé les AINS en monothérapie en cas d'accès goutteux. Le premier groupe (groupe « colchicine ») est composé de 25 médecins, et le second de 9 médecins (groupe « AINS »). Nous les avons comparés en fonction de leur moyenne d'âge et de leurs réponses à certains items du questionnaire. Les résultats sont représentés dans la figure 20.

La moyenne d'âge du groupe « colchicine » était de 46.2 ans (écart-type de 12.7 ans), celle du groupe « AINS » était de 52.6 ans (écart-type de 10.3 ans). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes ( $p$ -value = 0.22).

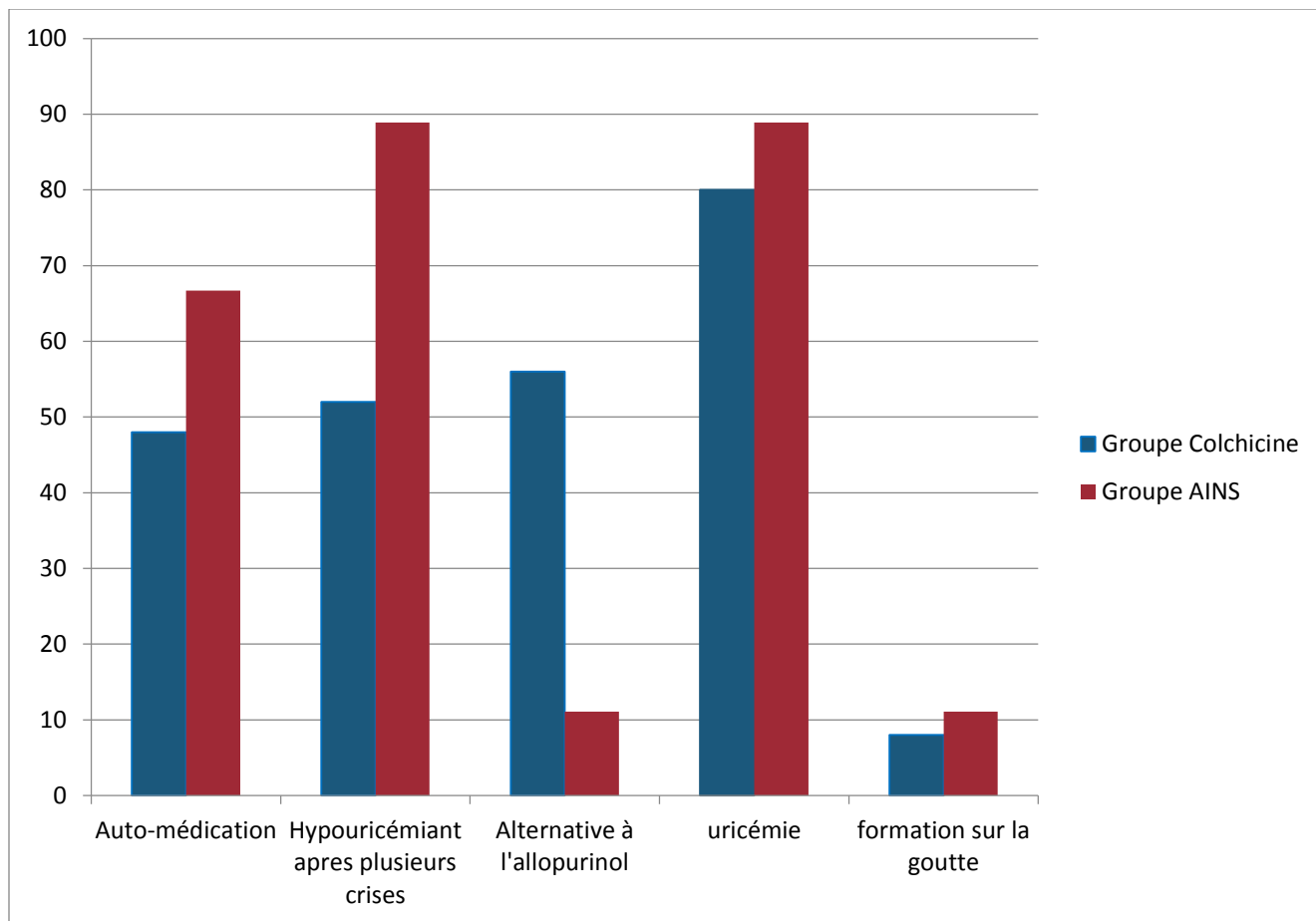
8% des médecins du groupe « colchicine » ont suivi une formation spécifique sur la goutte, 11.1% parmi ceux du groupe « AINS ». Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes ( $p = 1$ ).

80% des médecins du groupe « colchicine » ont prescrit une uricémie après une première crise de goutte, 88.9% parmi le groupe « AINS ». Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes ( $p = 1$ ).

48% des médecins du groupe « colchicine » conseillent à leurs patients goutteux une automédication en cas de crise. 66.7% des médecins du groupe « AINS » proposent une automédication en cas de crise. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes ( $p = 0.45$ ).

52% des médecins du groupe « colchicine » ont proposé un traitement hypouricémiant à leurs patients après plusieurs crises de goutte. Dans le groupe « AINS », 88.9% des médecins ont proposé ce traitement à leurs patients après plusieurs crises. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes ( $p=0.11$ ).

56% des médecins du groupe « colchicine » ont proposé une alternative à l'allopurinol à leurs patients goutteux en cas d'intolérance ou d'inefficacité de ce traitement. 11.1% du groupe « AINS » ont proposé une alternative à l'allopurinol à leurs patients. Cette différence entre les deux groupes était statistiquement significative ( $p = 0.046$ ).



**Figure 20.** Comparaison des groupes de médecins proposant des AINS ou de la colchicine en première intention, en monothérapie en cas de crise de goutte.



# 4 DISCUSSION

---

## 4.1 EPIDEMIOLOGIE

Dans notre étude, il avait été demandé aux médecins une estimation subjective concernant les caractéristiques épidémiologiques de leur patientèle vis-à-vis de la maladie goutteuse.

Concernant l'âge moyen et le sex-ratio des patients consultants pour accès de goutte, les médecins interrogés étaient plus de 85% à l'estimer à plus de 50 ans et pour plus de 97%, ils estimaient que le sex-ratio était en faveur des hommes (dont 61.3% plus de 3 homme pour une femme), ce qui concorde avec les grandes études épidémiologiques citées en introduction : 66 ans en Grande-Bretagne et 63 en Allemagne dans l'étude d'Annemans et associés par exemple pour la prévalence de la goutte (1), sex-ratio de 3.3 :1 (Hommes: Femmes) dans l'étude d'Arromde et associés concernant l'incidence de la goutte aux USA (69), confirmé par l'étude de Kuo et associés (3 :1 (H :F) en 2012) (9).

Dans notre étude, les médecins étaient plus de 95% à estimer le nombre de consultations pour accès de goutte à 10 ou moins de 10 par an. Le nombre annuel d'actes moyen d'un médecin généraliste étant estimé à environ 3800 en 2005 (source CARMF), la proportion de consultations pour accès de goutte serait de 0.002% selon eux. Cela coïnciderait avec les chiffres d'incidence obtenus dans les études citées en introduction de ce travail. Par exemple, l'étude de Kuo et associés montre une incidence de 1.77 pour 1000 habitant par an (9). En extrapolant pour une patientèle de généralistes qui doit représenter environ 1200 individus (chiffre obtenu à partir de la densité de MG en France : 82.7 pour 100000 habitants, source : site internet du gouvernement Observatoire des Territoires), environ 2 nouveaux cas de goutte par an seront diagnostiqués (le plus souvent suite à une mono-arthrite aiguë) par un médecin généraliste. Cela en ajoutant de potentiels accès chez des goutteux connus, un tel chiffre obtenu dans notre étude n'est pas surprenant.

Par ailleurs plus de 30% des médecins interrogés estiment que le nombre de consultations pour crise de goutte a diminué, alors qu'une grande majorité d'études épidémiologiques citées en introduction semblent indiquer que la prévalence et l'incidence de la maladie goutteuse est en progression.

Plus de 80% des médecins estimaient qu'entre 25 et 75% de leurs patients goutteux présentaient une ou plusieurs comorbidités. Encore une fois, cela est conforme avec les études de prévalence effectuées, notamment celle de Annemans et associés (parmi les patients goutteux en Grande-Bretagne, 27.7% étaient obèses, 17.5% étaient hypertendus ; en Allemagne, 25.9% étaient diabétiques, 18.5% étaient hypertendus) (1). Une analyse pathologie par pathologie nous aurait permis une comparaison plus précise mais l'objectif était de sortir une tendance, notre étude se basant sur le ressenti des professionnels de santé et non des données brutes.

## 4.2 PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE EN CAS DE CRISE DE GOUTTE

### 4.2.1 Éléments du diagnostic d'accès goutteux

Dans notre étude, il avait été demandé aux médecins quels étaient les éléments qui conduisent au diagnostic d'accès goutteux. La quasi-totalité a retenu les signes physiques en premier choix. Une réponse logique en médecine de premier recours et où un diagnostic précoce s'impose afin de débiter une thérapeutique efficace. Les recommandations de l'EULAR appuient le diagnostic clinique, en précisant qu'une inflammation brutale d'une articulation avec douleur, érythème et épanchement sont en faveur d'une arthropathie microcristalline. Toutefois cette présentation n'est pas spécifique d'une goutte. Par contre la présence d'une podagre et/ou d'un tophus sont hautement spécifiques en faveur du diagnostic de goutte. L'EULAR a rajouté que pour des présentations cliniques typiques, le diagnostic clinique est suffisamment précis, mais qu'il n'est pas définitif sans au moins une confirmation de la présence de cristaux d'urate dans l'articulation touchée.

Le terrain et les comorbidités du patient sont retenus en second choix par la majorité des médecins, et dans une moindre mesure l'hyperuricémie biologique. Les patients atteints de goutte présentent souvent un ou plusieurs éléments du syndrome métabolique. L'étude d'Annemans et associés montrait que 27,7% des patients atteints de goutte au Royaume-Uni et 13,3% en Allemagne étaient obèses, 8.3% (G-B) et 25.9% (Allemagne) étaient atteints de diabète (1).

Les médecins interrogés dans notre étude jugeaient à plus de 80%, qu'entre 25 et 75% des patients goutteux parmi leur patientèle présentaient une ou plusieurs comorbidités.

Concernant l'hyperuricémie biologique, elle est un élément important du diagnostic de goutte, mais comme rappelé dans les recommandations EULAR, une uricémie normale n'exclut pas le diagnostic d'accès goutteux et inversement, une hyperuricémie seule ne confirme pas ce diagnostic.

L'imagerie représentait le quatrième choix pour les médecins interrogés, alors que L'EULAR ne juge pas utile la prescription d'une radiographie dans le cadre d'une crise de goutte ou d'une goutte précoce, en dehors de la recherche d'un diagnostic différentiel.

Enfin le dernier choix était le prélèvement de liquide articulaire : il s'agit de l'examen permettant le diagnostic de certitude d'une goutte selon les recommandations de l'EULAR. Par contre, ce geste reste difficile à pratiquer en médecine générale courante, en dehors d'une grosse articulation atteinte facile à ponctionner comme le genou par exemple. C'est certainement la raison pour laquelle cet élément diagnostique a été placé en dernier choix par les médecins généralistes, d'autant plus que bien souvent les patients se présentant en cabinet de médecine générale sont connus comme goutteux et ne nécessitent pas de diagnostic de certitude.

#### **4.2.2 Prescription d'examens biologiques**

Concernant les examens biologiques en cas de première crise de goutte, 93.2% des médecins interrogés ont déclaré proposer un bilan sanguin. Parmi eux 84% prescrivait un dosage de l'uricémie. Ce dosage apparaît comme important car il s'agit évidemment du facteur de risque associé le plus fortement à la maladie goutteuse. Même si comme il a été précisé plus haut, une hyperuricémie ne confirme pas un diagnostic de crise goutteuse et une uricémie normale ne l'infirmes pas.

Une recherche de syndrome inflammatoire (Numération Formule Sanguine [NFS], Protéine C-Réactive [CRP]) est réalisée par environ un quart des praticiens interrogés, élément orientant vers une arthrite mais restant non spécifique de la goutte.

Enfin, de 20 à 30% des médecins effectuent une recherche de comorbidités associées, comme recommandée par l'EULAR, avec une créatininémie, un bilan glycémique et lipidique.

Il est à noter qu'un seul médecin parmi ceux interrogés pratique une analyse urinaire à la recherche d'une excrétion rénale d'acide urique, l'EULAR recommande cet examen, mais seulement chez certains patients ayant des antécédents familiaux de goutte, ayant moins de 25 ans ou ayant eu des calculs rénaux.

Une étude descriptive rétrospective de Cottrell et associés a analysé les données de médecins généralistes enregistrées dans la région de North Staffordshire le 19 Juillet 2012. Parmi une population majeure de 8686 patients, 312 étaient goutteux. 7 ont été exclus car ne présentant que des lithiases urinaires. Parmi les 305 patients goutteux, 74% avaient eu un dosage de l'uricémie au moins une fois, 11% seulement une clairance de la créatinine et 26% une glycémie à jeun (70). Cela corrobore les résultats obtenus dans notre étude, même si dans le cas de cette étude anglaise, il ne s'agit pas de patients se présentant pour une première crise de goutte.

#### **4.2.3 Prescription d'une imagerie**

Seulement 13.7% des médecins interrogés ont déclaré prescrire une imagerie systématique après une première crise de goutte. Comme précisé dans le chapitre précédent, une radiographie n'est pas indiquée en cas de crise de goutte par l'EULAR. Elle peut cependant être utile en cas de doute clinique.

### 4.3 PRESCRIPTION EN CAS DE CRISE DE GOUTTE

Dans notre étude, les médecins étaient 77.2% à prescrire de la colchicine, 65.9 % prescrivait des AINS, 65.9% un antalgique de palier 1. Les AINS et la colchicine représentaient donc le traitement de choix en cas d'accès goutteux. Par contre, seulement 4.5% ont déclaré prescrire des corticoïdes.

Ils étaient 84.1% à débiter le traitement par une monothérapie, parmi eux 73% prescrivait de la colchicine et 27% des AINS.

L'ACR recommande en cas de crise de goutte avec douleur faible à modérée (ce qui représente l'essentiel des cas de crise de goutte, au moins en cabinet de médecine générale) le choix d'une monothérapie entre les AINS, les corticoïdes oraux et la colchicine, avec le même niveau de preuve (grade A) pour les trois molécules ; le choix étant laissé au prescripteur en fonction des comorbidités, antécédents et allergies du patient traité.

Les recommandations de l'EULAR éditées en 2006 conseillent quant à elles les AINS et la colchicine en première intention en cas de crise de goutte non compliquée, en l'absence de contre-indication.

On observe donc que les préférences des médecins interrogés vont nettement vers le choix de la colchicine plutôt que des AINS en cas d'accès goutteux, en dehors de toute contre-indication, conformément aux recommandations de l'EULAR. Toutefois, notre étude ne précise pas le choix du médecin en cas de contre-indication, or les patients atteints de goutte sont bien souvent âgés et/ou poly-pathologiques interdisant l'usage de certains médicaments, dont parfois la colchicine et/ou les AINS.

Nous avons cherché à comparer en formant artificiellement deux groupes de médecins, s'il y avait une différence significative dans la pratique des médecins proposant plutôt de la colchicine en cas d'accès goutteux ou des AINS. Bien que ces deux traitements soient recommandés avec le même niveau de preuve dans les recommandations de l'EULAR ou de l'ACR, nous sommes partis de l'hypothèse que les médecins prescrivant en priorité la colchicine auraient une pratique plus « obsolète » vis-à-vis de la prise en charge globale de la goutte. Or, il se trouve que les deux groupes n'avaient pas de différence statistiquement significative concernant leurs caractéristiques (âge, formation sur la goutte) ou la majorité de leurs réponses à certains items du questionnaire (conseil d'une auto-médication en cas de crise de goutte, proposition d'un hypouricémiant après plusieurs crises de goutte, prescription d'une uricémie après une première crise de goutte). La seule différence statistiquement significative (p-value de 0.046) concerne la proposition ou non d'une alternative à l'allopurinol en cas d'intolérance ou d'inefficacité de ce dernier, et dans ce cas les médecins prescrivant de la colchicine lors d'une crise de goutte proposent en plus grande proportion une alternative à l'allopurinol que ceux qui proposent des AINS en cas de crise de goutte. Notre hypothèse de départ se trouve donc contredite, le groupe « colchicine » étant plus enclin à proposer une alternative à l'allopurinol par rapport au groupe « AINS ». Cependant, cette différence isolée ne permet pas de conclure au fait qu'un groupe offre une prise en charge plus actualisée que l'autre, d'autant plus que les effectifs comparés étaient faibles.

Le faible usage des corticoïdes peut être expliqué par la faible proportion d'études publiées concernant l'usage des corticoïdes dans la maladie goutteuse (seulement 4% des données de recherches sur la goutte, selon les recommandations EULAR). Pour autant, deux études comparant les corticoïdes aux AINS ont été réalisées : une première étude de Man et associés a prouvé une efficacité comparable entre prednisolone et indométacine (71); une seconde étude de Jannsens et associés a également montré que la prednisolone à la dose de 35 mg par jour pendant 5 jours était aussi bien tolérée et efficace que le naproxène à la dose de 500 mg deux fois par jour (39).

Nous avons demandé quelle molécule en particulier les médecins prescrivaient en cas de choix de traitement par AINS : 41.3% ont répondu le naproxène, qui est l'un des AINS recommandé par l'ACR. Par contre, l'EULAR n'a pas indiqué de préférence quant au choix de la molécule, les différentes études cliniques menées n'ayant pas prouvé de supériorité d'une molécule par rapport à une autre (72) (73). Par ailleurs, l'EULAR met en garde les prescripteurs concernant les effets indésirables, notamment gastro-intestinaux, qui sont très fréquents lors de l'utilisation d'AINS; à noter la classe des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase dont l'ACR a suggéré l'utilisation notamment d'etoricoxib et de lumiracoxib, mais les molécules ont été retirées aux USA ainsi que d'autres pays, en raison d'effets secondaires trop importants (hépatotoxicité essentiellement) et l'EULAR en note le risque cardiovasculaire potentiel. Il s'agit peut-être de la raison pour laquelle les médecins ont préféré majoritairement l'usage de la colchicine, qui elle non plus n'est pas dénuée d'effets indésirables (diarrhées sévères en particulier et néphrotoxicité), mais peut-être moins graves en cas de survenue.

Dans notre étude, 4 médecins parmi ceux interrogés ont évoqué l'usage de la glace au niveau de (ou des) articulation(s) touchée(s), qui est recommandée par l'ACR en première ligne avec le traitement médicamenteux.

## 4.4 TRAITEMENT DE FOND

### 4.4.1 Indication d'un traitement hypouricémiant

Dans notre étude, il avait été demandé aux médecins à quel moment ils envisageaient un traitement hypo-uricémiant parmi 4 propositions ; près de 60% ont répondu « Après plusieurs épisodes de goutte ».

Selon l'ACR, les indications d'un traitement hypouricémiant sont, une fois le diagnostic d'arthrite goutteuse établie: la présence d'un ou plusieurs tophi, des accès de goutte fréquents (plus de 2 par an), une insuffisance rénale chronique de grade 2 ou plus, un passé d'urolithiase biologiquement avéré.

Même si les propositions de la question étaient imprécises (« plusieurs crises de goutte par an » aurait été plus juste), cela montre la difficulté chez les médecins, qui doivent gérer et contrôler de nombreuses pathologies à la fois, de prescrire « au bon moment » l'allopurinol. Cela peut expliquer un traitement en excès d'une hyperuricémie biologique sans survenue de crise de goutte ou une absence de traitement en cas par exemple de survenue de plusieurs crises de goutte en moins d'un an sans hyperuricémie biologique.

La question d'un traitement prophylactique et de sa durée lors de l'initiation d'un traitement hypouricémiant aurait pu être intéressante, mais elle a été occultée, le sujet de l'étude se concentrant essentiellement sur la prise en charge de l'accès goutteux.

#### **4.4.2 Allopurinol et alternatives à l'allopurinol**

L'Allopurinol est le traitement hypouricémiant de première intention et en cas d'intolérance ou d'inefficacité de l'Allopurinol, les médecins interrogés étaient partagés concernant l'usage d'une alternative à l'allopurinol, traitement hypouricémiant « historique » : seulement 40.9% en proposaient une, et parmi eux 12 sur 18 envisageaient le fébuxostat.

L'ACR propose en première ligne un inhibiteur de la xanthine oxydase, laissant le choix aux praticiens entre l'allopurinol et le fébuxostat. Par ailleurs, si au moins l'un des deux n'est pas toléré ou contre-indiqué, l'ACR propose avec un niveau de recommandation plus faible le probénécide, qui a été proposé par un seul médecin de notre étude.

Il est étonnant d'observer qu'une majorité des médecins interrogés ne propose pas d'alternative en cas d'intolérance ou d'inefficacité de l'allopurinol. A ce titre, nous avons comparé arbitrairement le groupe de médecins qui proposent le fébuxostat en alternative à l'allopurinol et le groupe qui ne le proposent pas. Nous avons constaté que les deux groupes étaient comparables que ce soit pour l'âge moyen, la durée d'installation, la prescription d'une uricémie en cas d'accès goutteux ou le fait qu'ils aient suivi ou non une formation spécifique sur la goutte. De ce fait l'âge, la proximité ou non des études médicales ou le suivi d'une formation ne semblent pas avoir d'influence sur les habitudes de prescription des médecins, au moins dans le cadre de la prescription d'un hypouricémiant. Cela reste à pondérer, car nos effectifs étaient faibles (surtout en comparaison de groupes) et au moins pour le suivi d'une formation spécifique, nous observions une proportion plus grande de médecins ayant suivi une formation dans le groupe « fébuxostat + », cependant la comparaison ne montrait pas de différence statistiquement significative ( $p=0.32$ ).

Les effets secondaires de l'allopurinol sont assez fréquents, notamment le syndrome d'hypersensibilité à l'allopurinol (une étude de Stamp et associés suggère que 2% des patients sous allopurinol développent un rash cutané peu sévère, aggravé avec une co-prescription d'ampicilline, d'amoxicilline, de thiazidiques (74); dans une autre étude de Lupton et associés, il est estimé qu'un patient sur mille va développer un syndrome d'hypersensibilité sous allopurinol (75). Par ailleurs, il est nécessaire d'adapter le dosage quotidien d'allopurinol en cas

d'insuffisance rénale modérée et souvent le taux d'uricémie cible ne peut parfois pas être atteint avec une dose diminuée. Le febuxostat n'est lui non plus pas dénué de risque (notamment de syndrome d'hypersensibilité), mais il présente l'avantage de ne pas avoir besoin d'adaptation de dosage en cas d'insuffisance rénale légère à modérée, ou d'insuffisance hépatique (étude CONFIRMS) (64). Par contre il n'y a pas suffisamment de données actuellement pour valider le traitement en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère.

La relative nouveauté du febuxostat explique probablement la faible proportion de médecins interrogés dans notre étude qui le proposent à leurs patients (12 sur 44). Malgré les études princeps et les recommandations ACR qui ont validé l'usage de ce traitement, même en première intention, le recul est encore faible pour l'usage de cette molécule en pratique courante. Une composante médico-économique n'est certainement pas à ignorer non plus, le prix d'une boîte d'Adenuric © étant de 29,64 Euros contre 2,17 Euros pour une boîte d'allopurinol. En outre le febuxostat n'est pas encore générique.

Concernant l'usage des uricosuriques, un seul médecin parmi ceux interrogés les a proposés en alternative à l'allopurinol. Il s'agit d'un traitement peu utilisé en pratique courante, comme le prouve notre étude même si l'effectif de médecins est restreint. Il peut cependant être intéressant en cas d'intolérance ou de contre-indication aux inhibiteurs de la xanthine oxydase. Tout comme les inhibiteurs de la xanthine oxydase, il n'est pas indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère. Il est également contre-indiqué en cas d'antécédent de lithiase urinaire, et un dosage urinaire de l'acide urique doit être effectué en cas d'antécédent familial de goutte précoce (inférieur à 25 ans) ou de colique néphrétique, puisque comme leur nom le suggère ils ont pour propriété d'augmenter l'excrétion rénale de l'acide urique.

#### **4.4.3 Usage des hypouricémiants en pratique courante**

Cette faiblesse du traitement hypouricémiant et des alternatives à l'allopurinol (par manque de connaissances ou absence de volonté de prescrire une alternative à l'allopurinol en cas de contre-indication ou d'inefficacité), semblent conduire vers un « sous-traitement » de la population atteinte de goutte. Cela s'ajoute à une mauvaise observance des patients, qui n'a pas été abordée dans notre étude.

Deux études de prévalence de grande envergure semblent confirmer cette impression : dans l'étude de Annemans et associés, 63% des patients britanniques atteints de goutte étaient sous traitement hypouricémiant. Par contre 84.5% des patients allemands étaient traités, ce qui prouve qu'en Allemagne, la prise en charge de la goutte est probablement meilleure (1); dans l'étude de Kuo et associés, en Grande-Bretagne en 2012 seulement 37.63% des patients atteints de goutte se sont vus prescrire un traitement hypouricémiant et parmi les patients qui ont été diagnostiqués goutteux en 2012, 18.6% ont été mis sous hypouricémiant dans les 6 mois après la crise goutteuse et 27.3% dans les 12 mois (9). Ces résultats sont à pondérer car il n'est pas précisé dans ces études si les patients entrent bien dans une des indications d'un traitement hypouricémiant.

Dans l'étude de Cottrell et associés déjà vue ci-dessus, parmi les 305 patients goutteux, 34% avaient déjà utilisé un hypouricémiant, seulement 25% étaient toujours traité (75). Dans ces 77 patients, 76 étaient sous allopurinol et 1 sous probenecide. Parmi les 28 patients ayant reçu précédemment un traitement hypouricémiant, 26 étaient sous allopurinol, 1 sous fébuxostat et 1 sous probenecide (70). Cela montre encore une fois le sous-traitement de fond des patients goutteux, et également que les alternatives à l'allopurinol sont très peu employées.

## 4.5 EDUCATION DU PATIENT GOUTTEUX

### 4.5.1 Conseils hygiéno-diététiques

La quasi-totalité des MG interrogés informaient leurs patients à risque de goutte ou déjà goutteux à propos des règles hygiéno-diététiques. Parmi eux une grande majorité conseillaient un régime pauvre en purines, 40.9% une limitation de la consommation d'alcool, un quart une hydratation abondante.

L'ACR a édité un tableau de recommandations spécifiques pour les patients atteints de goutte (Figure 20).

| Specific Recommendations:<br>GENERAL HEALTH, DIET, AND LIFESTYLE MEASURES FOR GOUT PATIENTS#:   |  |  |
|---|--|--|
| <small># Evidence Grades for Recommendations:<br/>           Level A: Supported by multiple (ie, more than one) randomized clinical trials or meta-analyses<br/>           Level B: Derived from a single randomized trial, or nonrandomized studies.<br/>           Level C: Consensus opinion of experts, case studies, or standard-of-care.</small>  |  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Weight loss for obese patients, to achieve BMI that promotes general health</li> <li>• Healthy overall diet <sup>^</sup></li> <li>• Exercise (Achieve physical fitness)</li> <li>• Smoking cessation</li> <li>• Stay well hydrated</li> </ul>  |  |  |
| Avoid   | Limit  | Encourage <sup>&gt;</sup>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Organ meats high in purine content (eg, sweetbreads, liver, kidney) <span style="float: right;">B</span></li> </ul>  | Serving Sizes of:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Beef, Lamb, Pork</li> <li>• Seafood with high purine content (eg, sardines, shellfish) <span style="float: right;">B</span></li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Low-fat or non-fat dairy products <span style="float: right;">B</span></li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• High fructose corn syrup-sweetened sodas, other beverages, or foods <span style="float: right;">C</span></li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Servings of naturally sweet fruit juices</li> <li>• Table sugar, and sweetened beverages and desserts <span style="float: right;">C</span></li> <li>• Table salt, including in sauces and gravies <span style="float: right;">C</span></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vegetables <span style="float: right;">C</span></li> </ul>                        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alcohol overuse (defined as more than 2 servings per day for a male and 1 serving per day for a female) in all gout patients <span style="float: right;">B</span></li> <li>• Any alcohol use in gout during periods of frequent gout attacks, or advanced gout under poor control <span style="float: right;">C</span></li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alcohol (particularly beer, but also wine and spirits) in all gout patients <span style="float: right;">B</span></li> </ul>   |  |
| <small><sup>^</sup>Without a specific task force panel (TFP) vote, adherence to diets for cardiac health and control of co-morbidities such as obesity, metabolic syndrome, diabetes, hyperlipidemia, and hypertension was stressed for gout patients, as appropriate.<br/> <sup>&gt;</sup>Lack of TFP voting consensus: Cherries and Cherry Products, Ascorbate (In Supplements or Foods), Nuts, Legumes</small> |  |  |

Figure 20. Recommandations ACR pour la prise en charge non médicamenteuse de la goutte



L'EULAR recommandait de la même manière sur le plan des mesures non médicamenteuses, en insistant sur la perte de poids, le régime pauvre en purines et la limitation voire l'arrêt de toute consommation alcoolique.

Ces recommandations ont été établies grâce à des études de cohorte de grande envergure (cf. étude HPFS vue dans l'introduction (32)). L'étude récente de Zykova et associés publiée en 2014 analysant deux bases de données de surveillance (l'une australienne et l'autre norvégienne) a confirmé que la consommation d'alcool, de viande et de lipides avait un lien direct avec une élévation de l'uricémie, qui est rappelons-le le facteur de risque le plus fortement lié à la maladie goutteuse. Par contre il a été observé que la consommation de poisson n'avait pas d'incidence sur l'uricémie (toutefois les espèces des poissons consommés n'étaient pas précisées). A l'inverse, une consommation de produits laitiers, de fruits frais sont liés à un faible taux d'uricémie. La consommation de légumes n'avait pas d'influence sur le taux d'uricémie. Il est à noter que cette étude montre que la consommation de calcium et de vitamine B2 a une influence bénéfique sur le taux d'uricémie (les vitamines B1 et B9 ont montré la même influence mais seulement dans la cohorte australienne) (76).

On constate que les médecins interrogés dans notre étude ont insisté sur le régime alimentaire spécifique aux patients goutteux puisque 77.3% l'ont précisé dans leur réponse. Par contre, relativement peu ont mentionné des conseils plus généraux comme la perte de poids ou l'exercice physique.

Ces conseils sont importants puisque par exemple dans l'étude de Rochester d'Arromdee et associés, les patients auxquels il a été porté un diagnostic de goutte présentaient un IMC moyen de 29.8, et 75.7% présentaient une hypercholestérolémie (période 95-96, et les chiffres de la période 77-78 étaient comparables) (10).

Concernant les conseils donnés aux patients goutteux, l'étude de Cottrell et associés basée sur les données de médecins généralistes anglais montre que, parmi les 305 patients atteints de goutte, 14% ont reçu des conseils à propos du régime alimentaire, 6% à propos de la consommation d'alcool, et seulement 2% à propos du mode de vie (70). Cela est à relativiser car il s'agissait de preuves enregistrées en données informatiques et non de ce qui a été dit à l'oral par les médecins lors des consultations.

Il est également intéressant d'observer quelles sont les connaissances des patients goutteux, reflets d'une bonne éducation de la part des médecins, même si cela n'a pas été effectué dans notre étude. Une étude de Harrold et associés (77) publiée en 2012 a interrogé une population de patients inclus dans un plan de soins du Massachusetts, identifiés comme ayant eu au moins une consultation ayant pour motif un diagnostic de goutte sur deux années (2008-2009). Il leur a été envoyé un questionnaire les interrogeant sur leurs connaissances vis-à-vis de la goutte. 500 patients ont été inclus, 240 ont répondu. Parmi eux, une proportion élevée pensait que les légumes et le poulet favorisaient la survenue de crise de goutte (respectivement 58% et 55%). Par contre, une minorité pensaient que les fruits de mer, la viande de bœuf et de porc ne la favorisaient pas (respectivement 23%, 22% et 7%). 43% seulement savaient que la bière était un facteur déclenchant de crise. De plus, la connaissance de ces facteurs diététiques était moins bonne chez les patients dont la goutte était active, de manière significative (score de 2.7 versus

3.6,  $p=0.014$ ). 6% de ces patients étaient suivis par un rhumatologue, et leurs connaissances vis-à-vis du régime alimentaire n'étaient pas meilleures.

Ces études ont un effectif faible, et sont unicentriques, mais cela prouve une tendance d'une information suboptimale des patients goutteux vis-à-vis de leur maladie.

#### **4.5.2 Auto-médication en cas d'accès goutteux**

La question d'une éventuelle auto-médication par le patient en cas de crise de goutte n'est pas abordée dans les recommandations de l'EULAR ou de l'ACR. A cette question, 59.5% des médecins interrogés lors de notre étude conseillent à leurs patients une automédication en cas de crise de goutte. Parmi ces médecins, une majorité conseille l'utilisation de colchicine.

Nous n'avons pas trouvé d'études relatant de ce sujet dans la littérature médicale accessible. Le sujet semble discuté, comme le prouve le résultat de notre étude à cette question. Sans avoir de recommandation ou d'étude qui étaye le sujet, il semble difficile de conclure en faveur ou non de cette pratique. L'auto-médication n'est habituellement pas conseillée par le monde médical en raison des risques pour la santé d'un traitement utilisé avec une posologie inadaptée. Mais dans le cas d'une maladie chronique comme celle de la goutte, avec des patients qui auraient été correctement informés, cela semble une option acceptable, d'autant que l'accès goutteux doit être pris en charge rapidement afin de limiter la douleur au maximum.

## **4.6 BIAIS ET LIMITES DE L'ETUDE**

Un biais de sélection apparaît comme évident : nous avons décidé arbitrairement de limiter à une zone géographique les médecins inclus dans notre étude, sans se soucier objectivement d'une représentativité à une échelle nationale. De plus le pourcentage de réponses à notre questionnaire est relativement faible avec 28.3% de répondants au total. Cela induit une signification des résultats obtenus moins importante avec un effectif réduit, d'autant plus qu'on ne peut savoir pourquoi les médecins n'ont pas répondu (manque de temps ? Désintérêt pour le sujet ? Réticence vis-à-vis d'une évaluation ?).

Il existe également un biais au niveau du mode de recueil des données. Effectivement le questionnaire est rempli par le médecin lui-même, et il lui est demandé d'évaluer de manière subjective l'épidémiologie de la goutte. De même pour l'évaluation de ses pratiques. Une analyse des données de chaque médecin, en effectuant une recherche par mot-clé, aurait été certainement plus valide sur le plan statistique. Cela n'a pas été fait pour cause de faisabilité, il aurait fallu également une coopération de la part des médecins qui autoriseraient un accès à des données confidentielles, et il aurait été compréhensible de se heurter à un grand nombre de refus. Mais il se trouve au final, par exemple pour les données épidémiologiques, que l'impression des médecins se retrouve confirmée par les études de grande échelle.

Quant à l'étude en elle-même : le but était d'analyser les habitudes de prescription des médecins dans la crise de goutte. Or il est apparu au moment de la collecte des résultats, que la question de la gestion des hypouricémiantes et entre autres la prophylaxie lors de l'initiation d'un tel traitement auraient été intéressants à analyser, également la gestion d'un hypouricémiant au décours d'un accès goutteux. Par ailleurs, la gestion de la maladie goutteuse en cas d'insuffisance rénale chronique ou associée à d'autres traitements (notamment les diurétiques) a été peu abordée dans notre étude, alors qu'elle pose un réel problème aux cliniciens lorsqu'ils y sont confrontés.

Les posologies et durées de traitement n'ont également pas été abordées. Il était difficile de définir un « gold standard » sachant que les doses sont adaptées à chaque patient et à l'intensité de la crise. Aussi, nous avons pris le parti de poser des questions simples, étant le moins rébarbatives possibles pour permettre aux médecins d'y répondre le plus rapidement possible.

# 5 CONCLUSION

---

THESE SOUTENUE PAR : Frédéric KAYSER

TITRE : ETUDE DESCRIPTIVE DE LA PRISE EN CHARGE DE LA GOUTTE EN PRATIQUE DE MEDECINE GENERALE DANS LE BASSIN ANNECIEN

La goutte est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent dans les pays dits développés. De nombreuses études de grande envergure ont prouvé que son incidence et sa prévalence sont en progression depuis une quarantaine d'années, liées certainement à un changement d'habitudes alimentaires et une plus grande sédentarisation.

Si la maladie est bien connue, sa prise en charge thérapeutique est difficile car souvent intriquée avec une ou plusieurs autres pathologies. De nouveaux traitements luttant contre l'hyperuricémie, reconnue comme le principal facteur de risque de goutte, sont apparus sur le marché comme le fébuxostat ou sont en cours d'expérimentation, permettant une alternative au traitement historique qu'est l'allopurinol.

L'American College of Rheumatology (ACR) a édité en 2012 ses recommandations concernant la prise en charge thérapeutique (médicamenteuse et diététique) de l'accès aigu de goutte et de l'hyperuricémie chronique.

Dans ce contexte de progression de la maladie tant en termes de prévalence que d'incidence, nous nous sommes demandés comment les médecins généralistes, premiers et souvent uniques recours des patients goutteux, la prenaient en charge. Nous avons alors construit un questionnaire original afin d'analyser leurs habitudes de prescription, ainsi que leur ressenti en terme d'épidémiologie, pour les confronter aux recommandations de l'ACR et de l'European League Against Rheumatism (EULAR). Les questionnaires ont été adressés aux médecins généralistes du bassin annecien.

Les résultats ont montré que les médecins prescrivent en grande majorité de la colchicine en cas de crise de goutte. Les AINS sont également prescrits mais en moindre mesure. Les corticoïdes oraux eux ne sont jamais prescrits en monothérapie, alors que l'ACR a validé les trois traitements en première intention.

Concernant le traitement de l'hyperuricémie chronique en cas de maladie goutteuse, une majorité ne propose pas d'alternative à l'allopurinol en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'inefficacité, alors que l'ACR recommande l'allopurinol ou le fébuxostat en première intention, et le probénécide en deuxième intention. Cela pourrait conduire à une sous prescription des traitements de fond chez les patients goutteux comme semblent le prouver certaines études de cohorte.

La quasi-totalité des médecins rappellent à leurs patients goutteux ou à risque de goutte, les règles hygiéno-diététiques dont le régime pauvre en purines. La recherche des comorbidités, par exemple lors d'un bilan sanguin en cas de crise de goutte, semble peu répandue au vu des résultats obtenus dans notre étude.

Malgré l'édition récente de recommandations en cas de maladie goutteuse, les médecins généralistes interrogés semblent avoir conservé leurs habitudes antérieures pour sa prise en charge. La question qui se pose alors est de savoir comment y remédier, quand le médecin généraliste est déjà impliqué et préoccupé par le suivi de nombreuses pathologies chroniques dont les traitements sont eux aussi en évolution (diabète, hypertension artérielle notamment), d'autant que comme cela a été abordé dans notre étude cela représente un faible pourcentage de consultations. La formation continue et la lecture de la presse médicale restent les moyens principaux d'actualisation des connaissances mais leur pratique est souvent limitée par le volume de travail des médecins. La consultation de sites en ligne de type HAS est toujours précieuse mais la goutte ne figure pas parmi les principales pathologies en santé publique.

Enfin, l'éducation des patients doit être renforcée ainsi que l'information de la population à risque dans une optique de prévention, avec la distribution de fiches de conseil alimentaire ou de réunions d'information, en plus du simple suivi par le médecin généraliste.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 29/5/2015

LE DOYEN



LE PRESIDENT DE LA THESE

PROFESSEUR R. JUVIN

A handwritten signature in black ink, appearing to be "R. Juvin".

# Bibliographie

1. Annemans L, Spaepen E, Gaskin M, Bonnemaire M, Malier V, Gilbert T, et al. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000-2005. *Ann Rheum Dis.* juill 2008;67(7):960- 6.
2. 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.* oct 2011;63(10):3136- 41.
3. LENNANE GA, ROSE BS, ISDALE IC. Gout in the Maori. *Ann Rheum Dis.* juin 1960;19:120- 5.
4. Prior IA, Rose BS. Uric acid, gout and public health in the South Pacific. *N Z Med J.* mai 1966;65(405):295- 300.
5. Klemp P, Stansfield SA, Castle B, Robertson MC. Gout is on the increase in New Zealand. *Ann Rheum Dis.* janv 1997;56(1):22- 6.
6. Wallace KL, Riedel AA, Joseph-Ridge N, Wortmann R. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population. *J Rheumatol.* août 2004;31(8):1582- 7.
7. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum.* mai 1998;41(5):778- 99.
8. Currie WJ. Prevalence and incidence of the diagnosis of gout in Great Britain. *Ann Rheum Dis.* avr 1979;38(2):101- 6.
9. Kuo C-F, Grainge MJ, Mallen C, Zhang W, Doherty M. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis.* avr 2015;74(4):661- 7.
10. Arromdee E, Michet CJ, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Epidemiology of gout: is the incidence rising? *J Rheumatol.* nov 2002;29(11):2403- 6.
11. Elliot AJ, Cross KW, Fleming DM. Seasonality and trends in the incidence and prevalence of gout in England and Wales 1994-2007. *Ann Rheum Dis.* nov 2009;68(11):1728- 33.
12. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Bardin T, Barskova V, Conaghan P, 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.* oct 2006;65(10):1301- 11.
13. Ea H-K. [Mechanisms of gout inflammation]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. sept 2011;40(9 Pt 1):836- 43.
14. Joosten LAB, Netea MG, Mylona E, Koenders MI, Malireddi RKS, Oosting M, et al. Engagement of fatty acids with Toll-like receptor 2 drives interleukin-1 $\beta$  production via

- the ASC/caspase 1 pathway in monosodium urate monohydrate crystal-induced gouty arthritis. *Arthritis Rheum.* nov 2010;62(11):3237- 48.
15. Dalbeth N, Haskard DO. Mechanisms of inflammation in gout. *Rheumatol Oxf Engl.* sept 2005;44(9):1090- 6.
  16. Lioté F, Ea H-K. Recent developments in crystal-induced inflammation pathogenesis and management. *Curr Rheumatol Rep.* juin 2007;9(3):243- 50.
  17. Lioté F, Prudhommeaux F, Schiltz C, Champy R, Herbelin A, Ortiz-Bravo E, et al. Inhibition and prevention of monosodium urate monohydrate crystal-induced acute inflammation in vivo by transforming growth factor beta1. *Arthritis Rheum.* juill 1996;39(7):1192- 8.
  18. Shi Y, Mucsi AD, Ng G. Monosodium urate crystals in inflammation and immunity. *Immunol Rev.* janv 2010;233(1):203- 17.
  19. Pétrilli V, Martinon F. The inflammasome, autoinflammatory diseases, and gout. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* déc 2007;74(6):571- 6.
  20. Martinon F. Mechanisms of uric acid crystal-mediated autoinflammation. *Immunol Rev.* janv 2010;233(1):218- 32.
  21. Dalbeth N, Pool B, Gamble GD, Smith T, Callon KE, McQueen FM, et al. Cellular characterization of the gouty tophus: a quantitative analysis. *Arthritis Rheum.* mai 2010;62(5):1549- 56.
  22. Dalbeth N, Smith T, Nicolson B, Clark B, Callon K, Naot D, et al. Enhanced osteoclastogenesis in patients with tophaceous gout: urate crystals promote osteoclast development through interactions with stromal cells. *Arthritis Rheum.* juin 2008;58(6):1854- 65.
  23. Bouchard L, de Médicis R, Lussier A, Naccache PH, Poubelle PE. Inflammatory microcrystals alter the functional phenotype of human osteoblast-like cells in vitro: synergism with IL-1 to overexpress cyclooxygenase-2. *J Immunol Baltim Md 1950.* 15 mai 2002;168(10):5310- 7.
  24. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P, 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 (ESCSIT). *Ann Rheum Dis.* oct 2006;65(10):1312- 24.
  25. Lin KC, Lin HY, Chou P. Community based epidemiological study on hyperuricemia and gout in Kin-Hu, Kinmen. *J Rheumatol.* avr 2000;27(4):1045- 50.
  26. Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med.* mars 1987;82(3):421- 6.
  27. Bhole V, de Vera M, Rahman MM, Krishnan E, Choi H. Epidemiology of gout in women: Fifty-two-year followup of a prospective cohort. *Arthritis Rheum.* avr 2010;62(4):1069- 76.
  28. Scott JT, Pollard AC. Uric acid excretion in the relatives of patients with gout. *Ann Rheum Dis.* juill 1970;29(4):397- 400.



29. Emmerson BT, Nagel SL, Duffy DL, Martin NG. Genetic control of the renal clearance of urate: a study of twins. *Ann Rheum Dis.* mars 1992;51(3):375- 7.
30. Graessler J, Graessler A, Unger S, Kopprasch S, Tausche A-K, Kuhlisch E, et al. Association of the human urate transporter 1 with reduced renal uric acid excretion and hyperuricemia in a German Caucasian population. *Arthritis Rheum.* janv 2006;54(1):292- 300.
31. Dehghan A, Köttgen A, Yang Q, Hwang S-J, Kao WL, Rivadeneira F, et al. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study. *Lancet.* 6 déc 2008;372(9654):1953- 61.
32. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study. *Arch Intern Med.* 11 avr 2005;165(7):742- 8.
33. Roddy E, Doherty M. Epidemiology of gout. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(6):223.
34. Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 15 févr 2007;57(1):109- 15.
35. Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet.* 23 janv 2010;375(9711):318- 28.
36. Hull RG. Polyarticular gout. *Lancet.* 20 mai 1989;1(8647):1142.
37. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res.* oct 2012;64(10):1431- 46.
38. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae S, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res.* oct 2012;64(10):1447- 61.
39. Janssens HJEM, Janssen M, van de Lisdonk EH, van Riel PLCM, van Weel C. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet.* 31 mai 2008;371(9627):1854- 60.
40. Laine L, White WB, Rostom A, Hochberg M. COX-2 selective inhibitors in the treatment of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* déc 2008;38(3):165- 87.
41. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, Zhang W, Doherty M, Seckl J, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatol Oxf Engl.* août 2007;46(8):1372- 4.
42. Rubin BR, Burton R, Navarra S, Antigua J, Londoño J, Pryhuber KG, et al. Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum.* févr 2004;50(2):598- 606.



43. Willburger RE, Mysler E, Derbot J, Jung T, Thurston H, Kreiss A, et al. Lumiracoxib 400 mg once daily is comparable to indomethacin 50 mg three times daily for the treatment of acute flares of gout. *Rheumatol Oxf Engl*. juill 2007;46(7):1126- 32.
44. Schumacher HR, Berger MF, Li-Yu J, Perez-Ruiz F, Burgos-Vargas R, Li C. Efficacy and tolerability of celecoxib in the treatment of acute gouty arthritis: a randomized controlled trial. *J Rheumatol*. sept 2012;39(9):1859- 66.
45. Schlesinger N, Schumacher R, Catton M, Maxwell L. Colchicine for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD006190.
46. Terkeltaub RA. Colchicine update: 2008. *Semin Arthritis Rheum*. juin 2009;38(6):411 - 9.
47. Nuki G. Colchicine: its mechanism of action and efficacy in crystal-induced inflammation. *Curr Rheumatol Rep*. juill 2008;10(3):218- 27.
48. Janssens HJEM, Lucassen PLBJ, Van de Laar FA, Janssen M, Van de Lisdonk EH. Systemic corticosteroids for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD005521.
49. Gaffo AL, Saag KG. Are glucocorticoids equivalent to NSAIDs for the treatment of gout flares? *Nat Clin Pract Rheumatol*. janv 2009;5(1):12- 3.
50. Schlesinger N, Mysler E, Lin H-Y, De Meulemeester M, Rovensky J, Arulmani U, et al. Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double-blind, randomised study. *Ann Rheum Dis*. juill 2011;70(7):1264- 71.
51. Schumacher HR Jr, Evans RR, Saag KG, Clower J, Jennings W, Weinstein SP, et al. Riloncept (interleukin-1 trap) for prevention of gout flares during initiation of uric acid-lowering therapy: results from a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, confirmatory efficacy study. *Arthritis Care Res*. oct 2012;64(10):1462- 70.
52. Rott KT, Agudelo CA. Gout. *JAMA J Am Med Assoc*. 4 juin 2003;289(21):2857- 60.
53. Wolfram G, Colling M. [Total purine content in selected foods]. *Z Für Ernährungswissenschaft*. déc 1987;26(4):205- 13.
54. Maclachlan MJ, Rodnan GP. Effect of food, fast and alcohol on serum uric acid and acute attacks of gout. *Am J Med*. janv 1967;42(1):38- 57.
55. Gibson T, Rodgers AV, Simmonds HA, Court-Brown F, Todd E, Meilton V. A controlled study of diet in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. avr 1983;42(2):123- 7.
56. Nicholls A, Scott JT. Effect of weight-loss on plasma and urinary levels of uric acid. *Lancet*. 9 déc 1972;2(7789):1223- 4.
57. Desein PH, Shipton EA, Stanwix AE, Joffe BI, Ramokgadi J. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. *Ann Rheum Dis*. juill 2000;59(7):539- 43.
58. Hamburger M, Baraf HSB, Adamson TC 3rd, Basile J, Bass L, Cole B, et al. 2011 Recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia. *Postgrad Med*. nov 2011;123(6 Suppl 1):3- 36.

59. Markel A. Allopurinol-induced DRESS syndrome. *Isr Med Assoc J IMAJ*. oct 2005;7(10):656- 60.
60. Roujeau J-C. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology*. 15 avr 2005;209(2):123- 9.
61. Perez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Calabozo M, Herrero-Beites A, García-Erauskin G, Ruiz-Lucea E. Efficacy of allopurinol and benzbromarone for the control of hyperuricaemia. A pathogenic approach to the treatment of primary chronic gout. *Ann Rheum Dis*. sept 1998;57(9):545- 9.
62. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Streit J, 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*. 15 nov 2008;59(11):1540- 8.
63. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 8 déc 2005;353(23):2450- 61.
64. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E, 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(2):R63.
65. Sundry JS, Ganson NJ, Kelly SJ, Scarlett EL, Rehrig CD, Huang W, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous PEGylated recombinant mammalian urate oxidase in patients with refractory gout. *Arthritis Rheum*. mars 2007;56(3):1021- 8.
66. Sherman MR, Saifer MGP, Perez-Ruiz F. PEG-uricase in the management of treatment-resistant gout and hyperuricemia. *Adv Drug Deliv Rev*. 3 janv 2008;60(1):59- 68.
67. Schlesinger N, Yasothan U, Kirkpatrick P. Pegloticase. *Nat Rev Drug Discov*. janv 2011;10(1):17- 8.
68. Crittenden DB, Pillinger MH. New therapies for gout. *Annu Rev Med*. 2013;64:325- 37.
69. Arromdee E, Michet CJ, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Epidemiology of gout: is the incidence rising? *J Rheumatol*. nov 2002;29(11):2403- 6.
70. Cottrell E, Crabtree V, Edwards JJ, Roddy E. Improvement in the management of gout is vital and overdue: an audit from a UK primary care medical practice. *BMC Fam Pract*. 2013;14:170.
71. Man CY, Cheung ITF, Cameron PA, Rainer TH. Comparison of oral prednisolone/paracetamol and oral indomethacin/paracetamol combination therapy in the treatment of acute goutlike arthritis: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med*. mai 2007;49(5):670- 7.
72. Altman RD, Honig S, Levin JM, Lightfoot RW. Ketoprofen versus indomethacin in patients with acute gouty arthritis: a multicenter, double blind comparative study. *J Rheumatol*. sept 1988;15(9):1422- 6.

73. Weiner GI, White SR, Weitzner RI, Rubinstein HM. Double-blind study of fenoprofen versus phenylbutazone in acute gouty arthritis. *Arthritis Rheum.* avr 1979;22(4):425- 6.
74. Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, Dockerty JL, Drake J, Frampton C, et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum.* août 2012;64(8):2529- 36.
75. Lupton GP, Odom RB. The allopurinol hypersensitivity syndrome. *J Am Acad Dermatol.* oct 1979;1(4):365- 74.
76. Zykova SN, Storhaug HM, Toft I, Chadban SJ, Jenssen TG, White SL. Cross-sectional analysis of nutrition and serum uric acid in two Caucasian cohorts: the AusDiab Study and the Tromsø study. *Nutr J.* 14 mai 2015;14(1):49.
77. Harrold LR, Mazor KM, Peterson D, Naz N, Firreno C, Yood RA. Patients' knowledge and beliefs concerning gout and its treatment: a population based study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13:180.

# Annexes

- 1. Questionnaire aux Médecins Généralistes**
- 2. Pyramide alimentaire adaptée aux patients goutteux**
- 3. Aliments riches en purines**

# Questionnaire aux Médecins Généralistes

## Enquête sur la prise en charge de la maladie goutteuse et de l'hyperuricémie chronique en cabinet de Médecine Générale, en Haute-Savoie.

\*Obligatoire

### 1. Evaluation épidémiologique :

(ne pas remplir le cadre ci-dessous)

#### a) Estimez la fréquence de consultations ayant pour motif/diagnostic principal un accès aigu de goutte : \*

- Moins de 1 par an
- 1 à 5 par an
- 5 à 10 par an
- Plus de 10 par an

#### b) Estimez l'âge moyen des patients ayant consulté pour accès de goutte : \*

- Moins de 20 ans
- Entre 20 et 50 ans
- Entre 50 et 70 ans
- Plus de 70 ans

#### c) Estimez-vous que le ratio hommes/femmes, parmi vos patients atteints de goutte, est:

- Nettement en faveur des hommes (plus de 3 hommes pour 1 femme)
- Plutôt en faveur des hommes (1 à 3 hommes pour une femme)
- Nul (1 homme pour 1 femme)
- Plutôt en faveur des femmes (1 à 3 femmes pour 1 homme)
- Nettement en faveur des femmes (plus de 3 femmes pour 1 homme)

#### d) Estimez la proportion de patients qui sont traités avec un hypouricémiant dans votre patientèle globale: \*

- De 0 à 25%
- De 25 à 50%
- De 50 à 75%
- De 75 à 100%

**e) Si vous pratiquez depuis plus de 10 ans, estimez-vous que la fréquence de consultations pour crise aiguë de goutte : \***

- A diminué
- S'est stabilisé
- A augmenté
- Sans opinion ou pratique inférieure à 10 ans

**f) Parmi vos patients atteints de goutte, estimez la proportion présentant une ou plusieurs comorbidités (HTA, diabète type II, obésité, oenolisme, dyslipidémie...) \***

- De 0 à 25%
- De 25 à 50%
- De 50 à 75%
- De 75 à 100%

## **2. Evaluation diagnostique :**

(ne pas remplir le cadre ci-dessous)

**a) Classez de 1 à 5 par ordre décroissant d'importance (dans votre pratique courante) les principaux arguments du diagnostic parmi les suivants: terrain/comorbidités, signes physiques, hyperuricémie biologique, prélèvement de liquide articulaire, imagerie.**

(ne pas remplir le cadre ci-dessous)

**Choix n°1: \***

**Choix n°2: \***

**Choix n°3: \***

**Choix n°4: \***

**Choix n°5: \***

**b) Proposez-vous un bilan biologique systématique à votre patient(e) après une première crise de goutte ? \***

- oui
- non

Si oui, lequel?

**3. Evaluation thérapeutique :**

(ne pas remplir le cadre ci-dessous)

**a) Quels est (sont) le(s) traitement(s) que vous prescrivez le plus fréquemment en cas de crise aiguë de goutte, en dehors de toute contre-indication? \***

(plusieurs choix possibles, précisez si vous cochez "Autre")

- AINS
- Colchicine
- Corticoïdes oraux
- Antalgiques palier 1
- Antalgiques palier 2
- Antalgiques palier 3
- Autre :

**Si vous avez coché AINS, précisez lequel vous prescrivez préférentiellement:**

**b) En première intention, débutez-vous classiquement par une monothérapie (en-dehors du traitement antalgique) ? \***

- Oui
- Non

**c) Si oui, quel est le traitement que vous prescrivez préférentiellement pour traiter une crise de goutte?**

(Précisez si vous cochez "Autre")

- AINS
- Colchicine
- Corticoïdes oraux
- Autre :

**d) Avez-vous déjà adressé un patient ayant une crise sévère ou dont le traitement était inefficace à un confrère spécialiste ou à un service hospitalier d'urgence? \***

- Oui

Non

**e) A quel moment envisagez-vous un traitement hypouricémiant ? \***

- En cas d'hyperuricémie chronique (prouvée biologiquement) asymptomatique
- Après un premier accès de goutte
- Après plusieurs accès de goutte
- Autre :

**f) En cas d'intolérance ou d'inefficacité de l'Allopurinol, proposez-vous un traitement alternatif ? \***

- Oui
- Non

**Si oui, précisez lequel:**

**g) Conseillez-vous une auto-médication du patient en cas de récurrence de crise aiguë de goutte ? \***

- Oui
- Non

**Si oui, quelle auto-médication leur conseillez-vous?**

**h) Concernant l'éducation (hors thérapeutique) des patients à risque ou ayant déjà présenté une ou plusieurs crises de goutte, quels conseils leur donnez-vous ? \***

(réponse libre)

**4. Votre identité et vos caractéristiques professionnelles :**

(ne pas remplir le cadre ci-dessous)

**a) Quel est votre âge ? \***

**b) Dans quelle(s) université(s) avez-vous étudié ? \***



**c) Quelle est votre année d'installation et/ou de début de pratique en tant que Médecin Généraliste ? \***

**d) Suivez-vous une formation médicale continue (FMC)? \***

- Oui
- Non

**Si oui, avez-vous bénéficié d'une formation spécifique sur la goutte ?**

- Oui
- Non

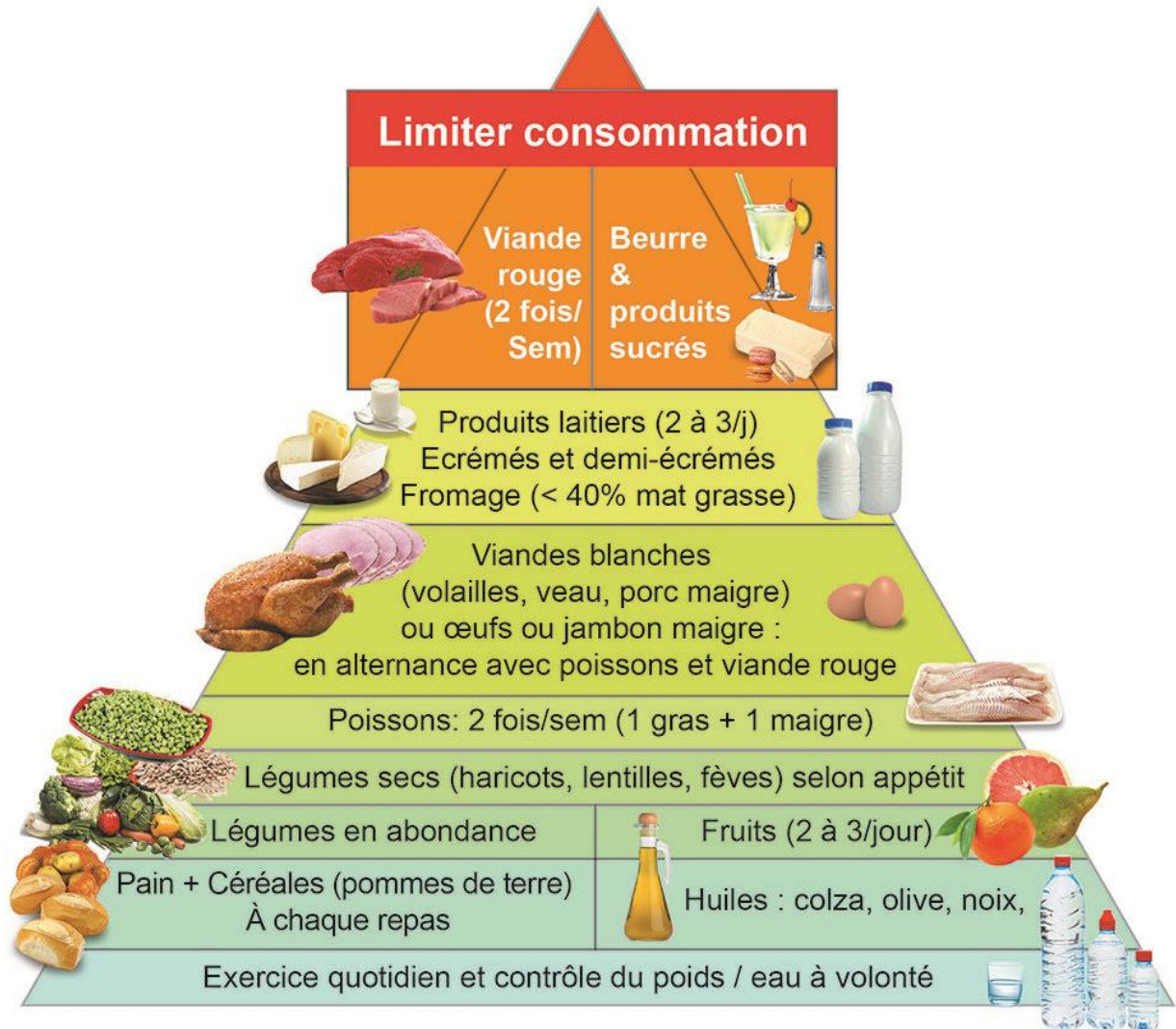
**Si oui, a-t-elle eu une influence sur vos habitudes de prescription et de conseil dans l'accès goutteux aigu et la goutte chronique ?**

- Oui
- Non

**Avez-vous une remarque/suggestion concernant ce questionnaire et/ou le sujet abordé?**

(Réponse facultative)

## Pyramide alimentaire adaptée aux patients gouteux



D'après Choi H.K.(source [www.crisedegoutte.fr](http://www.crisedegoutte.fr))

## Aliments riches en purines

| Tableau 1. aliments riches en purines          |  |
|--|--|
| Richesse en purines                            | Aliments   |
| Très riche en purines<br>À éviter              | anchois, cervelle, cœur, crevettes, extraits de viande, foie, gibier, hareng, maquereau, pétoncles, ris de veau, rognons, sardines, moules   |
| Riches en purines<br>Consommer avec modération | asperges, champignons, choux-fleurs, épinards, fruits de mer (crabe, homard, huître), lentilles, pain et céréales à grains entiers, pois verts, poissons, son, germe de blé, bœuf, agneau, porc, poulet, canard, dinde   |
| Aliments pauvres en purines<br>Permis          | fromages, fruits et jus de fruits, gélatine, gras, lait, légumes, amandes, œufs, pains et céréales raffinés, thé, café   |
| Comportements à suivre                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>– éviter les jeûnes et les régimes sévères permettant des pertes de poids rapides</li> <li>– limiter la consommation d'alcool</li> <li>– boire au minimum 2 litres d'eau par jour</li> <li>– éviter les excès de table</li> <li>– restreindre les aliments trop gras, même si ceux-ci contiennent peu de purines</li> </ul> |

Source P. Deléaval, M. Burnier, Rev. Med. Suisse 2005.

# Serment d'Hippocrate

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime. Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient. Je garderai le respect absolu de la vie humaine. Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

