



HAL
open science

Place du pharmacien d'officine dans l'observance d'un patient goutteux

Mathias Vacheret

► **To cite this version:**

Mathias Vacheret. Place du pharmacien d'officine dans l'observance d'un patient goutteux . Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01544037

HAL Id: dumas-01544037

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01544037>

Submitted on 21 Jun 2017

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.

Université de Bordeaux
U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2017

Thèse n° 35

Thèse pour l'obtention du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par
Mathias VACHERET

Né le 1^{er} septembre 1988 à Bordeaux

Le 12 mai 2017 à Bordeaux

PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE
DANS L'OBSERVANCE D'UN PATIENT GOUTTEUX

Directeur de thèse
Madame Françoise AMOUROUX

Jury

Docteur Karin MARTIN-LATRY
Docteur Françoise AMOUROUX
Docteur Pascal MAIGRET

Présidente
Membre
Membre

Je dédie cette thèse d'exercice à ma Grand-Mère

Mamie,

Faute de partielles je n'ai pas pu être présent quand la maladie t'a emporté, aussi je tiens à te rendre hommage avec ce travail qui signe l'aboutissement de mes études qui m'ont tant enrichi ; page finale d'un livre aux rebondissements multiples me permettant d'en commencer un nouveau. Je ne te remercierai jamais assez pour tous les souvenirs que je garde de la grand-mère exceptionnelle que tu étais. Grâce à ta bienveillance, l'amour inconditionnel que tu portais à chacun de tes petits enfants, ta cuisine hors-pair et ton sourire rassurant, tu as contribué à faire de moi, la personne que je suis aujourd'hui et je t'en serai toujours reconnaissant.

Cette thèse est pour toi

REMERCIEMENTS

Au Docteur Karin MARTIN-LATRY, présidente de jury,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites de présider cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Docteur Françoise AMOUROUX, directrice de thèse et membre du jury,

Je vous adresse mes sincères remerciements pour avoir accepté à deux reprises de suivre et de m'accompagner dans mon travail. Merci pour l'intérêt que vous avez porté à mon sujet, votre disponibilité, et vos conseils avisés, c'était très agréable et fort instructif d'échanger avec une pharmacien passionnée telle que vous.

Au Docteur Pascal MAIGRET, membre du jury,

Merci Pascal pour le soutien que tu m'as apporté dans ce projet, pour ton implication, ta pédagogie, ton expertise médicale, et ta bonne humeur. Je te remercie également d'avoir accepté de faire parti de mon jury de thèse, c'est un honneur, vraiment.

À mon Grand-Père,

Les mots me manquent pour te dire toute l'admiration que je te porte et combien je suis fière d'être ton petit fils. Tu as toujours su être présent pour chacun d'entre nous, avec Mamie vous êtes les plus beaux grands-parents que l'on puisse rêver d'avoir. Merci de m'avoir toujours accompagné dans tous mes choix, d'avoir toujours su prêter toute ton attention et ton intérêt à chacun de mes projets, professionnels ou extraprofessionnels. Je me suis construit grâce et avec toi et je t'en remercie du fond du cœur.

À ma Mère,

Merci de l'amour que tu nous as donné à Thomas, Marine, Pierre et moi, ainsi que pour la transmission des valeurs solides qui représentent notre famille. Elles sont devenues le ciment de mes propres fondations et c'est grâce à elles et donc à toi que j'ai pu aussi arriver ici aujourd'hui, je t'en suis énormément reconnaissant. Merci de m'avoir rassuré quand je doutais, sermonné quand je ralentissais, et d'avoir été là quand j'en ai eu besoin.

À mon Père,

Je ne t'ai jamais vu sourciller sur mes décisions d'orientation professionnelle, tu m'as toujours accompagné, soutenu, cru en moi, bousculé quand il le fallait, félicité et encouragé dans tous mes choix. Tu m'as appris qu'il ne fallait pas essayer d'agir, mais de tout simplement agir et qu'importe le résultat, du moment que l'action est réfléchie ! Une leçon de vie que j'applique au quotidien. Ton support a été un réel moteur et a contribué à bâtir l'homme et le pharmacien que je suis, merci beaucoup Papa.

À mon frère Thomas,

À celui qui me suit et que je suis depuis nos premières bouffées d'oxygène, reflets respectifs de deux personnes si différentes et au combien reliées. Merci pour nos nombreuses bêtises, nos multiples bagarres, nos fous rires stupides, et nos alliances totalement injustes et déséquilibrées contre notre petite sœur ☺ Si j'en suis ici ce jour c'est aussi grâce toi, et je t'en remercie.

À ma sœur Marine,

Ma seule et unique petite sœur préférée. Merci d'être la personne que tu es, belle, gentille, attentionnée, un peu bourrine aussi avec qui je me sens toujours compris et pour qui j'ai tant de respect et d'admiration. Merci pour la relation de soutien que nous avons toi et moi depuis plusieurs années, sur laquelle je sais que je peux toujours compter.

À mon frère Pierre,

Mon petit frère, plus vraiment petit je dois dire, merci de toujours me faire partager et profiter de toutes les dernières informations et sorties attraites à ton monde digital. Des moments que je t'accorde peu mais qui ont toujours été de véritables bols d'air frais tout au long de mes études mais également depuis que je suis entré dans la vie active. Du haut de tes 19 ans et de ton mètre quatre vingt bien dépassé tu es une personne honnête, fidèle, passionnée pour qui j'ai un profond respect et beaucoup d'affection. Merci à toi

À Séverine,

Un grand merci, tu as été présente à un moment où j'en ai eu le plus besoin, en m'apportant ton soutien, ta présence, ton écoute et ta bienveillance, je t'en suis très reconnaissant. Merci de faire parti de ma famille

À Jean-Louis,

Tu m'as appris à savourer le goût des bonnes choses et je t'en remercie. Un côté épicurien qui me suit jour après jour et qui a su se diffuser au-delà du contexte culinaire initial que tu m'as enseigné et qui fait maintenant partie entière de la personne que je suis. Merci

À Benoît,

Merci à mon meilleur ami qui me supporte depuis plus de 13 ans. Merci pour tous les moments que nous avons partagé ensemble, ton éternelle compréhension, ton absence de jugement dans n'importe quelle situation et ta gentillesse sans demi mesure. Merci pour tout.

À Laetitia,

Il n'y pas suffisamment de chiffre pour te dire le nombre de merci que tu mérites. Merci, merci, merci Laetitia, pour ta patience, ta disponibilité, ta bienveillance, ton écoute, ta gentillesse, ton soutien qui m'a tellement aidé, pour nos délires sans aucun sens et pour tous nos moments passés ensemble. Je soutiens cette thèse grâce à toi, merci beaucoup doudounette.

À Sophie,

Ma petite Soso, mille mercis ! En arrivant à l'assomption en ce mois de septembre 2006 (et oui ça va faire 11 ans...) je ne pensais pas que je ferais une aussi belle rencontre, aboutissant à une amitié qui, 11 ans après, dure toujours et n'est pas prête de s'arrêter, et ce même si nous avons arrêté de passer 4 heures au téléphone tous les soirs de la semaine. Merci pour tous ces instants Sophie, pour ces superbes vacances passées à La Carabela sous le soleil Andalou, ces parties de ski nautique courbaturantes, nos soirées et journées dans ton QG rue Chevalier, pour nos fous rires interminables, ton sourire chaleureux et ta générosité sans limite, un grand MERCI Soso.

À Clémence et Fannie

Ce groupe de travail de l'UE COM PS en cinquième année aura scellé mes amitiés avec vous deux. Merci pour tous ces moments partagés ensemble, pour vos joies de vivre, pour toutes nos soirées et restaurants ensemble, mais surtout merci d'être ce que vous êtes, des personnes aussi simples qu'extraordinaires, qui habitent mon univers à Paris comme à Bordeaux et plus largement ma vie. Oui oui je suis conscient que ce message groupé peut vous faire passer pour un couple de lesbiennes, l'idée ne me déplaît pas cela dit... Un grand merci à toutes les deux.

À Tiffany,

De pote tu es devenue ma pote belle-sœur et membre de ma famille, et pour rien au monde je n'échangerai ce statut ! Merci pour ta bonne humeur, ta simplicité, nos instants complices, ta gaieté et bien évidemment de supporter mon frère pour nous...

À Sonia,

Merci miss d'avoir été présente quand je te l'ai demandé, je me sens toujours entendu et compris quand je discute avec toi, et c'est une chose que j'apprécie. Tu es quelqu'un de fidèle, tenace, et généreuse, que je suis fière de pouvoir compter dans mes amis. Merci à toi

À Damien,

Merci petit Damien, nous nous suivons depuis notre rencontre en P1, merci pour ton écoute et tous les conseils que tu m'as donné tout au long de mon parcours jusqu'à aujourd'hui et sûrement encore demain. Ton soutien m'a été d'une grande aide pour en arriver ici aujourd'hui.

À Sophia et Camille,

Ce Noël 2011 restera gravé dans ma mémoire à vie. Même si je le savais déjà, ce jour là j'ai mesuré combien vous étiez géniales et précieuses toutes les deux ainsi que votre famille, un grand merci à vous deux ! Nous ne nous voyons pas souvent mais c'est toujours un vrai plaisir de vous retrouver. Restez telles que vous êtes, honnêtes, entières et sincères. Encore merci

À Kumkum et Carlito,

Mes grOs !! Mes associés de MENARINI, merci, merci pour tout. Pour notre trio de choc pour notre cohésion, nos fous rires, nos restos, nos encouragements mutuels, pour THE HOLY CARLA CODE, une véritable petite famille. Ne changez jamais ! Je présente aussi cette thèse pour et grâce à vous.

À Diane,

Vais-je dire merci pour ta simplicité ? Allez petite note d'humour, c'est là que réside notre mode de communication depuis toutes ces années. Merci pour ta franchise, ton honnêteté, ta générosité, nos discussions politiques qui me passionnent, tes disponibilités pour ma thèse qui m'ont beaucoup aidées, ainsi que pour les différents chemins que nous avons empruntés toi et moi pour au final arriver à une voie « très simple » je dirai ☺. Merci Diane

À Thibaut,

Merci pour ces années de pharmacie passées en ta compagnie poulet, mon binôme de TP qui rattrapait mes sorties arrosées. Merci pour tous les supers moments que j'ai passé avec toi, pour nos jeudis soir vodka ... Nos parties de Kinect, de Guitar Hero, nos dimanches soir capuccino à refaire le monde, nos révisions McDo, nos discussions conseils au comptoir et commentaire d'ordonnance, les ferias de Condom, les weekends Lot et Garonne, et j'en passe. J'en garderai pour toujours un excellent souvenir.

À Estelle,

Merci pour votre confiance et votre compréhension agent E. Je suis content d'avoir une personne aussi belle, honnête et fidèle que toi dans mes amis, ne change jamais !

À Stéphanie,

Ah que merci Germaine !! Ma copine MENARINI, partenaire du crime ! Une personne et un bureau auprès duquel j'ai toujours eu un max de plaisir à m'arrêter. Merci pour tes relectures mais aussi ta simplicité, ta franchise, et tous nos délires qui vont me manquer.

À Anne-Névine,

On les a fini ces thèses Anne-Névine, on l'a fait ! Merci pour ton accueil chaleureux ainsi que pour ton accompagnement lors de mon arrivée chez MENARINI, et merci pour nos actions de soutien et nos points thèses pendant nos journées de chef de produit bien remplies qui m'ont permis de garder le cap et la motivation nécessaire pour la réalisation de cette thèse.

À Manon,

Merci pour l'amitié que tu me portes depuis notre première rencontre dans ce cours de chimie organique du tutorat de première année de médecine (avec ma fameuse chemise rose...). J'ai beaucoup rigolé en ta compagnie tout au long de ces années d'études, et j'ai apprécié chacun des moments que nous avons partagés. Pour des bonnes ou mauvaises nouvelles, tu as toujours su être présente, pour tout ça je te remercie.

À Fanny,

Mon acolyte fan des Marvel ! Je vais peut-être faire des jaloux mais tu es l'une des plus belles rencontres que j'ai fait durant cette année passée à Jouy en Josas. En est ressorti une amitié de compét' importante à mes yeux. Merci d'être celle que tu es, aussi belle qu'intelligente, drôle, à la tolérance inébranlable, épicurienne, à la cuisine divine et de surcroît fan des MARVEL !! ☺ Merci beaucoup

À Arnaud, Audrey et Mika, Pierre et Natalia,

Les grAs !!! Merci à vous de descendre pour ma soutenance et de célébrer avec moi cette fin d'étude, merci pour votre confiance et vos simplicités qui font de vous ce que vous êtes, des gens juste au top.

À Agnès, Vincent, Nicolas, Pierre, Séverine, Sophie, Victor, Pierre-Anthony, Alexandre, et Mélodie,

Et pour la fin, les copains de pharmacie !! Ma deuxième famille ! Merci pour ces 6 années de rêve passées en votre compagnie, pour tous ces nombreux moments passés avec chacun d'entre vous, ces TP incongrues, ces samedis burlesques à la pharmacie, les révisions solidaires à la BU, les échanges de ronéos, de fiches, d'infos ou d'intox sur les sujets potentiels des partiels, et surtout pour toutes les soirées alcoolisées ou non (pas sûr...) que nous avons passées ensemble. Vous m'avez offert les plus belles années de ma jeune existence, je m'en souviendrai toute ma vie, merci à tous.

GLOSSAIRE

ABCG2 : ATP binding cassette subfamily G	DRASS : direction régionale des affaires sanitaires et sociales
ACR : american college of rheumatology	DU : diplôme universitaire
ADAGIO : facteurs d'adhésion à la prise en charge thérapeutique du patient goutteux en médecine générale	EMA : agence européenne du médicament
ADN : acide désoxyribonucléique	EQUIPAGE : enquête d'estimation de la prévalence en 2013 de la goutte en France
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien	ETP : éducation thérapeutique du patient
AMM : autorisation de mise sur le marché	EULAR : european league against rheumatism
AMP : adénosine monophosphate	FDA : food and drug administration
ANDAR : association nationale de défense contre l'arthrite rhumatoïde	FR : force de la recommandation
ANSM : agence nationale de sécurité du médicament	FSPF : fédération des syndicats pharmaceutiques de France
AOD : anticoagulants oraux directs	G6PD : glucose 6 phosphate déshydrogénase
AP1 : activator protein 1	GLUT9 : glucose transporteur 9
Apo E : Apo lipoprotéine E	GMP : guanosine monophosphate
APRT : adénine phosphoribosyl transferase	GOSPEL : goutte et observation des stratégies de prise en charge en médecine ambulatoire
ARN : acide ribonucléique	HAS : haute autorité de santé
ARS : agence régionale de santé	HDL : high density lipoprotein
ASC : apoptosis associated speck	HGPRT : hypoxanthine – guanine phosphoribosyl transferase
ATP : adénosine triphosphate	HPST : loi hôpital, patient, santé et territoires
ATU : autorisation temporaire d'utilisation	HTA : hypertension artérielle
AVC : accident vasculaire cérébral	IDF : international diabetes federation
AVK : anti-vitamine K	IDM : infarctus du myocarde
BSR : société britannique de rhumatologie	IgG : immunoglobuline G
CA : chiffre d'affaire	IgM : immunoglobuline M
CACTUS : prise en charge, caractéristiques patients.	IL : interleukine
CARD : caspase recruitment domain	IL1 α : interleukine 1 alpha
CRIP : cercle de réflexion de l'industrie pharmaceutique	IL1 β : interleukine 1 beta
CRP : protéine C réactive	IL1Ra : interleukine receptor antagonist
CSA : consumer science and analytics	IL8 : interleukine 8
CSP : comité de santé publique	IL33 : interleukine 33
CYP3A4 : cytochrome 3A4	IMC : indice de masse corporelle
DCI : dénomination commune internationale	IMP : inosine monophosphate
DFG : débit de filtration glomérulaire	INR : international normalised ratio
DP : dossier pharmaceutique	IPP : inhibiteur de la pompe à proton
DPC : développement professionnel continu	IR : insuffisance rénale
	IRC : insuffisance rénale chronique

IV : intra-veineuse
 J : jour
 JC : Jésus Christ
 JO : journal officiel
 L : litre
 LDL : low density lipoprotein
 LFSS : loi de financement de la sécurité sociale
 MCP1 : monocyte chemoattractant protéine 1
 Mg : milligramme
 MG : médecin généraliste
 MHD : mesures hygiéno-diététiques
 Ml : millilitre
 Mn : minute
 MPR : medical possession ratio
 NF-kB : nuclear factor kappa B
 NFS : numérotation de la formule sanguine
 NLR : node like receptor
 NK : natural killer
 NO : monoxyde d'azote
 NPT1 : nicotinate phosphoribosyl transferase 1
 OAT1 : organic anion transporter 1
 OAT3 : organic anion transporter 3
 OAT4 : organic anion transporter 4
 OAT10 : organic anion transporter 10
 OCP : office commercial pharmaceutique
 OMS : organisation mondiale de la santé
 ONP : ordre national des pharmaciens
 OP : opinion pharmaceutique
 PDA : préparation des doses à administrer
 PDGF : platelet-derived growth factor
 PEG : polyethylene glycol
 PFLSS : projet de loi de financement de la sécurité sociale
 pH : potential hydrogen
 PIP : poly implant protheses
 PNN : polynucléaire neutrophile
 Pro IL 1 β : pro interleukine 1 beta
 PR : polyarthrite rhumatoïde
 PRPP : phosphoribosyl pyrophosphate
 PUI : pharmacie à usage intérieur
 R5P : ribose 5 phosphate
 RCP : résumé des caractéristiques du produit
 SFHTA : société française d'hypertension artérielle
 SLC : solute carrier
 SLC22A12 : solute carrier family 22 member 12
 SLC22A9 : solute carrier family 22 member 9
 TCP : tube contourné proximal
 TGF β : tumor growth factor beta
 THU : traitement hypo-uricémiant
 TLR : toll like receptor
 TLS : syndrome de lyse tumorale
 TNF α : tumor necrosis factor alpha
 UMS : urate monosodique
 UNCAM : union nationale des caisses d'assurance maladie
 UNPF : union nationale des pharmacies de France
 URAT1 : uric acid transporter
 URPS : union régionale des professionnels de santé
 USPO : union des syndicats des pharmaciens d'officine
 XMP : xanthine monophosphate
 XO : xanthine oxydase

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	5
GLOSSAIRE	11
INTRODUCTION	21
PREMIÈRE PARTIE : LA GOUTTE, UNE MALADIE CHRONIQUE & UNE PRISE CHARGE SPÉCIFIQUE.....	23
INTRODUCTION.....	24
CHAPITRE I - La goutte, une maladie chronique aux atteintes multi-systémiques.....	25
I. Histoire de la goutte.....	25
II. Données épidémiologiques.....	27
III. L'acide urique	27
III.1. Rappels biochimiques de l'acide urique.....	27
III.2. Formation de l'acide urique.....	28
III.2.1. Métabolisme des purines.....	28
III.2.1.1. Les purines endogènes	29
III.2.1.1.1. Purinosynthèse de novo	29
III.2.1.1.2. Catabolisme des acides nucléiques cellulaires	29
III.2.1.2. Les purines alimentaires.....	30
III.2.1.3. Voie de sauvetage des bases puriques	30
III.2.1.4. Dégradation des purines en acide urique.....	30
III.3. Élimination de l'acide urique	31
III.3.1. Élimination rénale	31
III.3.2. Élimination digestive	33
III.4. Régulation de l'acide urique	33
IV. Physiopathologie.....	34
IV.1. Hyperuricémie	34
IV.2. La goutte	35
IV.2.1. Définition.....	35
IV.2.2. Physiopathologie de l'accès goutteux.....	36
IV.2.2.1. Rappels immunologiques.....	36

IV.2.2.1.1. Interleukine -1 β (IL-1 β).....	37
IV.2.2.1.2. Caspase-1.....	37
IV.2.2.1.3. Inflammasome.....	38
IV.2.2.2. Genèse : formation des cristaux d'UMS.....	38
IV.2.2.3. Survenue des accès goutteux.....	38
IV.2.2.4. Pouvoir phlogogène des microcristaux	38
IV.2.2.5. Déclenchement de l'accès aigu	39
IV.2.2.6. Amplification de la réaction inflammatoire	40
IV.2.2.7. Résolution spontanée	41
IV.2.3. Période inter-critique.....	41
IV.2.4. Inflammation chronique	42
V. Signes cliniques et évolution de la goutte	42
V.1. Signes annonciateurs de la crise de goutte	42
V.2. Signes cliniques.....	42
V.3. Récidives.....	43
VI. Facteurs déclenchants, facteurs de risque et comorbidités	44
VI.1. Facteurs déclenchants	44
VI.2. Facteurs de risque de goutte et comorbidités.....	44
VI.2.1. Hyperuricémie.....	44
VI.2.2. Âge et sexe.....	44
VI.2.3. Alimentation.....	44
VI.2.4. Alcool.....	45
VI.2.5. Médicaments	45
VI.2.6. Masse corporelle, hyperinsulinisme et syndrome métabolique.....	45
VI.2.6.1. Obésité.....	45
VI.2.6.2. Dyslipidémie.....	46
VI.2.6.3. Syndrome métabolique.....	46
VI.2.7. Insuffisance rénale	47
VI.2.8. Facteurs génétiques	47
VI.2.8.1. SLC22A12/URAT1	47
VI.2.8.2. SLC2A9/GLUT9	47
VI.2.8.3. ABCG2	48
VI.2.8.4. Autres	48
VII. Hyperuricémie et goutte : complications.....	48

VII.1. Atteintes cutanées et ostéo-articulaires.....	49
VII.1.1. Tophus.....	49
VII.1.2. Arthropathie goutteuse.....	50
VII.2. Risques cardiovasculaires.....	51
VII.2.1. Goutte et infarctus du myocarde	51
VII.2.2. Mécanismes d'association	51
VII.2.2.1. Inflammation chronique	51
VII.2.2.2. Consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS)	51
VII.2.2.3. Hyperuricémie	52
VII.2.3. Hyperuricémie et HTA.....	52
VII.3. Complications rénales.....	54
VII.3.1. Néphropathie uratique aiguë	54
VII.3.2. Lithiase urique.....	54
VII.3.3. Néphropathie uratique chronique	55
VII.4. Cercle vicieux.....	56
VII.4.1. De l'hyperuricémie à la goutte	57
VII.4.2. De la goutte à l'IRC	57
VII.4.3. De l'IRC à l'hyperuricémie	57
VII.4.4. De l'hyperuricémie à l'IRC	58
 CHAPITRE II - Diagnostic et prise en charge de la goutte.....	 59
I. Diagnostic.....	59
I.1. Recommandations internationales.....	59
I.2. Recommandations EULAR.....	59
I.2.1. EULAR 2014 : Diagnostic de goutte	59
I.2.1.1. Mise en évidence des cristaux d'UMS	61
I.2.1.2. Critères cliniques.....	61
I.2.1.3. Intérêt de l'imagerie.....	62
I.2.1.4. Comorbidités, causes et facteurs de risque.....	63
II. Stratégie de prise en charge thérapeutique	64
II.1. Recommandations internationales	64
II.2. Recommandations EULAR	64
II.2.1. EULAR 2016 : Prise en charge de la goutte	64
II.2.2. Points clés	67

II.3. Objectifs des traitements	67
II.4. Traitement de la crise	68
II.4.1. Traitement non pharmacologique : immobilisation et glaçage.....	68
II.4.2. Traitements pharmacologiques	68
II.4.2.1. La colchicine.....	68
II.4.2.1.1. Présentations	68
II.4.2.1.2. Indications.....	69
II.4.2.1.3. Mode d'action.....	69
II.4.2.1.4. Modalités de prescription.....	69
II.4.2.1.5. Effets indésirables et toxicité	70
II.4.2.1.6. Contre-indications et précautions d'emploi	71
II.4.2.1.7. Interactions médicamenteuses	72
II.4.2.2. Les AINS	72
II.4.2.2.1. Présentations	73
II.4.2.2.2. Indications.....	74
II.4.2.2.3. Mode d'action.....	74
II.4.2.2.4. Modalités de prescriptions.....	74
II.4.2.2.5. Effets indésirables et toxicité	74
II.4.2.2.6. Contre-indications et précautions d'emploi	75
II.4.2.2.7. Interactions médicamenteuses	75
II.4.2.3. La corticothérapie orale.....	75
II.4.2.4. La corticothérapie en injection intra-articulaire.....	76
II.4.2.5. Les agents anti IL-1	76
II.5. Traitement chronique de la goutte.....	77
II.5.1. Traitements non pharmacologiques.....	77
II.5.1.1. Arrêt des traitements hyper-uricémiants	77
II.5.1.2. Correction des maladies associées.....	77
II.5.1.3. Règles hygiéno-diététiques	78
II.5.1.4. Impact.....	78
II.5.2. Traitements pharmacologiques	79
II.5.2.1. Médicaments hypo-uricémiants disponibles.....	79
II.5.2.2. Mise en place d'un traitement hypo-uricémiant	80
II.5.2.2.1. Quand instaurer un traitement hypo-uricémiant ?	80
II.5.2.2.2. Comment instaurer un traitement hypo-uricémiant ?.....	80

II.5.2.3. L'allopurinol.....	81
II.5.2.3.1. Présentation	81
II.5.2.3.2. Indications.....	81
II.5.2.3.3. Mode d'action.....	81
II.5.2.3.4. Modalités de prescription.....	82
II.5.2.3.5. Effets indésirables et toxicité	82
II.5.2.3.6. Contre-indications et précautions d'emploi	83
II.5.2.3.7. Interactions médicamenteuses	84
II.5.2.4. Le febuxostat.....	84
II.5.2.4.1. Présentations	84
II.5.2.4.2. Indications.....	84
II.5.2.4.3. Mode d'action.....	84
II.5.2.4.4. Modalités de prescription.....	85
II.5.2.4.5. Effets indésirables et toxicité	85
II.5.2.4.6. Contre-indications et précautions d'emploi	85
II.5.2.4.7. Interactions médicamenteuses	86
II.5.2.5. Les uricosuriques.....	86
II.5.2.5.1. Probenécide	86
II.5.2.5.2. Benzbromarone	87
II.5.2.6. Les uricolytiques	87
II.5.2.6.1. Rasburicase.....	88
II.5.2.6.2. Péglicase.....	88
II.5.2.7. Traitement à venir.....	88
II.5.3. Mesure de l'uricémie.....	89
II.5.4. Points clés à retenir	90

DEUXIÈME PARTIE : OBSERVANCE DU PATIENT GOUTTEUX & OFFICINE.....	93
INTRODUCTION.....	94
CHAPITRE I – Observance et goutte.....	95
I. Observance, définitions et enjeux.....	95
II. Méthodes de mesure de l’observance.....	97
II.1. Méthodes directes.....	97
II.2. Méthodes indirectes.....	98
III. Facteurs influençant l’observance.....	98
III.1. Facteurs cognitifs.....	99
III.2. Facteurs sociaux.....	99
III.3. Facteurs comportementaux.....	100
III.4. Facteurs émotionnels.....	100
III.5. Le système de soin.....	101
III.5.1. Facteurs liés au médecin.....	101
III.5.1.1. Attitude du médecin vis-à-vis du patient : 4 modèles.....	101
III.5.1.2. Facteur temps.....	102
III.5.2. Facteurs liés au pharmacien.....	103
III.5.3. Les autres professionnels de santé.....	103
IV. État des lieux dans la goutte.....	104
IV.1. Observance dans les maladies chroniques.....	104
IV.2. Observance dans la goutte.....	105
IV.3. Facteurs d’adhésion au traitement de la goutte – Étude ADAGIO.....	106
IV.4. Recommandations de prise en charge de la goutte et pratique en médecine générale.....	108
IV.5. Impact financier de la goutte.....	109
CHAPITRE II – Place du Pharmacien d’officine.....	113
I. Pharmacien d’officine : acteur du parcours de soin.....	113
II. Observance et dispensation officinale.....	114
II.1. Observance/Inobservance thérapeutique vue à l’officine.....	114
II.2. Inobservance induite par la dispensation.....	115
II.3. Détection de l’inobservance à l’officine.....	116
II.3.1. Relation Pharmacien – Patient.....	116

II.3.2. Opinion Pharmaceutique	117
II.3.3. L'informatique au service de l'observance.....	117
III. L'adhésion thérapeutique à l'officine	118
III.1. Parcours législatif : les nouvelles missions du pharmacien.....	118
III.1.1. Loi HPST.....	118
III.1.1.1. Article 38.....	118
III.1.1.2. Article 84.....	119
III.1.2. Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2012	120
III.1.3. Convention pharmaceutique de 2012 et ses avenants.....	121
III.2. Accompagnement du patient goutteux à l'officine.....	123
III.2.1. Actions d'accompagnement : une composante de l'ETP.....	123
III.2.2. Accompagnement dans la goutte : les conseils au comptoir.....	124
III.2.2.1. Conseils sur la pathologie	125
III.2.2.1.1. Qu'est-ce que la goutte ?	125
III.2.2.1.2. Différence entre crise de goutte et goutte chronique	125
III.2.2.1.3. Qu'est-ce que l'acide urique ?	126
III.2.2.1.4. Causes de l'hyperuricémie.....	126
III.2.2.2. Conseils sur les traitements de la goutte	127
III.2.2.2.1. Les traitements de crise.....	127
III.2.2.2.2. Le traitement de fond & la mesure de l'uricémie.....	129
III.2.2.2.3. Les mesures hygiéno-diététiques	131
III.2.2.3. Corrections des comorbidités et facteurs de risque associés	134
III.2.2.3.1. Surcharge pondérale.....	134
III.2.2.3.2. Dyslipidémie	134
III.2.2.3.3. Tabac & alcool.....	134
III.2.3. Accompagnement dans la goutte : l'entretien pharmaceutique.....	135
III.2.3.1. Objectif de l'entretien pharmaceutique.....	135
III.2.3.2. Généralités et pathologies actuellement concernées	135
III.2.3.3. Les engagements du pharmacien.....	136
III.2.3.4. Intérêt de l'entretien pharmaceutique dans la goutte	137
III.2.3.5. Mise en place d'un entretien pharmaceutique dans la goutte.....	138
III.2.3.5.1. Quels patients ?.....	138
III.2.3.5.2. Quelles modalités ?	138
III.2.3.5.3. Quelle préparation ?	138

III.2.3.5.4. Quel déroulement ?	138
III.2.3.6. Contenu et suivi d'un entretien pharmaceutique dans la goutte	139
III.2.3.6.1. L'entretien pharmaceutique dans la goutte	139
III.2.3.6.2. Le suivi de l'entretien pharmaceutique	141
III.2.3.6.3. L'évaluation de l'entretien pharmaceutique.....	141
III.2.4. Accompagnement dans la goutte : le suivi de l'observance	141
III.2.5. Points clés à aborder dans l'éducation d'un patient gouteux	144
IV. Limites	144
IV.1. La goutte et la population gouteuse.....	144
IV.2. Formations pharmaceutiques.....	145
IV.3. Rémunération du Pharmacien d'officine.....	146
IV.4. Pratique officinale	147
IV.4.1. Le manque de place.....	148
IV.4.2. Le manque de temps.....	148
IV.4.3. Le manque de personnel.....	148
IV.4.4. Le manque de demande	148
IV.4.5. Le manque d'information ou méconnaissance des missions.....	149
IV.5. Coopération entre professionnels de santé	149
 CONCLUSION	 151
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	153
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	163
TABLE DES TABLEAUX.....	164
SERMENT DE GALIEN.....	165

INTRODUCTION

La goutte est, contrairement aux idées reçues, une maladie dont la fréquence ne cesse d'augmenter. En effet il s'agit de la maladie rhumatismale la plus répandue en France, 600 000 patients en sont atteints, bien devant d'autres pathologies rhumatismales comme la polyarthrite rhumatoïde (PR) notamment. Considérée à tort comme de simples crises inflammatoires douloureuses, la goutte est en réalité une maladie chronique liée à une surcharge en acide urique dans le sang, qui entrainera une accumulation de cristaux d'urate dans l'organisme. La goutte est non seulement courante, mais peut parfois aussi être grave : les risques de destructions ostéoarticulaires liées aux crises répétées dans le temps peuvent conduire à un réel handicap physique pour ces patients ; patients goutteux qui verront également leur fonction rénale menacée, et seront de surcroît exposés à un risque cardiovasculaire élevé.

Cette surcharge en acide urique différencie la goutte des autres affections rhumatologiques ; en effet ces affections comme la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite nécessitent des traitements immunologiques aux stratégies thérapeutiques pour le moins complexes, alors que le traitement de la goutte repose sur le simple déstockage de l'acide urique en excès dans le sang. Ce déstockage va s'accompagner de la disparition des accès inflammatoires et des risques de complications associés. La prise en charge thérapeutique de la goutte repose sur une cible simple à atteindre, puisqu'il s'agit d'un biomarqueur connu et fiable : le dosage de l'uricémie. L'objectif thérapeutique est en effet d'abaisser durablement l'uricémie en dessous des 60 mg/L, pour obtenir une rémission de ces patients. Son traitement ne repose donc pas uniquement sur l'utilisation de médicaments anti-inflammatoires pour calmer et diminuer les accès aigus, mais bien dans l'instauration d'un traitement hypo-uricémiant en prise quotidienne ainsi que la mise en place de mesures hygiéno-diététiques qui ensemble abaisseront le niveau d'uricémie du patient goutteux.

Cependant la prise en charge de la goutte en France reste insuffisante, situation imputable en partie à une inertie clinique de la part des médecins mais surtout par un manque d'observance des patients. Cette inobservance peut être en rapport avec des facteurs liés aux patients eux-mêmes, ou encore la mauvaise image dont peut souffrir la goutte, mais est aussi liée à un manque d'information et d'éducation thérapeutique des patients. Un des éléments permettant une meilleure prise en charge du patient goutteux est d'améliorer cette observance. Mission qui ne peut être exclusivement celle du médecin, elle nécessite en effet une implication pluridisciplinaire. Le pharmacien d'officine peut occuper une place importante dans cette éducation thérapeutique du patient et sa prise en charge globale, en lien avec les autres professionnels de santé, et ce tout au long de son parcours de soins.

Le pharmacien d'officine est aujourd'hui un professionnel de santé disponible et écouté par ses patients notamment lors de la dispensation de conseils au comptoir associés à la délivrance des médicaments liés à l'ordonnance ou à l'occasion de demandes spontanées émanant du patient. La loi Hôpital, Patients, Santé, et Territoires (HPST) de 2009 a ouvert la possibilité au pharmacien de prendre en charge de nouvelles missions de santé publique, dont le suivi de patients atteints de pathologies chroniques, par le biais d'entretien d'accompagnement et de suivi d'observance. C'est dans ce contexte que la convention nationale pharmaceutique de 2012 et ses avenants renforcent la place des pharmaciens dans l'éducation thérapeutique avec l'instauration d'entretiens pharmaceutiques au sein des officines. Actuellement, trois programmes d'entretiens sont développés et font l'objet de rémunération par l'Assurance Maladie. Avec le suivi d'observance, ils représentent une révolution des pratiques en officine et nécessitent d'acquérir des compétences spécifiques au regard des pathologies et des traitements abordés mais également sur la conduite à tenir dans ces démarches d'accompagnement.

L'objectif de cette thèse est de mettre en avant les actions que peut mettre en œuvre le pharmacien dans son officine pour accroître l'adhésion thérapeutique des patients gouteux. Après une première partie axée sur une exploration scientifique de la maladie pour en comprendre les tenants et les aboutissants en termes de physiopathologie et de prise en charge, nous analyserons dans un second temps les facteurs pouvant avoir un impact positif ou négatif dans l'observance du patient gouteux, ainsi que le rôle que peut occuper le pharmacien d'officine dans la détection de cette observance, mais aussi dans l'accompagnement de ces patients dans leur prise en charge. Seront élaborés et proposés par la suite, des conseils au comptoir utiles pour le patient, mais aussi un exemple de contenu pour une mise en place d'entretiens pharmaceutiques à destination des patients gouteux lors de potentielles applications en officine, le tout afin de permettre aux pharmaciens de contribuer à une prise en charge personnalisée et pluridisciplinaire de ces malades.

PREMIÈRE PARTIE : LA GOUTTE, UNE
MALADIE CHRONIQUE & UNE PRISE
CHARGE SPÉCIFIQUE

INTRODUCTION

La goutte revient sur le devant de la scène. Pathologie pourtant perçue comme rare et largement traitée avec l'apparition dans les années soixante des premiers médicaments hypo-uricémiant, il apparaît que sa prévalence augmente dans beaucoup de pays, probablement liée aux divers changements d'habitudes alimentaires et à la recrudescence d'obésité à l'échelle mondiale. À sa fréquence en constante augmentation viennent s'ajouter des complications sérieuses.

Les règles de traitement semblent être mises de côté et l'adhésion thérapeutique des patients est au plus bas. La priorité est donnée au traitement de l'accès aigu, laissant en arrière-plan le traitement de fond (le traitement hypo-uricémiant) qui représente pourtant le seul moyen de faire disparaître ces accès aigus appelés aussi crises de goutte, et d'éviter en particulier les destructions articulaires. Les spécialistes et notamment les rhumatologues sont témoins d'une réapparition de gouttes non traitées devenues sévères, invalidantes, et bien plus difficiles à soigner. La goutte n'est pas une pathologie à prendre à la légère. Il ne s'agit en aucun cas d'une maladie bénigne, en particulier parce qu'elle peut entraîner des complications ostéo-articulaires, cardiovasculaires et rénales sévères bien trop souvent ignorées.

Pour s'en rendre compte, cette première partie de thèse fait l'état des connaissances actuelles de la maladie. L'ensemble des caractéristiques de la pathologie et de son traitement y sont exposées, allant de la formation de l'acide urique au déclenchement de ladite crise de goutte, son évolution, avec une emphase sur les atteintes multi-systémiques ainsi que l'analyse des recommandations internationales de diagnostic et de prise en charge de la maladie.

CHAPITRE I - La goutte, une maladie chronique aux atteintes multi-systémiques

I. Histoire de la goutte

La goutte, « *la reine des maladies et la maladie des rois* », est une maladie connue depuis l'antiquité. Elle a été en effet identifiée pour la première fois par les Egyptiens en 2640 av JC.¹

Au V^{ème} siècle av JC, Hippocrate décrivait avec justesse certains aspects de cette pathologie qu'il surnommait alors « *podagra* » (qui signifie « prise au piège par le pied »), et notamment sa prédilection pour l'homme, sa rareté chez la femme (avant la ménopause) et l'enfant, et insistait sur l'influence néfaste de la suralimentation ainsi que sur le rôle de l'hérédité.²

Six siècles plus tard, Galien fut le premier à décrire des tophi, ces dépôts sous-cutanés de cristaux d'acide urique apparaissant après des années d'hyperuricémie. Galien associait la goutte à une vie d'ivresse et de débauche mais il reconnaissait également le caractère héréditaire de cette maladie.

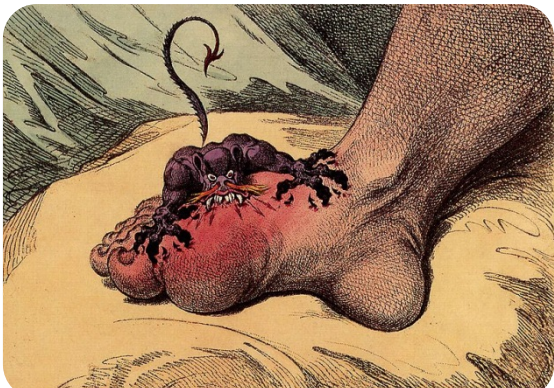


Figure 1 : Représentation historique de la goutte.⁴

Depuis la citation faite par Gilbert dans « *de la goutte et des maladies goutteuses* » publié en 1820, la tradition historique fait remonter l'origine du mot goutte à un certain Radulphus Bockingus, moine guérisseur dominicain, confesseur de Saint Richard, évêque de Chichester. On peut y lire en effet, l'histoire d'un « *homme qui avait de fréquentes attaques de goutte, maladie qu'on nomme podagre ou arthritis* ». Ce Radulphus réalisait ses guérisons miraculeuses aux environs de l'an 1270.³

Or, dès le IX^{ème} siècle, le mot goutte était rentré dans le langage populaire mais avec des significations variées. Pour les Asclépiades et Hippocrate, la goutte résultait de la descente de la pituite ou *catarrhe*, à partir de la tête vers les articulations, en une sorte d'écoulement. Pour Galien, il s'agissait d'un système plus complexe fondé sur la réunion des quatre humeurs en état de déséquilibre. Tandis que la pensée galénique avait dominé les médecines byzantine, arabe et l'école africaine, la médecine occidentale était restée fidèle à l'humorisme hippocratique. La pituite, coule de la tête, c'est la goutte au nez lorsqu'elle s'exteriorise, c'est la *guta* populaire. Mais ce *catarrhe* ou *guta* pouvait provoquer de nombreuses affections : il y eut ainsi les gouttes felonnesse ou épilepsie, palazine ou paralytique, des gouttes migraines, des gouttes du visage, des gouttes de l'aine encore appelées hémorroïdes. Le mot servait à tout et ses limites étaient floues. Ce

n'est que depuis le XV^{ème} siècle que le sens du mot goutte se limite à la pathologie goutteuse. ^{2, 3, 5}

Depuis sa première découverte, la goutte a toujours été associée à une alimentation trop riche et à une consommation excessive d'alcool. Et c'est parce que ce mode de vie était par le passé uniquement réservé aux personnes riches que la goutte porta le nom de « *maladie des rois* ». ⁵

Certes, la goutte était connue depuis des temps anciens. Cependant, il faudra attendre 1848 pour établir un lien entre hyperuricémie et goutte, et ce, grâce aux travaux de Sir Alfred Garrod. Il montra en effet par un procédé ingénieux que le sang des goutteux contenait en excès une substance qui restait à analyser. Ce procédé simple appelé « *test du fil* », consistait à plonger une fibre végétale dans du sérum d'un patient goutteux pendant 24 heures ; à la fin du temps imparti, la fibre était incrustée de cristaux alors que ce phénomène ne se produisait pas avec le sérum de patient non-goutteux. Cela a permis de mettre en exergue que le sang des patients goutteux contenait de l'acide urique en trop grande quantité. Sir Garrod décrit ainsi l'acide urique comme « *un dépôt d'urate de sodium qui peut être perçu comme une cause potentielle et non la conséquence de la goutte inflammatoire* ». Néanmoins, le rôle de l'hyperuricémie dans le développement des crises de goutte restait encore incertain à cette époque. ^{2, 4, 5}

Cette hypothèse fut confirmée par Freudweiler à la fin du XIX^{ème} siècle en découvrant que le liquide retiré d'une articulation enflammée par la goutte contenait des cristaux d'urate de sodium et que leur injection provoquait une inflammation localisée. Le lien entre l'hyperuricémie et la goutte aurait pu être établi à ce moment-là. Malheureusement ces travaux furent délaissés jusqu'en 1961, avec la publication de Mac Carthy et Hollander qui montrèrent grâce à l'utilisation de la microscopie par lumière polarisée que les cristaux provenant du liquide synovial des patients goutteux étaient composés exclusivement d'urate de sodium. ^{2, 5, 6}

Ainsi le lien entre un niveau élevé d'acide urique dans le sang et la goutte fut établi.

II. Données épidémiologiques

La prévalence de la goutte est estimée entre 1 et 1.5% en Europe et en Amérique du Nord, ce qui en fait la plus fréquente des arthrites inflammatoires dans les pays occidentaux.

Le premier accès goutteux survient en général chez l'homme entre 40 et 60 ans et entre 60 et 80 ans chez la femme ; la femme semble protégée de cette pathologie avant la ménopause. Contrairement aux idées reçues, la goutte est une pathologie dont la fréquence ne cesse d'augmenter. Aux Etats-Unis, sa prévalence dans la population générale est passée de 4.8% en 1969 à 9.4% en 1996. La goutte est également en augmentation dans certaines parties du globe où elle semblait autrefois rare voire inexistante, notamment en Afrique Noire, Japon, Taiwan ou encore chez les aborigènes d'Australie. En France, l'étude épidémiologique EQUIPAGE, la plus grande étude qui ait été conduite dans notre pays (>10 000 répondants) a permis d'estimer la prévalence de la goutte à 0.9% dans la population française en 2015, soit 600 000 personnes, ce qui en fait la pathologie rhumatismale la plus fréquente en France.^{7,8,9}

Le vieillissement des populations, l'augmentation de l'utilisation des diurétiques et surtout les changements alimentaires et l'épidémie d'obésité semblent les principaux facteurs expliquant cette augmentation.⁷

Néanmoins, la goutte est beaucoup plus rare que l'hyperuricémie : 5% des hommes et 3% des femmes présentent une hyperuricémie, mais seulement 10% d'entre eux évoluent vers une maladie goutteuse.⁹

III. L'acide urique

La goutte est donc l'expression d'une hyperuricémie. Mais à l'image de Sir Garrod, pour véritablement comprendre cette pathologie il nous faut comprendre les origines même de cette hyperuricémie, à commencer par l'analyse de la molécule directement incriminée : l'acide urique, produit de dégradation des bases puriques.

III.1. Rappels biochimiques de l'acide urique

L'acide urique est formé d'un noyau pyrimidique et d'un noyau imidazole (figure 2).

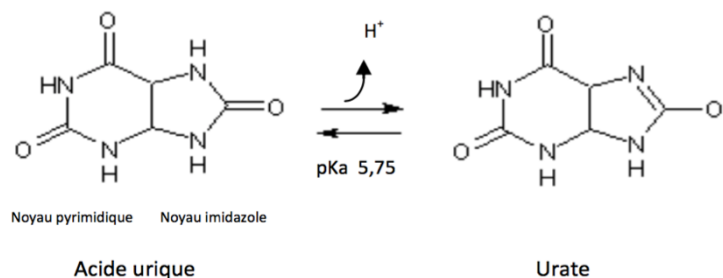


Figure 2 : Les deux formes de l'acide urique : libre et ionisée.¹¹

En fonction du pH du milieu dans lequel il se trouve il peut se retrouver sous deux formes : sa forme libre, c'est à dire l'acide urique en tant que tel pour un pH < 5,7, ou sa forme ionisée encore appelée urate pour un pH > 5,7. ^{10,11}

A pH physiologique (7,35-7,45) l'acide urique se trouve à plus de 95% sous sa forme ionisée.

L'acide urique et l'urate sont des molécules assez insolubles et sensibles à la température pouvant précipiter rapidement dans des solutions aqueuses comme le liquide synovial ou les urines, mais également dans des structures plus froides comme les articulations périphériques.

Une valeur de 60 mg/L est considérée comme la limite supérieure d'une uricémie normale. Au-delà de ce seuil le plasma est saturé en urate de sodium, ce qui peut favoriser le processus de cristallisation de ces urates formant ainsi des microcristaux d'urate monosodique (UMS) pouvant être à l'origine de crises de gouttes suivant plusieurs facteurs, ces facteurs seront abordés par la suite au cours de cette thèse. ¹¹

III.2. Formation de l'acide urique

L'acide urique est issu du métabolisme des purines, purines pouvant avoir des origines différentes.

En effet il peut être le produit de la transformation directe d'une partie des nucléotides puriniques issus de la *purinosynthèse de novo*, ou provenir du catabolisme des acides nucléiques cellulaires, ou encore être issu du catabolisme des purines d'origine alimentaire.

En termes de proportion, les purines endogènes constituent environ les 2/3 du pool d'acide urique circulant, les purines alimentaires comptant pour le tiers restant. ¹²

III.2.1. Métabolisme des purines

Les purines comme les pyrimidines sont des bases azotées, ou encore appelées bases nucléiques. Ces bases nucléiques sont des constituants cellulaires indispensables puisqu'elles participent au stockage, l'expression et la transmission de l'information génétique mais aussi à l'entretien de processus physiologiques en fournissant de l'énergie aux réactions de phosphorylation et aux réactions enzymatiques.

L'adénine et la guanine, constituent les bases dites puriques nécessaires à la constitution des acides nucléiques: l'acide ribonucléique (ARN) et l'acide désoxyribonucléique (ADN), base de notre génome, permettant le développement, le fonctionnement et la multiplication des êtres vivants. ¹⁰

Le métabolisme des purines correspond à l'ensemble des voies métaboliques synthétisant les purines à partir du ribose-5-phosphate (produit issu de la voie des pentoses-phosphates) pour la synthèse des nucléotides puriques et dégradant ces nucléotides pour l'élimination de l'azote sous forme d'acide urique (figure 3). ^{13,14}

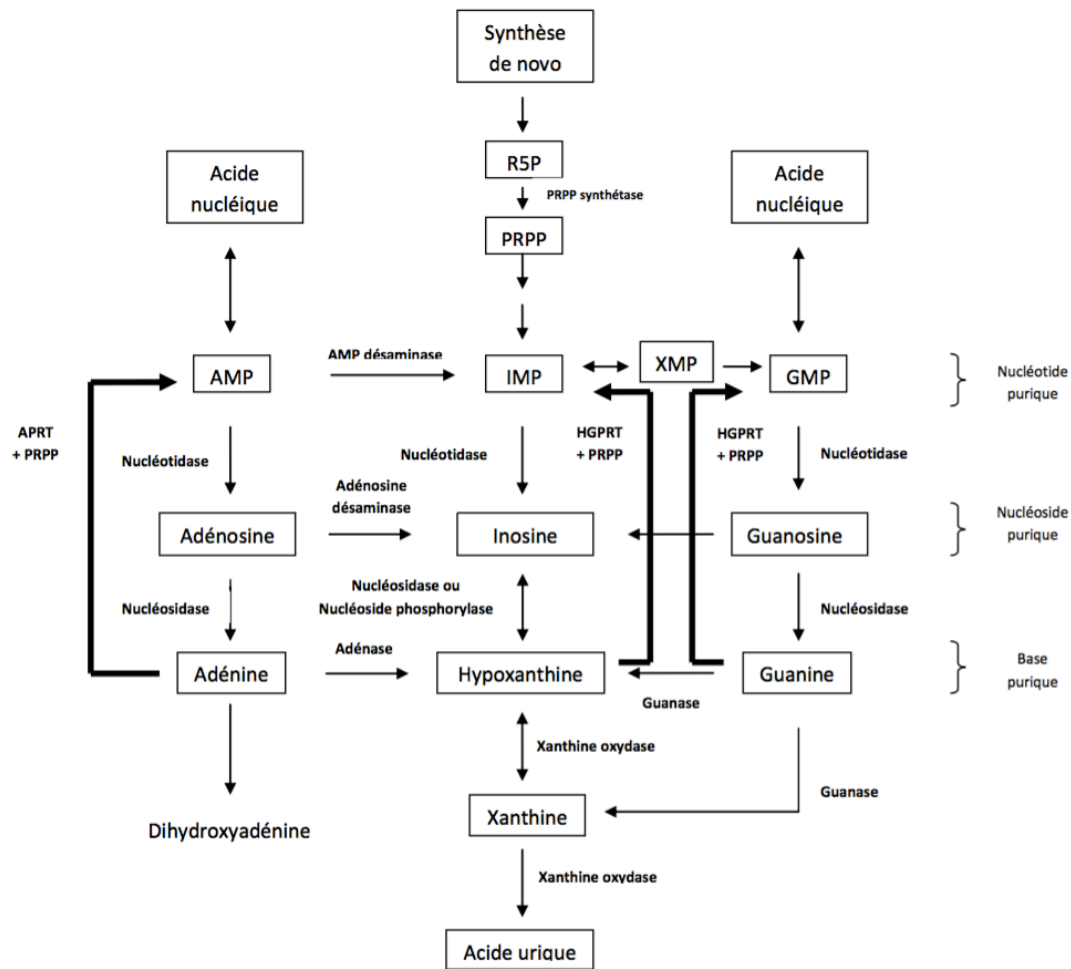


Figure 3 : Formation de l'acide urique ¹¹

III.2.1.1. Les purines endogènes

III.2.1.1.1. Purinosynthèse de novo

La purinosynthèse de novo correspond à la synthèse de composés puriniques à partir de diverses molécules non puriniques. Elle s'effectue principalement dans le cytoplasme des cellules hépatiques. Cette synthèse aboutit à l'inosine monophosphate (IMP), le nucléotide purinique source ; 11 étapes consommant en tout 6 molécules d'ATP sont nécessaires pour cette synthèse gourmande en énergie. ^{9, 14}

L'IMP, une fois formé, constitue le carrefour métabolique conduisant soit à sa propre dégradation soit à la synthèse de l'AMP et du GMP. Ces deux nucléotides puriniques peuvent alors s'engager dans la synthèse de l'ADN et de l'ARN (figure 3). ^{7, 11}

III.2.1.1.2. Catabolisme des acides nucléiques cellulaires

Un autre réservoir de base purique se situe dans le catabolisme des acides nucléiques cellulaires. Des cellules naissent et meurent tous les jours dans notre organisme, c'est ce que l'on appelle le renouvellement cellulaire. Il y a ainsi renouvellement du contenu

cellulaire, dans lequel nous retrouvons les acides nucléiques. Pour ce faire chaque cellule a, à sa disposition, une multitude d'enzymes permettant la dégradation des acides nucléiques en nucléotides puis en purines.^{11,13}

Ces bases puriques libres peuvent alors soit s'engager dans la voie de sauvetage des nucléotides de purines (partie III.2.1.3.) soit être éliminées après transformation en acide urique.¹⁴

III.2.1.2. Les purines alimentaires

Les acides nucléiques présents dans l'alimentation sont sous forme de nucléoprotéines, c'est à dire de l'ADN ou de l'ARN lié à une protéine. Après ingestion, les acides nucléiques sont libérés dans le tractus intestinal par des enzymes protéolytiques. Ils pourront par la suite soit participer à la synthèse de nouveaux acides nucléiques cellulaires soit, et ceci constitue la majorité des cas, être éliminés via l'étape de transformation en acide urique.¹⁰

III.2.1.3. Voie de sauvetage des bases puriques

La *purinosynthèse de novo* comme on l'a vu nécessite un apport énergétique important pour former les nucléotides puriniques (IMP, AMP, GMP). L'organisme peut optimiser cette formation en utilisant une voie d'épargne, encore appelée voie de sauvetage, permettant la récupération des bases puriques issues du catabolisme des acides nucléiques pour reformer de nouveaux nucléotides puriniques.^{2,12}

2 enzymes entrent en jeu dans cette voie :

- L'adénine phosfo-ribosyl transférase (APRT), permettant de régénérer l'AMP à partir de l'adénine (figure 3).
- L'hypoxanthine-guanine phosfo-ribosyl (HGPRT), permettant de régénérer le GMP et l'IMP à partir de la guanine et de l'hypoxanthine (produit de dégradation de l'inosine). Un déficit en HGPRT peut conduire à une hyperuricémie importante (figure 3).^{2,10,13}

III.2.1.4. Dégradation des purines en acide urique

La dégradation des nucléotides puriniques et/ou la digestion des acides nucléiques alimentaires va conduire à la libération de plusieurs bases puriques que sont : l'adénine, l'hypoxanthine et la guanine.

- L'adénine va être métabolisée en hypoxanthine grâce à une enzyme, l'adénine désaminase (figure 4).
- L'hypoxanthine et la guanine sont transformées en xanthine via l'action respective de la xanthine oxydase (XO) et de la guanine désaminase (figure 4).
- La xanthine, véritable carrefour métabolique des bases puriques subira à nouveau l'action de la XO pour former l'acide urique, produit terminal du catabolisme des purines (figure 4).^{12,13}

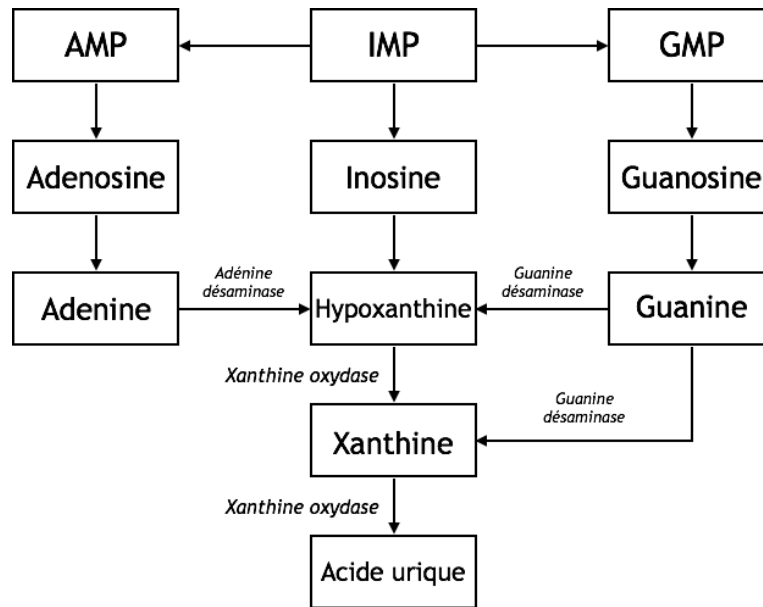


Figure 4 : Catabolisme des purines en acide urique. ¹¹

La xanthine oxydase représente donc la principale enzyme conduisant à l'acide urique. Nous verrons plus loin que c'est cette dernière qui peut-être spécifiquement ciblée dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique de la goutte chronique.

III.3. Élimination de l'acide urique

Au cours de son évolution, l'homme a perdu le gène de l'uricase que possèdent la plupart des mammifères. Cette enzyme leur permet de transformer l'acide urique en allantoiné, produit très soluble et très rapidement excrété dans les urines.

L'acide urique reste donc pour l'homme le produit de dégradation final des purines. Il est éliminé à 70% par le rein et à 30% par voie digestive, aussi appelée uricolyse digestive. ^{12, 15}

III.3.1. Élimination rénale

L'élimination de l'acide urique au niveau rénal sous forme d'urate est complexe. Elle résulte d'un équilibre entre plusieurs étapes : ^{2, 16}

- Filtration glomérulaire
- Réabsorption tubulaire proximale
- Sécrétion tubulaire proximale
- Réabsorption tubulaire distale
- Excrétion

L'acide urique possède une faible fixation aux protéines plasmatiques, ce qui va faciliter sa filtration au niveau glomérulaire. On estime ainsi que 95% de l'acide urique est filtré au niveau du glomérule (figure 5).^{2, 17}

98% de l'acide urique filtré (sous forme d'urate) sera dans un premier temps réabsorbé au niveau du segment S1 du tube contourné proximal (TCP). Puis, selon un mécanisme de sécrétion tubulaire particulier, 50% du filtrat initial sera sécrété dans la portion distale du TCP (figure 5).

En post sécrétion au niveau du tube contourné distal, 40% de l'urate sécrété sera réabsorbé, pour aboutir ainsi à une excrétion urinaire avoisinant les 10% de la quantité d'urate filtrée initialement au niveau glomérulaire (figure 5).^{2, 11, 17}

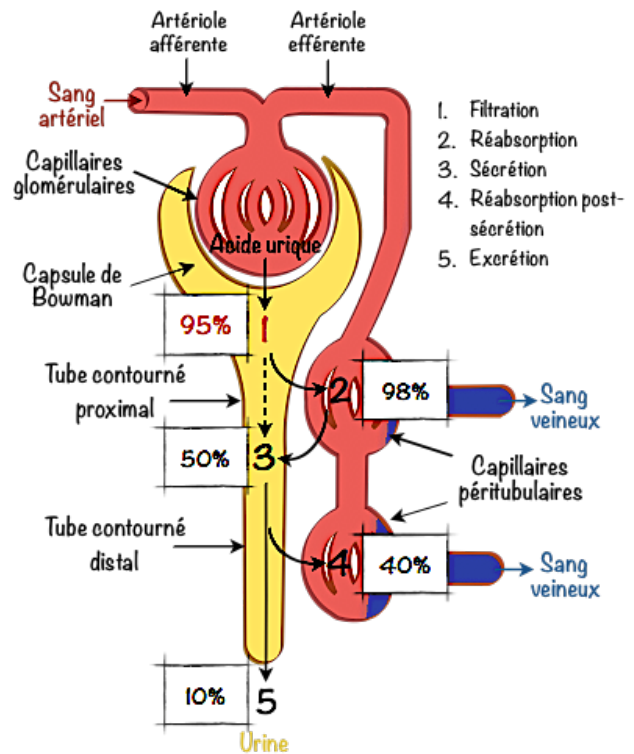


Figure 5 : Elimination rénale de l'acide urique

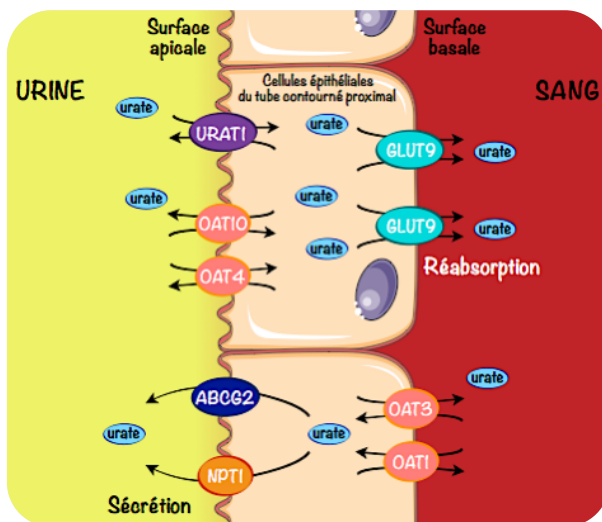


Figure 6 : Régulation cellulaire de l'acide urique au niveau rénal

Au niveau cellulaire (figure 6), la réabsorption de l'urate est assurée par le transporteur URAT1 (codé par le gène SLC22A12 de la famille des SLC), OAT4 et 10 au niveau de la surface apicale des cellules épithéliales du TCP et par le transporteur GLUT9 (codé par le gène SLC22A9) situé à la surface basale des cellules épithéliales du TCP, communiquant avec le réseau sanguin. La sécrétion d'urate quant à elle est due à l'action conjuguée des transporteurs OAT1 et 3 au niveau de la surface basale des cellules épithéliales du TCP et des transporteurs ABCG2 et NPT1 au niveau apical.¹²

Ces notions sont importantes car nous verrons que certains facteurs génétiques ou la prise de certains médicaments peuvent perturber l'action de ces transporteurs, et par la même, modifier l'élimination rénale de l'acide urique.

III.3.2. Élimination digestive

L'élimination digestive représente 30% de l'élimination de l'acide urique. Elle a lieu lors de l'arrivée dans l'intestin de l'acide urique accompagné des sécrétions digestives : salivaire, biliaire, pancréatique et intestinale. ^{2, 12}

Cette uricolyse intestinale se fait grâce aux bactéries du tube digestif pourvues de l'uricase. Ces bactéries vont dégrader l'acide urique en allantoïne, mais aussi en dioxyde de carbone et en ammoniac, qu'elles peuvent consommer par la suite pour leur propre métabolisme ; s'ils ne sont pas consommés ces derniers produits de dégradation seront éliminés dans les selles. ^{11, 12}

L'uricolyse est presque entièrement intestinale. Une uricolyse cellulaire existe également. Certains leucocytes possèdent en effet une peroxydase capable de dégrader l'acide urique. Néanmoins ce type d'uricolyse est très faible et reste très peu étudiée. ^{2, 18}

III.4. Régulation de l'acide urique

La concentration plasmatique de l'acide urique résulte d'un équilibre entre l'apport en acide urique, qu'il soit d'origine endogène ou alimentaire, et les sorties d'acide urique via son élimination rénale et digestive.

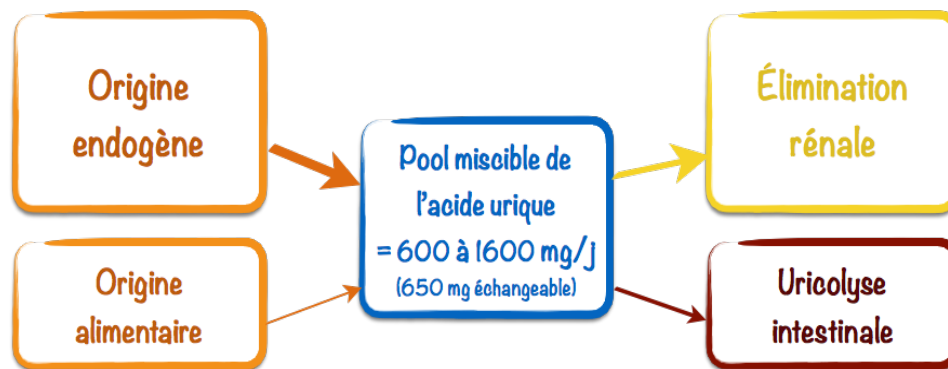


Figure 7 : Fluctuation de l'acide urique au sein de l'organisme chez le sujet sain. ¹¹

On appelle « pool miscible de l'acide urique », cette quantité d'acide urique échangeable au sein de l'organisme, comprise entre 600 et 1600 mg/J chez le sujet sain (figure 7). ^{2, 12}

Chez ce sujet sain, n'entre dans le pool que de l'acide urique synthétisé et n'en sort que de l'acide urique détruit ou éliminé dans les urines. Le taux de renouvellement de l'acide urique correspond alors à la somme de l'élimination rénale et de l'uricolyse intestinale de celui-ci (figure 7). On estime qu'environ 650 mg d'acide urique pénètre et sort chaque jour de ce pool. ¹⁹

Chez le patient goutteux, ce pool miscible de l'acide urique est augmenté de 2 à 25 fois pouvant parfois dépasser les 30 000 mg, en particulier lors des gouttes chroniques tophacées. Dans ce cas, le taux de renouvellement de l'acide urique du pool est augmenté, l'acide urique provenant du métabolisme des purines mais aussi des dépôts uratiques.^{2,12}

L'uricémie dépend donc de facteurs génétiques et diététiques. Une perturbation d'un ou plusieurs de ces facteurs est à l'origine d'une élévation de taux d'acide urique dans le sang, provoquant une hyperuricémie, elle-même pouvant conduire au développement de la goutte.

IV. Physiopathologie

IV.1. Hyperuricémie

L'hyperuricémie se définit par une concentration sérique d'acide urique supérieure à 60 mg/L (360 μ mol /L). Le dépassement de ce seuil est un risque de développement des pathologies comme la goutte.^{20,21}

Dans la majorité des cas, on parle **d'hyperuricémie primaire** avec des atteintes du métabolisme des purines (au cours de deux rares enzymopathies et des syndromes prolifératifs) ou des défauts d'élimination urinaire de l'acide urique.

Cette élimination rénale diminuée de l'acide urique représente 90% des hyperuricémies primaires, associée ou non à un apport alimentaire excessif en purine. Elle est dite asymptomatique, car elle le reste bien souvent indéfiniment. Cependant elle est aussi susceptible d'entraîner la goutte, et ce risque est proportionnel au niveau et à la durée de l'hyperuricémie. On parlera alors de goutte primitive ou de goutte commune.^{2,12}

L'hyperuricémie secondaire qui ne représente qu'une faible proportion des hyperuricémiques, résulte soit d'une alimentation trop riche, soit d'une administration de xénobiotiques, ou fait suite à des pathologies ayant des conséquences sur le métabolisme de l'acide urique (hémopathie, insuffisance rénale chronique). Elle est aussi susceptible d'entraîner un type de goutte plus rare, qualifié de goutte secondaire.^{2,}

4

L'hyperuricémie est une condition nécessaire à l'apparition de la goutte. Mais tous les patients hyperuricémiques ne développeront pas une goutte. En effet 10% seulement des sujets hyperuricémiques développeront une goutte (cf II).¹²

IV.2. La goutte

IV.2.1. Définition

La goutte appartient à la classe des arthropathies microcristallines, rhumatismes provoqués par des dépôts tissulaires de microcristaux. Elle est classiquement décrite comme suivant une évolution en trois étapes : hyperuricémie asymptomatique, goutte aiguë (ou crise de goutte), et goutte chronique (figure 8).

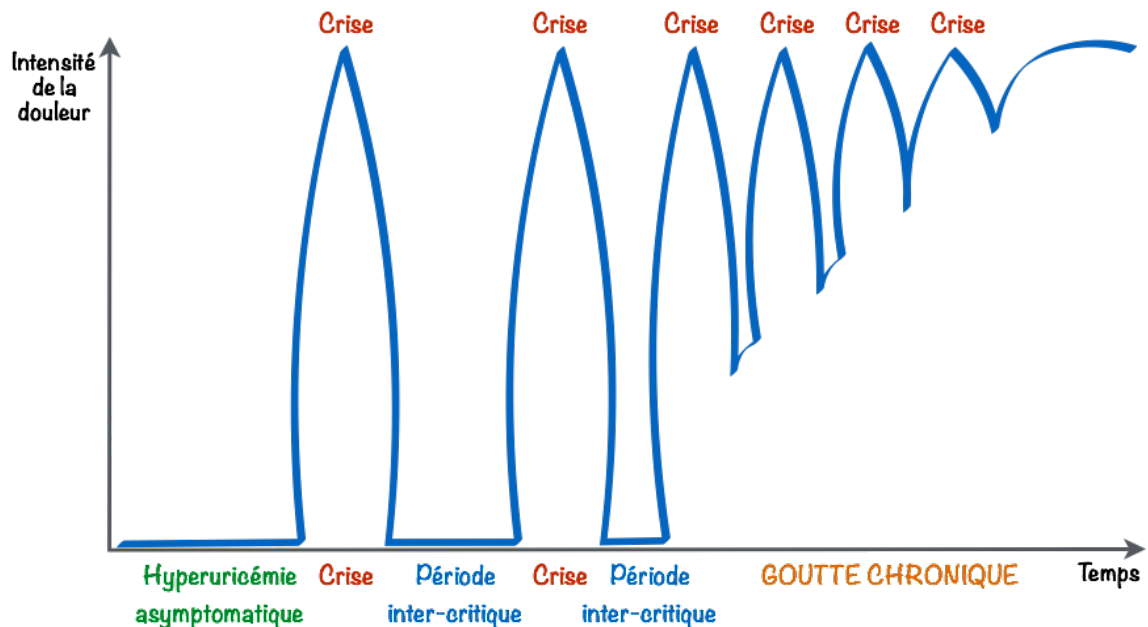


Figure 8 : Évolution de la goutte sans prise en charge

La goutte est en effet une maladie chronique s'installant progressivement, conséquence de cette phase d'hyperuricémie chronique asymptomatique, avec des taux d'acide urique sérique > 60 mg/L. Au-dessus de ce seuil, l'acide urique en excès dans le sang se dépose dans l'organisme sous forme de cristaux d'UMS, en particulier autour et dans les articulations. Chez certains individus, ces cristaux provoquent une réponse inflammatoire douloureuse spontanément résolutive, caractéristique de « **la crise de goutte aiguë** », encore appelée « **accès goutteux** » (figure 8).^{7, 20, 21, 22}

L'évolution sans prise en charge de l'hyperuricémie est marquée par des périodes inter-critiques sans crise, alternées avec de nouvelles crises de gouttes. L'état inflammatoire persistant entraînera des crises de plus en plus récurrentes, on parlera alors de « **goutte chronique** » (figure 8).

À ce stade, les répercussions sur le plan articulaire peuvent être très invalidantes et l'hyperuricémie chronique associée peut concourir à des complications cardio-rénales sévères.²³

Comme pour l'hyperuricémie, il existe deux types de goutte :

- La goutte primitive liée à une hyperuricémie primaire : plus de 75% des patients goutteux sont concernés par ce type de goutte.
- La goutte secondaire plus minoritaire, liée à une hyperuricémie secondaire. Cette pathologie est la conséquence de la prise de certains médicaments (diurétiques) ou de certaines pathologies (hypertension artérielle, insuffisance rénale chronique)

Néanmoins dans les deux cas des excès alimentaires potentialisent la survenue de la goutte.^{2, 7, 12}

IV.2.2. Physiopathologie de l'accès goutteux

L'inflammation articulaire déclenchée par les microcristaux d'UMS est l'archétype même de la réaction inflammatoire aiguë. Elle met en jeu une réaction de défense de l'organisme faisant appel à notre « immunité innée ». La physiopathologie de cet accès goutteux repose sur 3 phases :

- La phase initiatrice, qui signe le déclenchement de l'accès aigu suite à la formation et la mobilisation des microcristaux d'UMS.
- La phase d'amplification de la réaction inflammatoire
- La résolution spontanée, sorte d'auto-limitation de la réaction dans le temps.

Les différents mécanismes de cette réaction inflammatoire aiguë ont fait l'objet de nombreuses recherches et études expérimentales chez l'homme et l'animal. Certains mécanismes ont pu ainsi être dévoilés, bien que d'autres restent encore incertains ou controversés.^{24, 25}

L'inflammation uratique a aussi des conséquences sur le long terme, que nous aborderons par la suite.

IV.2.2.1. Rappels immunologiques

Le système immunitaire correspond à l'ensemble des mécanismes de défenses de l'organisme. Il en existe deux types : innée et acquise. On appelle réponse immunitaire le déclenchement du système immunitaire face à une agression de l'organisme.

L'immunité innée constitue la première ligne de défense face à une infection en reconnaissant un profil de molécule commun chez les pathogènes. Plusieurs types de mécanismes interviennent au cours de cette réponse :

- Les barrières physiques telles que la peau et les muqueuses
- L'inflammation
- Les cellules de l'immunité innée : ces cellules réalisent la phagocytose (destruction des corps étrangers de manière non spécifique), elles comprennent entre autres les monocytes, les macrophages et les polynucléaires neutrophiles.
- Le complément : il s'agit d'un groupe de protéines qui joue un rôle dans l'immunité.

L'immunité acquise est quant à elle spécifique du pathogène. Cette réponse fait intervenir des cellules spécialisées appelées lymphocytes. Il en existe deux classes :

- Les lymphocytes B : responsables de la production d'anticorps. Lorsqu'ils rencontrent un agent infectieux, ils produisent des anticorps spécifiques dirigés contre celui-ci. Ces anticorps sont des protéines capables de se fixer sur les protéines étrangères et de détruire le pathogène. On les appelle également immunoglobulines ;
- Les lymphocytes T : ils peuvent détruire directement les particules étrangères. Ils sont produits dans le thymus.²⁶

Le système immunitaire est hautement régulé. Cependant, dans certains cas, une perturbation de son homéostasie peut être la conséquence de pathologies comme les maladies auto-immunes ou les maladies auto-inflammatoires.

IV.2.2.1.1. Interleukine -1 β (IL-1 β)

L'IL-1 β appartient à une famille de cytokines comprenant plusieurs membres distincts dont l'IL-1 α , l'IL-8, l'IL-33 et l'IL-1 receptor antagoniste (IL-1Ra). L'IL-1 β est une cytokine pro-inflammatoire jouant un rôle majeur dans la réponse immunitaire innée, la défense contre les pathogènes et l'inflammation. Son champ d'action est proche de celui du TNF- α , une autre cytokine pro-inflammatoire bien caractérisée.

L'IL-1 β est impliquée dans de nombreux processus biologiques tels que l'activation et la prolifération des lymphocytes, ou encore l'activation des cellules endothéliales en induisant, par exemple, l'expression de molécules d'adhésion. Dans ses rôles de médiateurs immunitaire et inflammatoire, l'IL-1 β induit l'expression de la cyclo-oxygénase-2, des protéines de phase aiguë comme la protéine C réactive, la protéine sérum amyloïde A, le fibrinogène ainsi que de nombreux inhibiteurs de protéases. Enfin, l'IL-1 β est capable d'induire la production de collagénase par les synoviocytes et de métalloprotéinases par les chondrocytes et, de ce fait, joue un rôle dans les affections détruisant le tissu osseux et cartilagineux.

L'IL-1 β est synthétisée sous forme de précurseur inactif, la pro-IL-1 β , par les cellules du système immunitaire comme les macrophages, les monocytes et les cellules dendritiques, mais aussi par d'autres types cellulaires comme les synoviocytes.

Cette cytokine doit être protéolysée pour être active puis sécrétée. L'enzyme responsable du clivage de la pro-IL-1 β inactive en IL-1 β active s'appelle la caspase-1. L'activité biologique de l'IL-1 β est donc directement liée à celle de la caspase-1. Elle est aussi capable d'induire la production de cytokines proinflammatoires et d'activer les cellules NK (Natural Killer = tueuses naturelles).²⁷

IV.2.2.1.2. Caspase-1

Les caspases sont des protéases à cystéine jouant un rôle crucial dans la régulation de l'apoptose et l'activation des cytokines. La caspase-1 clive la pro-IL-1 β en libérant la forme active de la cytokine : l'IL-1 β mature.

L'activation de la caspase-1 est tributaire d'une plateforme d'activation qu'on appelle « inflammasome ». ²⁷

IV.2.2.1.3. Inflammasome

En 2002, il a été montré que l'activation de la caspase-1 dépendait de son recrutement et de sa dimérisation au sein d'une plateforme moléculaire appelée inflammasome. Il correspond à l'assemblage d'un récepteur intracellulaire appelé NALP avec son adaptateur ASC (Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD) permettant ainsi le recrutement et l'activation de la caspase-1.

Les NALP appartiennent à la famille des récepteurs intracellulaires aux pathogènes appelés les nod-like receptors (NLRs). Les NLRs sont des récepteurs intracellulaires qui détectent les microbes et appartiennent au système immunitaire inné. ²⁷

IV.2.2.2. Genèse : formation des cristaux d'UMS

L'accès goutteux est dû à la mobilisation des dépôts d'urate. Les microcristaux d'UMS se forment lorsqu'une solution ou un liquide biologique est saturé en urate de sodium (>60 mg/L dans le plasma et le liquide synovial). Toute concentration supérieure favorise le processus de cristallisation. Ces dépôts se forment majoritairement dans les articulations, les tissus peri-articulaires, la peau ou encore les os et les ligaments de manière plus minoritaires. ^{2, 15}

En effet, la solubilité des urates varie selon la température qui diminue dans les structures les plus froides, comme les articulations périphériques (par exemple le pied). La formation des cristaux d'UMS est également favorisée en milieu acide, où il y aura une insolubilisation de l'urate et dans les tissus faiblement hydratés, ce qui peut expliquer la survenue des crises de goutte pendant la nuit. ²

IV.2.2.3. Survenue des accès goutteux

Un accès goutteux peut se déclarer quand des microcristaux d'UMS se détachent de la membrane synoviale ou du cartilage (tophus intra-articulaire) et tombent dans la cavité articulaire ou bien tout simplement lorsqu'ils se forment dans le liquide synovial saturé en urate de sodium. Cette libération de cristaux d'UMS peut être la conséquence d'un traumatisme (les orteils étant souvent soumis à des chocs), d'une fièvre ou d'une chirurgie favorisant la désagrégation des cristaux. ^{2, 21}

IV.2.2.4. Pouvoir phlogogène des microcristaux

La réponse inflammatoire de l'articulation « hôte » de l'irruption des microcristaux dépend de la taille de ces derniers et de leurs caractéristiques de surface, notamment de l'opsonisation de protéines, c'est-à-dire des protéines recouvrant leur surface. Les cristaux d'urate ont une forte affinité pour les immunoglobulines de type G et M (IgG, IgM), ainsi que de nombreuses protéines comme les fractions C1q, C3a, C5 et C6 du

complément qui leur confèrent un pouvoir inflammatoire, encore appelé, pouvoir phlogogène (figure 9).^{2,24}

L'opsonisation des IgG et/ou des fractions du complément va être reconnue par les cellules de l'immunité (monocytes, macrophages, polynucléaires neutrophiles) et favoriser ainsi la phagocytose et/ou l'endocytose des cristaux d'UMS. Ces derniers vont induire une perturbation des phagolysosomes et une libération des enzymes lysosomales à l'origine d'une production de cytokine inflammatoire, d'une activation de l'inflammasome NLRP3 et de la maturation des IL-1 β , cytokine pro-inflammatoire.²⁴

A l'inverse les cristaux d'UMS ont aussi une forte affinité pour d'autres protéines comme l'apolipoprotéine E (ApoE) ou l'albumine, qui jouent un rôle important dans la résolution spontanée de la réaction inflammatoire (figure 9).²

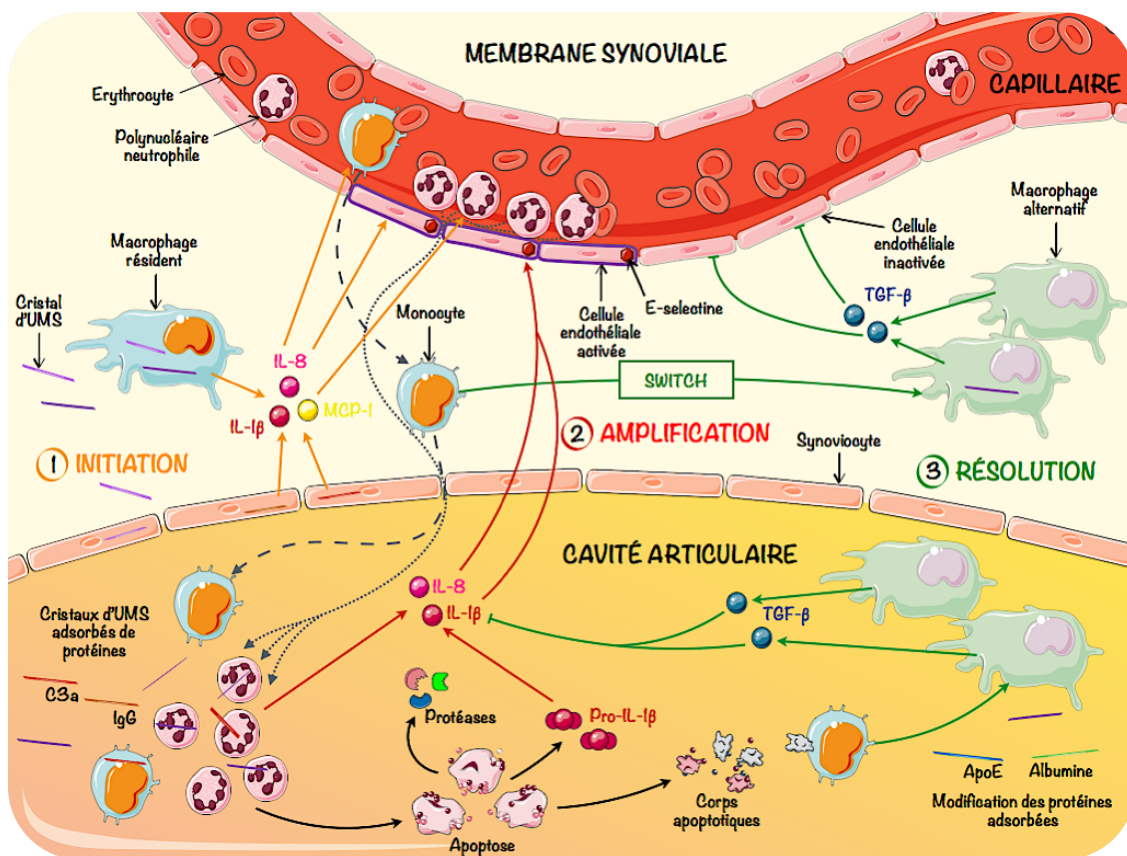


Figure 9 : Physiopathologie d'un accès goutteux

IV.2.2.5. Déclenchement de l'accès aigu

Les microcristaux mobilisés et libérés dans l'articulation vont dans un premier temps, et grâce notamment à leur opsonisation de protéines, être phagocytés par les cellules de la membrane conduisant à l'activation cellulaire de celle-ci. Synoviocytes, mastocytes et macrophages dits « classiques » constituent les cellules résidentes de cette membrane.

Les microcristaux sont en effet capables d'activer ces cellules de plusieurs façons : ^{25, 30}

- Via des récepteurs Toll like (TLR)
- Via l'activation de l'inflammasome, qui va permettre comme on l'a vu le clivage de pro-IL-1 β en IL-1 β matures.

Ces deux mécanismes d'activation mènent à la stimulation de la voie NF-kappa-B et AP-1 qui sont des facteurs de transcription permettant la production de cytokines inflammatoires et chimiokines dont IL-1 β et IL8 pour les cytokines, et MCP-1 pour les chimiokines. MCP-1 joue un rôle dans la régulation de la migration cellulaire (notamment celle des polynucléaires neutrophiles). ^{2, 25, 28}

Cette production locale ainsi que le passage systémique des cytokines peuvent entraîner une fièvre, une hyperleucocytose ainsi qu'une élévation des marqueurs biologiques de l'inflammation (vitesse de sédimentation et CRP).²

Ces cytokines et chimiokines vont aller par la suite activer les cellules endothéliales des capillaires : l'expression de molécules d'adhésion leucocytaire (E-selectine) à leur surface contribue au recrutement des monocytes et des polynucléaires neutrophiles (PNN) dans la membrane synoviale par extravasation avant leur passage dans le liquide articulaire. Une fois dans la cavité articulaire, ces cellules (monocytes, PNN) vont être en contact avec les cristaux d'UMS. Ce contact peut se faire de deux façons : soit par phagocytose grâce à l'opsonisation de protéines des microcristaux, soit par interaction directe entre les cellules et les cristaux (figure 9). Cette phagocytose va entraîner une libération d'acide lactique par les PNN, qui va abaisser le pH du milieu ce qui potentialise le phénomène de cristallisation. ^{2, 28, 29}

IV.2.2.6. Amplification de la réaction inflammatoire

L'interaction PNN-cristaux et la phagocytose de ces derniers sont à l'origine de l'amplification du phénomène inflammatoire. ²⁵

En effet, l'interaction des PNN et des monocytes avec les cristaux provoquent leurs activations, ce qui entraîne à nouveau une sécrétion de cytokines inflammatoires (IL-1 β et IL-8). Après interaction avec les cristaux, les PNN vont créer une vacuole interne appelée « phagosome » pour contenir les cristaux destinés à être phagocytés. Dans ce phagosome vont venir se greffer les lysosomes présents dans le cytosol des PNN, créant ainsi un phagolysosome. Les lysosomes sont des vésicules en charge de la « digestion cellulaire », ils vont venir déverser dans le phagosome plusieurs enzymes afin d'assurer cette fonction (lipases, protéases, etc.). ^{25, 30}

Par la suite, les PNN vont entrer en apoptose sous l'effet de la rupture ou la dissolution des membranes des phagolysosomes. On appelle ce phénomène « la perforation dit de l'intérieur » ou encore « le sac suicide ». Ce phénomène va entraîner une libération du contenu enzymatique du phagolysosome : protéases et pro-IL-1 β (facteur pro-inflammatoire) se retrouvent alors dans la cavité articulaire. ²

IL-1 β et IL-8 sécrétées par les PNN et les monocytes vont participer à ce phénomène d'amplification de la réaction inflammatoire, l'IL-1 β active les cellules endothéliales et

stimule le recrutement des PNN et monocytes sanguins. L'IL-8 est une chimiokine jouant un rôle dans l'infiltration des PNN au sein de la cavité articulaire. Ainsi, un véritable cercle vicieux s'installe (figure 9).^{2, 25, 30}

IV.2.2.7. Résolution spontanée

Malgré la présence de microcristaux dans la cavité articulaire, l'infiltration cellulaire de polymorphe à prédominance de monocytes-macrophages et l'intense activation cellulaire, l'inflammation aiguë goutteuse va s'interrompre spontanément. Ces mécanismes impliquant cet arrêt inflammatoire ne sont pas entièrement élucidés, mais commencent à être mieux connus.^{2, 21, 24}

Le premier mécanisme qui peut participer à cet arrêt vient des modifications du revêtement protéique des cristaux : les IgG présentes à la surface cristalline semblent être remplacées par de l'ApoE ou de l'albumine, déposant ainsi les cristaux de leur pouvoir phlogogène.^{2, 24}

L'autre mécanisme de résolution spontanée de la crise de goutte provient du « SWITCH » des monocytes en macrophages. Les macrophages nouvellement formés sont dits alternatifs, perdant au cours de leur différenciation leur capacité de production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF- α , etc.) pour gagner en échange celle de sécréter des cytokines anti-inflammatoires (IL-10, TGF- β).

Ce mécanisme de switch ou de différenciation en macrophage survient soit après phagocytose des cristaux d'UMS, soit après ingestion des cellules apoptotiques des PNN par les monocytes. Le contact ou la phagocytose de ces derniers va induire des propriétés anti-inflammatoires des macrophages (figure 9).^{2, 24, 25, 30}

Ainsi les macrophages alternatifs stimulés produisent le TGF- β , cytokine clé puisqu'elle va permettre de réduire l'activation endothéliale, limitant le recrutement de PNN et de monocyte dans le tissu synovial, de même que l'expression des cytokines comme l'IL-1 β et de son récepteur, permettant ainsi ce phénomène anti-inflammatoire (figure 9).

La résolution de l'inflammation est un mécanisme actif qui dépend d'une modification du revêtement protéique des cristaux, de l'élimination de cellules apoptotiques, mais aussi d'une suppression de la production de médiateurs de l'inflammation.^{24, 25}

IV.2.3. Période inter-critique

Une fois la crise résolue le patient entre donc en période dite inter-critique. Des cristaux d'UMS subsistent pendant cette période et sont retrouvés dans les liquides synoviaux ; ils ont alors perdu leur capacité à déclencher une réaction inflammatoire ou alors le tissu synovial semble lui ne plus avoir provisoirement sa capacité de réponse face à ces microcristaux. Néanmoins l'observation articulaire sous échographie Doppler couleur effectuée entre les crises sur des patients goutteux montre la présence de synovite au niveau des articulations ce qui implique une inflammation de bas grade durant cette phase inter-critique.

Cette inflammation silencieuse va induire à la fois des signaux de réparation des articulations et des signaux inverses déclenchant la destruction du cartilage et de l'os. Pendant un temps, l'organisme équilibre ces deux signaux inverses, *in fine*, il finira par s'épuiser et laissera place uniquement aux signaux conduisant à la dégradation. ²⁵

IV.2.4. Inflammation chronique

Après plusieurs années d'hyperuricémie non traitée, une arthropathie goutteuse est susceptible de s'installer avec ou sans présence de tophi intra et péri articulaires, ces derniers étant souvent la résultante d'un niveau et d'une durée élevés d'hyperuricémie chez le patient. Après sa formation initiale, le tophus va croître en parallèle à la dégradation du cartilage (VII.1.1).

Les tophi sont en effet entourés d'une réaction granulomateuse de type réaction à corps étrangers ; on y retrouve des monocytes à diverses étapes de différenciation : des monocytes ayant migré autour des vaisseaux, des macrophages résidents organisés en granulomes exprimant des facteurs pro-inflammatoires, mais également des macrophages alternatifs nouvellement différenciés exprimant des facteurs anti-inflammatoires. Cette co-expression de cytokines pro et anti-inflammatoires suggère que le tophus contribue activement à un cycle d'inflammation chronique, dépassé par des tentatives de résolution des accès et de réparation tissulaire. ²⁵

V. Signes cliniques et évolution de la goutte

V.1. Signes annonciateurs de la crise de goutte

La crise de goutte peut être précédée d'une phase prodromique plus ou moins variable. Cette phase est constituée d'une sensation de malaise et d'irritabilité, avec la survenue de paresthésies comme des picotements locaux. ²⁶

V.2. Signes cliniques

La première crise de goutte affecte dans la majorité des cas le membre inférieur (85% des cas) et touche classiquement l'articulation métatarsophalangienne du gros orteil (figure 10). Elle peut aussi concerner l'articulation médiotarsienne, tibiotarsienne et le genou. ^{26, 27}



Figure 10 : Accès aigu, articulation métatarso-phalangienne du gros orteil. ²⁹

Qu'importe sa localisation, la crise de goutte est caractérisée par : ^{26, 28}

- Sa brutalité d'apparition, souvent nocturne, et la rapidité d'installation de l'inflammation articulaire (6 à 12 heures)
- La vivacité de la douleur, souvent accompagnée d'une hyperesthésie qui fait redouter le moindre contact avec la zone (le simple contact du drap est insupportable), douleur à l'origine d'une impotence fonctionnelle
- Des stigmates inflammatoires : tuméfaction articulaire et périarticulaire importante, coloration intense de la peau (rouge pivoine), peau lisse et sèche avec parfois une desquamation, et une augmentation de la chaleur locale.
- La résolution spontanée et sans séquelle en 5 à 10 jours.

A ceci peuvent s'ajouter des signes généraux : fièvre à 39 degrés, rougeur du visage ou agitation. La crise est maximale en 24 heures et suit un rythme circadien.

Il est à noter qu'il y a une très bonne réponse au traitement par la colchicine avec une résolution de l'inflammation en 48 heures. Ceci constitue un élément de diagnostic.

V.3. Récidives

Une fois l'accès aigu fini, s'amorce la phase dite inter-critique asymptomatique, jusqu'à ce que la crise récidive. Ces récidives surviennent avec une fréquence variable d'un individu à l'autre, allant de quelques semaines à quelques mois voire des années. 60% des patients seront touchés par une nouvelle crise dans l'année suivant l'apparition de la première crise. ^{6, 26}

Durant ces périodes inter-critiques et sans traitement approprié, les dépôts de cristaux d'UMS vont s'accroître laissant ainsi la maladie évoluer. Les récidives de crises goutteuses peuvent devenir polyarticulaires, avec une topographie touchant également les membres supérieurs (main, poignet, coude). On peut aussi constater des accès extra-articulaires se présentant sous la forme de bursites olécraniennes ou pré-patellaires, ou encore de ténosynovites. Les accès goutteux avec le temps deviennent moins intenses mais avec une durée et une fréquence de survenue prolongées, faisant évoluer à terme vers une chronicité de la maladie. ²⁶

VI. Facteurs déclenchants, facteurs de risque et comorbidités

VI.1. Facteurs déclenchants

Les crises de goutte peuvent survenir sans raison apparente ou à la suite de certains facteurs déclenchants : ^{21,35}

- Une erreur de régime (excès alimentaire ou alcoolique), le plus fréquent
- Des microtraumatismes répétés provoqués par une chaussure trop serrée ou une marche prolongée
- Un traumatisme direct
- Une situation de stress
- Une déshydratation
- Une perte de poids rapide
- Des infections (grippe, pneumonie...)
- Un infarctus du myocarde
- Une lithiase rénale
- Une transfusion sanguine ou hémorragie
- Une intervention chirurgicale
- Une prise de certains médicaments

VI.2. Facteurs de risque de goutte et comorbidités

VI.2.1. Hyperuricémie

L'hyperuricémie représente le facteur de risque majeur dans l'apparition d'une goutte chez un individu. ⁵

VI.2.2. Âge et sexe

La prévalence de la goutte augmente avec l'âge, ce qui peut s'expliquer par la vitesse de formation relativement lente des dépôts de cristaux d'UMS.

Le sexe intervient aussi dans la fréquence de la goutte : les œstrogènes ont un effet uricosurique qui protège la femme jusqu'à la ménopause. L'uricémie est ainsi plus faible chez la femme adulte non ménopausée que chez l'homme, ce qui explique une survenue plus tardive de la goutte chez ces dernières. Il est à noter également que l'hormonothérapie substitutive diminue l'uricémie de 2,4 mg/L. ^{5,7,36}

VI.2.3. Alimentation

L'alimentation a fait l'objet de nombreuses études qui démontre son rôle en tant que facteur de risque de goutte. Il a ainsi été mis en exergue que l'augmentation du risque de goutte était favorisé par : ^{37,38}

- L'apport journalier en viande ou produit de la mer (poissons, fruits de mer)
- La consommation de boissons sucrées riches en fructose (sodas, jus de fruits)

Mais également que le risque de goutte peut être diminué par :

- La consommation de produits laitiers allégés
- La consommation de café (mais pas de thé)
- L'apport en vitamine C

VI.2.4. Alcool

Ces mêmes études ont montré que la consommation d'alcool augmentait la prévalence et l'incidence de la goutte. L'alcool entraîne une élévation de l'uricémie par diminution de l'urico-élimination et par une hyper-uricoformation. L'alcool le plus incriminé reste la bière car en plus d'être alcoolisée, cette dernière est riche en purine (même les bières sans alcools) et plus précisément en guanosine aboutissant après dégradation dans l'organisme à la synthèse d'acide urique.^{5, 37}

En revanche, une étude publiée dans Lancet en 2004 a montré que la consommation de vin (de façon modérée) n'avait pas de conséquence sur l'uricémie.³⁹

VI.2.5. Médicaments

La prise de diurétique (diurétiques thiazidiques ou diurétiques de l'anse) pour traiter une HTA est associée à une augmentation significative du risque de goutte récurrente. De même l'aspirine à faible dose, par une action de diminution de l'excrétion de l'acide urique, peut aussi constituer un facteur de risque de goutte et ce particulièrement chez les personnes âgées.⁵

VI.2.6. Masse corporelle, hyperinsulinisme et syndrome métabolique

VI.2.6.1. Obésité

L'association entre obésité et goutte a fait l'objet elle aussi de nombreuses recherches scientifiques. Et il a été montré que le risque de goutte augmente avec le poids corporel et le rapport tour de hanche/ tour de taille. L'explication de cette association passe par le fait que l'obésité est associée à un hyperinsulinisme et par le fait que l'insuline augmente la réabsorption tubulaire d'urate. L'augmentation de la fréquence de l'obésité que l'on observe dans diverses parties du monde explique en partie l'augmentation de la prévalence de l'hyperuricémie et de la goutte dans le monde. Des mesures axées sur la correction de l'hyperinsulinisme peuvent contribuer à la diminution de l'uricémie des patients gouteux.³⁶

VI.2.6.2. Dyslipidémie

De même une dyslipidémie est souvent fréquente chez les sujets goutteux. Ainsi 50 à 75% des patients goutteux présentent une hypertriglycémie. Là encore, l'instauration de règles hygiéno-diététiques visant à faire perdre du poids permettent dans la plupart des cas une amélioration du bilan lipidique et de l'uricémie.⁵

VI.2.6.3. Syndrome métabolique

L'obésité et les dyslipidémies font parties des critères du syndrome métabolique. L'International Diabetes Federation (IDF) définit ce syndrome métabolique selon le tableau ci-dessous :⁴⁰

Obésité centrale	
Tour de taille* - propre au groupe ethnique	
Plus l'un des deux facteurs suivants :	
Taux élevé de triglycérides	≥ 1,7 mmol/L (150 mg/dL) ou traitement spécifique de ce trouble lipidique
Faible taux de cholestérol HDL	< 1,03 mmol/L (40 mg/dL) chez l'homme < 1,29 mmol/L (50 mg/dL) chez la femme ou traitement spécifique de ce trouble lipidique
Hypertension	Systolique ≥ 130 mmHg ou diastolique ≥ 95 mmHg ou traitement d'une hypertension diagnostiquée précédemment
Taux élevé de glycémie veineuse **	Glycémie veineuse à jeun ≥ 5,6 mmol/L (100 mg/dL) ou diabète de type 2 diagnostiqué précédemment Au-delà de 5,6 mmol/L ou 100 mg/dL, un test oral de tolérance au glucose est fortement recommandé mais pas nécessaire pour définir la présence du syndrome.
* Si l'IMC est > 30 kg/m ² , l'obésité centrale peut être supposée et il n'est pas nécessaire de mesurer le tour de taille.	
** Dans la pratique clinique, la tolérance abaissée au glucose est également acceptable, mais tous les rapports épidémiologiques de la prévalence du syndrome métabolique devraient utiliser uniquement la glycémie veineuse à jeun et la présence d'un diabète précédemment diagnostiqué pour évaluer ce critère. La prévalence incluant les résultats de la glycémie sur 2 heures peuvent être ajoutés en tant que résultats supplémentaires.	

Tableau 1: Définition globale du syndrome métabolique de la IDF.⁴⁰

Le syndrome métabolique est donc un ensemble de conditions pathologiques liées entre elles qui augmente le risque de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2.⁵

Plusieurs études ont montré que la présence d'un syndrome métabolique est associée à l'uricémie. Parmi celles-ci, l'étude CACTUS, conduite en France et portant sur plus de 2 800 patients goutteux, a montré que 71% de ces malades présentaient un syndrome métabolique. ⁴¹

Malgré ces résultats, le lien précis entre syndrome métabolique et goutte reste complexe et non élucidé. ⁵

VI.2.7. Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale est un facteur de risque important de survenue de goutte. En effet 20 % des gouttes sont la cause ou la conséquence d'une insuffisance rénale. Ce sont principalement des insuffisances rénales d'évolution lente, entravant le métabolisme tubulaire, qui intervient dans l'excrétion rénale de l'uricémie. La polykystose rénale, ou la néphropathie saturnine en sont des exemples. ⁷

VI.2.8. Facteurs génétiques

La goutte primitive est une maladie souvent familiale : environ 40% des patients goutteux ont un parent atteint par la maladie. 25 à 30% de leurs parents du premier degré sont hyperuricémiques. De plus, il a été observé que les facteurs génétiques interviennent grandement dans l'établissement de l'uricémie et de l'uraturie de la population générale.

Comme on l'a vu dans les parties précédentes, la goutte primitive est due dans plus de 90% des cas, à une anomalie de l'excrétion urinaire de l'urate. Ce défaut d'excrétion rénale est la conséquence d'une anomalie du transport de l'acide urique dans le rein. Le gène SLC22A12 code pour le transporteur URAT1 comme vu précédemment intervenant dans la réabsorption de l'acide urique à partir des tubules rénaux.

D'autres gènes ont été incriminés dans ce défaut d'excrétion rénale.

VI.2.8.1. SLC22A12/URAT1

Le transporteur URAT1 est un transporteur situé à la surface apicale des cellules du TCP (III.3.1). C'est un échangeur urate/anions, qui permet la réabsorption de l'urate des urines. Ce transporteur est codé par le gène SLC22A12, de la famille des SLC. ¹²

Plusieurs chercheurs ont trouvé une association de polymorphismes du gène SLC22A12 avec l'hyperuricémie et la goutte idiopathique dans plusieurs ethnies : japonaises, chinoises, îles Solomon, mexicaines, européennes. ⁴²

Cependant il apparaît nettement que ces polymorphismes d'URAT1 n'expliquent qu'une faible partie de la variance de l'uricémie dans les populations étudiées. ⁵

VI.2.8.2. SLC2A9/GLUT9

Le gène SLC2A9, code pour le transport GLUT9, l'association entre un polymorphisme de ce gène et une hyperuricémie, voire une goutte a été identifiée. ^{5, 42}

VI.2.8.3. ABCG2

D'après une étude de quatre grandes cohortes, certains variants mineurs du gène ABCG2 sont associés à l'hyperuricémie et à la goutte. Cette mutation a été précisément identifiée et diminue de 53% la sécrétion d'urate. Elle pourrait expliquer à elle seule 10% des patients gouteux.^{5, 42, 43}

VI.2.8.4. Autres

Les gènes SLC22A11 et SLC17A1, codant respectivement pour les transporteurs OAT4 et NPT1 se sont retrouvés incriminés dans la responsabilité de l'hyperuricémie grâce à des études d'associations génétiques sur le génome entier.

Chacun des gènes identifiés n'explique qu'une partie de la variation de l'uricémie dans les populations étudiées, soulignant ainsi l'importance des facteurs environnementaux, notamment alimentaires, dans la survenue d'une hyperuricémie. Ces facteurs génétiques peuvent jouer un rôle plus important lors d'addition de plusieurs des mutations précédemment citées chez un individu dans la potentialisation du risque d'hyperuricémie et du risque de goutte.^{5, 42}

VII. Hyperuricémie et goutte : complications

La phase chronique s'installe après une dizaine d'années d'évolution de l'hyperuricémie et se caractérise par une atteinte polyarticulaire chronique ainsi que l'apparition de tophus. Sans traitement, la goutte tophacée s'installe dans les cinq années qui suivent le début de la maladie chez près de 30% des patients.⁶

De plus, les inflammations chroniques entraînées par les tophi, mais également l'hyperuricémie constante constituent de forts risques de complications cardiovasculaires mais aussi rénales, qui peuvent mettre en danger le pronostic vital du patient.^{26, 44, 45}

En effet, l'intérêt porté à l'acide urique comme possible médiateur des maladies humaines telles que l'hypertension artérielle ou la maladie rénale chronique remonte à plus d'un siècle. Des données récentes expérimentales et épidémiologiques corrélient ainsi l'hyperuricémie et la maladie rénale chronique, l'hypertension artérielle et les maladies cardiovasculaires, posant ainsi la question de l'intérêt d'utiliser une thérapie pour traiter l'uricémie en prévention des maladies rénales. Ces sujets sont encore à ce jour discutés par les scientifiques.⁴⁵

VII.1. Atteintes cutanées et ostéo-articulaires

VII.1.1. Tophus

L'apparition de tophus est une caractéristique de la goutte chronique, qui prend alors le nom de goutte tophacée.²⁶

Ils correspondent à des dépôts d'urate de sodium organisés en nodules de couleur blanche ou chamois. Leur taille est variable, de quelques millimètres, à plusieurs centimètres de diamètre. On les retrouve isolés ou réunis, formant alors une masse irrégulière. Leur consistance initialement est molle puis ils durcissent avec le temps et sont complètement indolores. Ils s'infectent très rarement, mais peuvent cependant être le siège d'une inflammation, se fistuliser et laisser échapper une bouillie crayeuse.



Figure 11 : Localisation d'un tophus sur l'hélix.²

Leur siège d'élection est le pavillon de l'oreille, sur l'hélix, l'anthélix ou le sillon qui les sépare, très rarement à la face interne du pavillon (figure 11). Leur nombre y est variable mais leur volume petit. On les retrouve également au niveau des articulations, au coude, ils peuvent être beaucoup plus volumineux et souvent bilatéraux. Ils remplissent en partie la bourse rétro-olécrânienne qui est épaissie et fibreuse autour de la concrétion. Beaucoup plus souvent que les autres orteils, le gros orteil à sa base ou derrière l'ongle présente des tophi. Les articulations digitales, le poignet et les genoux sont aussi concernés. On trouve aussi des tophi tendineux siégeant sur les extenseurs des mains ou sur le tendon d'Achille.^{26, 28, 46}

La survenue de tophus dans certaines zones peut avoir des répercussions fonctionnelles comme la survenue de syndrome du canal carpien par exemple.

Plus la goutte est évoluée, plus le nombre et le volume des tophi va augmenter pouvant devenir à terme extrêmement invalidant pour le patient (figure 12).^{25, 26, 46}



Figure 12 : Localisations multiples de tophi.⁴⁷

VII.1.2. Arthropathie goutteuse



Figure 13 : Destructions totales des articulations inter-phalangiennes des pieds chez un patient goutteux chronique. ⁴⁷

L'arthropathie goutteuse est la conséquence de dépôts chroniques de cristaux d'UMS dans les articulations pouvant conduire à l'apparition de tophi situés à l'intérieur ou à l'extrémité des articulations. L'inflammation chronique associée à ces dépôts va être à l'origine de synovites aiguës persistantes faisant intervenir des processus de dégradation et de réparation anarchique du cartilage et de l'os. Le résultat est l'érosion progressive des tissus adjacents, aboutissant à une destruction osseuse parfois totale et à des déformations articulaires (figure 13).

L'ensemble des articulations précédemment citées (VII.1.1) pour les tophi peuvent être atteintes. Il semble cependant que l'arthropathie goutteuse puisse épargner les hanches et les épaules.

À la radiographie, ces lésions se caractérisent par l'association de géodes, véritables trous dans l'os dus aux érosions (figure 14), ainsi que des pincements des interlignes articulaires, conséquence de la destruction du cartilage.

D'un point de vue clinique, l'arthropathie goutteuse se manifeste par des douleurs mécaniques à la mobilisation, un enraidissement accompagné ou non d'un gonflement des articulations. Cette arthropathie est à l'origine d'une impotence fonctionnelle plus ou moins grave pouvant entraîner une altération de la vie du patient. ^{25, 26, 48}



Figure 14 : Destructions articulaires dues à un tophus. ⁴⁷

VII.2. Risques cardiovasculaires

L'association goutte et maladies cardiovasculaires est connue et fréquente. Par ailleurs, la goutte est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire. Cela est bien connu et démontré et peut s'expliquer par l'association de la goutte avec plusieurs composants du syndrome métabolique comme nous l'avons vu précédemment (obésité, dyslipidémie, diabète voire hypertension artérielle). Toutefois, de nouvelles études semblent donner de nouveaux arguments sur le rôle indépendant de l'hyperuricémie et de la goutte sur les risques cardiovasculaires. ⁴

VII.2.1. Goutte et infarctus du myocarde

Ces dix dernières années, de nombreuses études scientifiques menées un peu partout dans le monde ont montré une augmentation de la fréquence de l'infarctus du myocarde (IDM) ainsi que de la mortalité par IDM chez les patients gouteux. ⁴⁴

Ainsi la *Health Professional Follow-up Study* (dont le but est d'évaluer une série d'hypothèses sur la santé des hommes, allant des facteurs nutritionnels à l'incidence des maladies graves, comme le cancer, les maladies cardiaques et d'autres maladies vasculaires) ainsi que le *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (large essai de prévention, randomisé pour tester l'effet de multiples interventions visant à réduire le risque de maladies coronariennes) ont permis de préciser respectivement la relation entre le diagnostic de goutte et le risque de mort ou d'IDM, et l'évaluation des divers facteurs de risques cardiovasculaires. Ces analyses en multivariées ont chacune porté sur plusieurs milliers d'hommes suivis pendant plus de 10 ans. Les conclusions de ces études montrent que la présence d'une goutte chez un patient est associée à une augmentation du risque de mortalité globale, de mortalité cardiovasculaire coronarienne et d'IDM non létaux. ⁵⁰⁻⁵³

Comment expliquer cette association ?

VII.2.2. Mécanismes d'association

VII.2.2.1. Inflammation chronique

La répétition des accès aigus dans la goutte non traitée induit de fréquents épisodes d'inflammations aiguës. De plus, entre les crises, comme nous l'avons vu précédemment une inflammation silencieuse subsiste. Même si le sujet n'a pas été encore largement étudié, certaines études montrent une élévation chronique du niveau de CRP (protéine C réactive, protéine de l'inflammation) dans les gouttes sévères, ce qui représente un marqueur de risque cardiovasculaire. ⁴⁴

VII.2.2.2. Consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS)

Les AINS font partis des traitements utilisés pour calmer les accès aigus. En cas d'accès aigus répétés lors de goutte chronique, leur consommation est augmentée et peut avoir un retentissement rénal et cardiovasculaire, via une diminution de la perfusion rénale,

une rétention hydrosodée pouvant aggraver l'insuffisance cardiaque et l'hypertension artérielle (HTA), ou encore provoquer une augmentation du risque thrombotique.^{44, 54}

VII.2.2.3. Hyperuricémie

Beaucoup d'études épidémiologiques plaident en faveur d'une association indépendante de l'hyperuricémie avec la morbi-mortalité cardiovasculaire. En effet un certain nombre de données suggèrent que l'hyperuricémie joue un rôle important dans l'apparition de l'hypertension artérielle et des autres facteurs de risque qui lui sont souvent associées.⁴⁹

VII.2.3. Hyperuricémie et HTA

Dix-huit études prospectives incluant plus de 50 000 patients ont montré que la présence d'une hyperuricémie à l'inclusion augmentait le risque de voir apparaître une HTA au cours du suivi et ce, même après ajustement de l'ensemble des facteurs de risque d'HTA, en particulier la pression artérielle initiale et la fonction rénale. Une méta-analyse récente de ces études a conclu que chaque augmentation de l'uricémie initiale de 10 mg/L induisait une augmentation du risque d'HTA (risque relatif 1,13) au cours du suivi qui allait de 4 à 21 ans.

L'hyperuricémie peut donc être considérée comme un facteur prédictif d'HTA.⁴⁴

D'un point de vue biologique, plusieurs études expérimentales ont permis de montrer que l'hyperuricémie pouvait induire une dysfonction endothéliale possiblement à l'origine d'une HTA en passant par deux mécanismes.

Des premières études menées sur les rats ont permis de montrer qu'une élévation de leur taux d'acide urique sanguin augmentait leur pression artérielle et entraînait le développement d'une néphro-angiosclérose semblable à celle des lésions rénales de l'HTA ainsi qu'une HTA sensible au sel.^{55, 56}

Ce premier mécanisme d'HTA est dû à une stimulation de la production de rénine et l'inhibition de celle du monoxyde d'azote (NO) par l'acide urique. En effet, le NO possède des propriétés vasodilatatrices, la rénine quant à elle est une hormone produite par le rein entraînant une vasoconstriction des vaisseaux. L'acide urique va donc entraîner une vasoconstriction des vaisseaux (figure 15). Cette réaction est néanmoins réversible, après administration d'un traitement hypo-uricémiant, les rats hyperuricémiques retrouvaient ainsi une pression artérielle normale.^{55, 57}

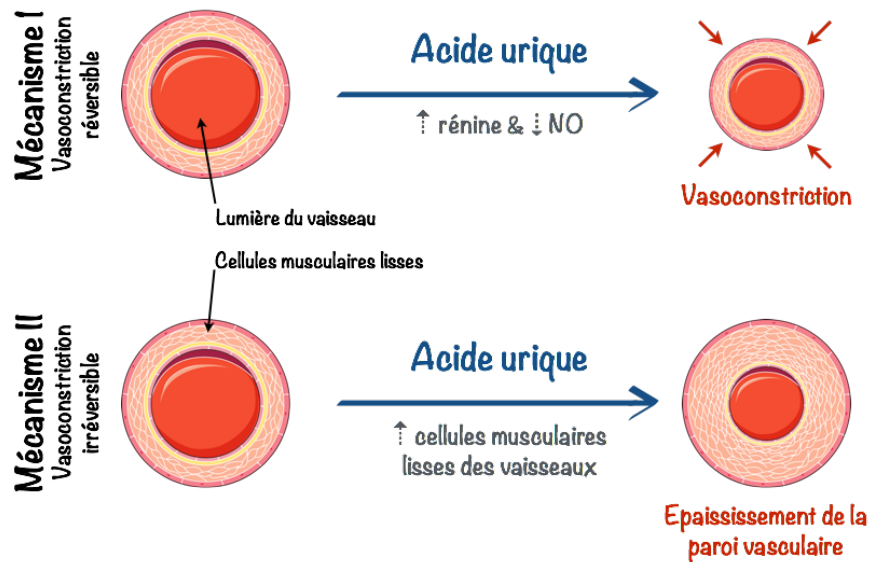


Figure 15 : Modèle de dysfonctions endothéliales induites par l'acide urique à l'origine d'une hypertension artérielle. ⁵⁸

Une autre étude menée *in vitro* sur des cellules musculaires lisses humaines montre que l'acide urique entraîne la sécrétion de PDGF et de MCP-1 qui va stimuler la prolifération des cellules musculaires lisses de la tunique moyenne des vaisseaux, conduisant ainsi à un épaississement des parois vasculaires (figure 15). Cette vasoconstriction devient alors irréversible et n'est plus dépendante du taux d'acide urique sanguin. Elle sera à l'origine d'une hypertension artérielle, mais aussi de lésions d'artériosclérose via l'inhibition de la fonction endothéliale des vaisseaux. ^{44, 59}

Ces données, encore expérimentales, permettent de mieux comprendre l'association entre hyperuricémie et HTA.

VII.3. Complications rénales

L'atteinte rénale dans la goutte ne doit pas être négligée. En effet, des récentes données épidémiologiques ont montré que 71% des hommes goutteux et 91% des femmes goutteuses ont des atteintes rénales.⁶⁰

Il existe 3 types de complications rénales induites par l'acide urique : la néphropathie uratique aiguë, la lithiase urique, et la néphropathie uratique chronique.^{45, 60}

VII.3.1. Néphropathie uratique aiguë

La néphropathie uratique aiguë encore appelée insuffisance rénale oligo-anurique ou anurique est une pathologie assez rare, rencontrée surtout dans les hyperuricémies secondaires. Il s'agit d'une insuffisance rénale aiguë grave liée à la précipitation de cristaux d'acide urique libre dans la médullaire rénale et les tubes collecteurs pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient. Elle est le plus souvent due à une hyperproduction et à une hyperexcrétion rénale de l'acide urique chez les patients avec lymphome, leucémie ou maladie lymphoproliférative avec chimiothérapie ou irradiations responsables de ce qu'on appelle « le syndrome de lyse tumorale ».

Elle survient généralement dans les premiers jours suivant le traitement et se manifeste par des douleurs lombaires et des coliques néphrétiques. Elle peut être évitée par un traitement prophylactique comprenant hydratation, alcalinisation des urines et administration d'hypo-uricémiant lors de l'initiation de la chimiothérapie.^{2, 45}

VII.3.2. Lithiase urique

La prévalence de la lithiase urique chez les patients goutteux avant mise sous traitement hypo-uricémiant est à peu près de 20%. C'est près de 100 fois plus que la prévalence dans la population adulte non goutteuse. La lithiase urique représente également 5 à 10% de toutes les causes de lithiases urinaires dans les pays développés et plus 40% dans les pays chauds.⁴⁵

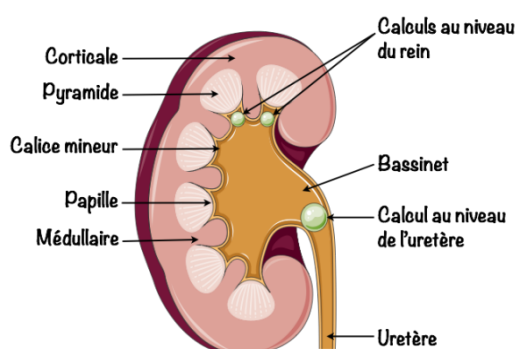


Figure 16 : Modélisation de calculs rénaux

La lithiase urique correspond à la formation de calculs rénaux dans les voies urinaires par précipitation de l'acide urique (figure 16). Trois facteurs sont à l'origine de la formation d'une lithiase : l'hyperuricémie (augmentation de l'élimination de l'acide urique dans les urines), l'acidité urinaire et la réduction de la diurèse.

En effet, il a été montré que 20% à 30% des gouttes primitives s'accompagnent d'une sur-augmentation de l'élimination de l'acide urique dans les urines (600 mg/l). De plus les urines étant un milieu qui se veut par nature acide, ces dernières ont un pH encore plus abaissé chez les

patients goutteux ($\text{pH} \leq 5$). Plus le pH est bas est plus la proportion d'urate de sodium (forme ionisée de l'acide urique) sera faible, et à l'inverse plus forte sera celle de l'acide urique libre, 17 fois moins soluble dans l'eau que l'urate de sodium. Enfin, l'insuffisance de diurèse est un facteur commun à toutes les lithiases urinaires. ^{2, 11}

Le plus souvent les calculs sont de petites tailles, lisses, rugueux et radiotransparents. Ces lithiases sont bien souvent asymptomatiques, et la grande majorité d'entre elles s'expulsent naturellement après migration dans l'uretère. Néanmoins, certaines lithiases de tailles trop importantes sont à l'origine de coliques néphrétiques révélées par des douleurs lombaires aiguës hématuriques et par l'émission spontanée de calculs ou de sables de couleur orangée ou rougeâtre. La confirmation du diagnostic se fait par l'analyse chimique du calcul récupéré lors de son expulsion. ^{2, 45, 61}

Fait intéressant, dans 40% des gouttes primitives, la lithiase urique précède l'accès de goutte, ce qui peut permettre de révéler une hyperuricémie. ⁴⁵

VII.3.3. Néphropathie uratique chronique

En l'absence de traitement de fond, la goutte peut se compliquer d'insuffisance rénale. La néphropathie uratique chronique ou encore appelée néphropathie goutteuse est une forme d'insuffisance rénale chronique (IRC) caractérisée par le dépôt de cristaux d'UMS dans la médullaire rénale (figure 17). Ces dépôts d'urate siègent dans l'interstitium des pyramides (figure 17), et sont constitués d'urate de sodium entourés d'histiocytes et de tissus fibreux. À l'instar des articulations, la présence de ces dépôts entraîne une réaction inflammatoire persistante au niveau médullaire. ^{2, 45}

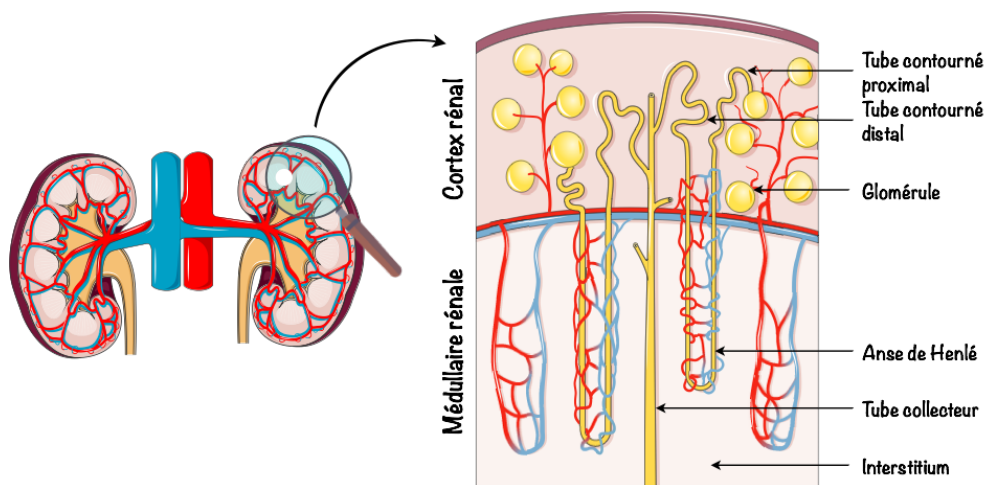


Figure 17 : Modélisation d'une coupe longitudinale de reins - Focus anatomique sur les néphrons

Cette réaction inflammatoire est qualifiée de secondaire et va faire intervenir des processus de destruction et de cicatrisation anarchique des tissus, aboutissant à terme à une fibrose interstitielle (remplacement des tissus lésés par des tissus fibreux rigides). Ces fibroses interstitielles vont entraîner une diminution des capacités de filtration du rein se traduisant par une protéinurie avec ou sans hématurie conduisant *in fine* à une IRC (DFG < 30 mL/min/ 1,73 m²), avec souvent hypertension artérielle.⁶²

Cependant, même dans les gouttes les plus sévères non traitées, l'aggravation de l'insuffisance rénale des goutteux est en règle générale extrêmement lente. Même si l'hyperuricémie (et donc l'acide urique) a un rôle dans la dégradation de la fonction rénale, d'autres facteurs interviennent comme l'hypertension artérielle, l'athérosclérose, mais aussi la prise d'AINS.^{2, 45}

En effet, l'hyperuricémie va entraîner une dysfonction endothéliale au niveau des vaisseaux puis un épaissement de la paroi vasculaire à l'origine d'une vasoconstriction accentuée par une inhibition de la sécrétion du NO et la stimulation de sécrétion de rénine. De plus, l'acide urique stimule aussi la production de facteurs pro-inflammatoires par les macrophages. La conséquence de ces perturbations va être une artériopathie des vaisseaux préglomérulaires résultant en une hypertension glomérulaire, une hypoperfusion rénale (hypoperfusion rénale accentuée par la prise répétée d'AINS). Associés à l'inflammation/fibrose tubulo-interstitielle qui en découle, ces processus concourent à la survenue d'une IRC chez les patients goutteux.^{25, 44, 45, 54-57, 59, 63}

VII.4. Cercle vicieux

Il existe un véritable phénomène d'aggravation entre hyperuricémie, goutte et insuffisance rénale chronique, l'une pouvant être la conséquence de l'autre et inversement (figure 18).

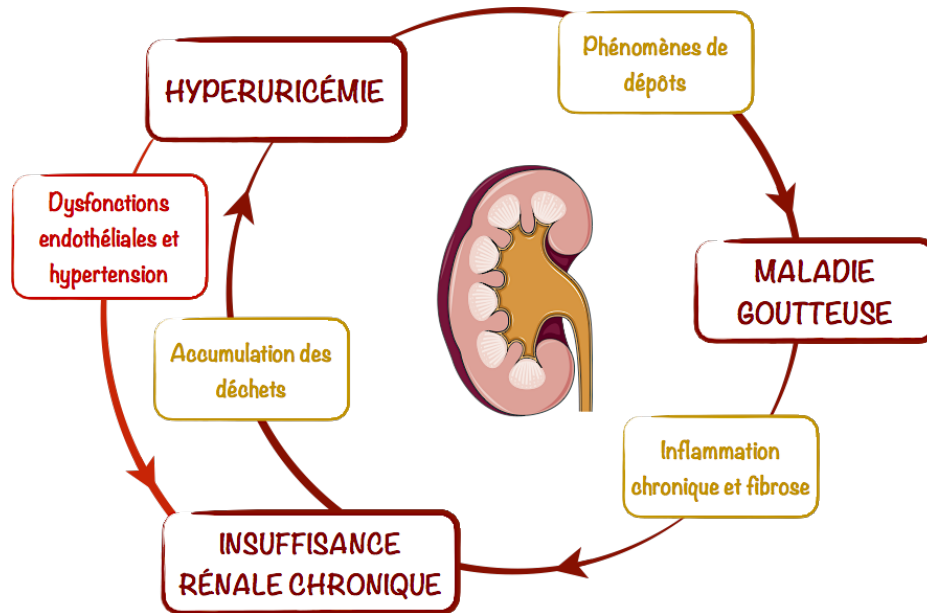


Figure 18 : Modélisation du cercle vicieux existant entre hyperuricémie, goutte et insuffisance rénale chronique. ⁴⁵

VII.4.1. De l'hyperuricémie à la goutte

Comme nous l'avons noté plusieurs fois au cours de ce premier chapitre, l'hyperuricémie est le facteur de risque majeur dans l'apparition de la goutte. La précipitation de l'acide urique dans l'articulation va déclencher une cascade inflammatoire à l'origine des crises de goutte. Une fois la crise résolue, une inflammation silencieuse subsiste, qui à terme, couplée aux autres crises additionnelles vont provoquer en premier lieu des déformations des articulations à l'origine d'arthropathie goutteuse, mais pas seulement. ^{2, 12, 23}

VII.4.2. De la goutte à l'IRC

Comme nous venons de le voir dans les complications rénales, l'acide urique se dépose également dans les reins, provoquant une réaction inflammatoire secondaire aboutissant à une fibrose interstitielle. Fibrose interstitielle qui va réduire irrémédiablement les capacités de filtration des reins, à l'origine d'une IRC. ^{2, 45, 62}

VII.4.3. De l'IRC à l'hyperuricémie

L'hyperuricémie et la goutte peuvent être la cause mais également la conséquence d'une IRC. Cette dégradation de la fonction rénale va provoquer également une accumulation de déchets métaboliques dans l'organisme, tel que l'acide urique et ainsi induire une hyperuricémie secondaire. ^{2, 4, 45}

VII.4.4. De l'hyperuricémie à l'IRC

Enfin, l'hyperuricémie est à l'origine d'une dysfonction endothéliale à l'origine d'une élévation de la pression artérielle et d'une hypoperfusion rénale. Le tout va provoquer des lésions dans les différentes structures du rein : c'est ce qu'on appelle la néphroangiosclérose, aboutissant à terme à un déclin de la fonction rénale. ^{25, 44, 45, 54-57, 59, 63}

La goutte est donc une maladie chronique aux atteintes multi-systémiques dont l'accès articulaire aigu ne représente que la partie visible d'un iceberg. En dehors des crises, une inflammation de bas grade, silencieuse, persiste. À termes et sans traitement approprié, l'élévation de l'uricémie au-dessus de sa valeur seuil peut avoir des répercussions irréversibles sur les plans ostéo-articulaire, cardiovasculaire et rénal.

Il est donc très important de diagnostiquer cette pathologie et de mettre en place une prise en charge adaptée, visant à l'abaissement de l'uricémie en dessous du seuil des 60 mg/L, permettant ainsi la dissolution des dépôts uratiques déjà créés, d'éviter la formation de nouveaux cristaux et la disparition de l'inflammation chronique, tout deux à l'origine des complications multi-systémiques. ²⁰

Des recommandations de diagnostic et de prise en charge éditées par des comités scientifiques de renom existent et permettent d'appréhender au mieux cette pathologie rhumatismale.

CHAPITRE II - Diagnostic et prise en charge de la goutte

I. Diagnostic

I.1. Recommandations internationales

Plusieurs critères plus ou moins spécifiques existent pour poser un diagnostic de goutte. Au fil des années, de nombreuses associations éducatives et scientifiques regroupant des spécialistes en rhumatologie mais également des patients atteints de pathologies rhumatismales ont émis des recommandations. Parmi celles-ci, on retrouve les critères de Rome en 1963, les critères de New York en 1966, les critères de l’American College of Rheumatology (ACR) pour le diagnostic de la goutte aiguë en 1977 et 2012, et enfin les recommandations de l’European League Against Rheumatism (EULAR) en 2006 actualisées en 2014 pour le diagnostic et la prise en charge de la goutte, puis de nouveau en 2016 pour la prise en charge thérapeutique.^{20, 26, 64,}

Toutes ces recommandations sont discutées par la communauté scientifique car leurs méthodologies sont différentes et leurs objectifs également : certaines reposent sur un diagnostic clinique (New York, ACR) et d’autres énoncent des critères scientifiques discutables (Rome).²⁶

Les recommandations de l’EULAR présentent l’avantage d’inclure des données de recherche et des niveaux de preuves pour chaque recommandation avancée. Ces recommandations se basent sur des critères cliniques mais également biologiques, c’est donc pour toutes ces raisons que j’ai choisi de m’appuyer et de développer ces recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la goutte dans cette thèse.

I.2. Recommandations EULAR

Depuis les premières recommandations EULAR 2006, de nouvelles données importantes ont été publiées, en particulier l’apport de l’échographie, les modalités de prescriptions de la colchicine et l’arrivée sur le marché du febuxostat en 2010.⁶⁴

Ces recommandations sont issues d’un travail d’experts européens réunissant quinze rhumatologues, deux généralistes, un radiologue, un statisticien et deux patients. Elles sont basées sur une revue exhaustive de la littérature entre 2006 et 2013.

Le niveau de preuve de chaque recommandation est chiffré sur une échelle de 0 à 10, 10 étant la recommandation la plus fiable.⁶⁴

I.2.1. EULAR 2014 : Diagnostic de goutte

Les huit nouvelles recommandations de l’EULAR 2014 en termes de diagnostic de goutte sont énoncées dans le tableau ci-après :

1	Le diagnostic définitif est basé sur la mise en évidence des cristaux d'urate de sodium dans le liquide articulaire ou la ponction d'un tophus. Sa recherche est recommandée en cas de suspicion de goutte (FR=9).
2	Le diagnostic de goutte doit être évoqué devant toute arthrite aiguë de l'adulte. Lorsque l'analyse du liquide n'est pas possible, les signes cliniques suivant évoquent une crise de goutte : atteinte monoarticulaire du pied (en particulier de la première métatarso-phalangienne) ou de la cheville ; antécédent de crise aiguë similaire ; installation brutale d'une douleur et d'un gonflement (en moins de 24 heures) ; rougeur, sexe masculin ; présence de comorbidités cardiovasculaires et hyperuricémie. Ces signes sont évocateurs sans être spécifiques (FR=9).
3	Il est fortement conseillé d'analyser le liquide articulaire et d'y rechercher les cristaux de tout patient souffrant d'arthrite indéterminée (FR=9).
4	Le diagnostic de goutte ne peut être affirmé devant une hyperuricémie isolée.
5	Lorsque le diagnostic de goutte est incertain et l'identification des cristaux impossible, des explorations par imagerie doivent être effectuées pour rechercher des dépôts d'urate et des éléments de diagnostic différentiels (FR=9).
6	Des radiographies sont indiquées pour rechercher des arthropathies uratiques mais ont peu de valeur pour le diagnostic de la crise de goutte. L'échographie est plus performante pour le diagnostic d'une arthrite aiguë ou chronique goutteuse en mettant en évidence des tophus infracliniques ou le signe de double contour à la surface des cartilages articulaires. Le double contour est très spécifique des dépôts d'urate (FR=8,5).
7	Les causes d'hyperuricémie chronique doivent être recherchées chez tout patient souffrant de goutte : insuffisance rénale chronique; surpoids ; médicaments (diurétiques, aspirine à faible dose, cyclosporine, tacrolimus) ; consommation excessive d'alcool (en particulier les bières et les alcools forts) ; sodas sucrés ; viandes et crustacés (FR=9).
8	Les comorbidités vasculaires doivent être recherchées chez tout patient goutteux : obésité, insuffisance rénale, hypertension, insuffisance coronarienne, insuffisance cardiaque, diabète et dyslipidémie (FR=9).

Tableau 2 : Nouvelles recommandations EULAR pour le diagnostic de goutte
(FR = force de la recommandation).⁶⁴

I.2.1.1. Mise en évidence des cristaux d'UMS

Le diagnostic définitif et certain de la goutte est toujours basé sur la mise en évidence des cristaux d'urate de sodium, soit dans le liquide articulaire, soit par ponction d'un tophus après observation en microscopie (figure 19 et 20).

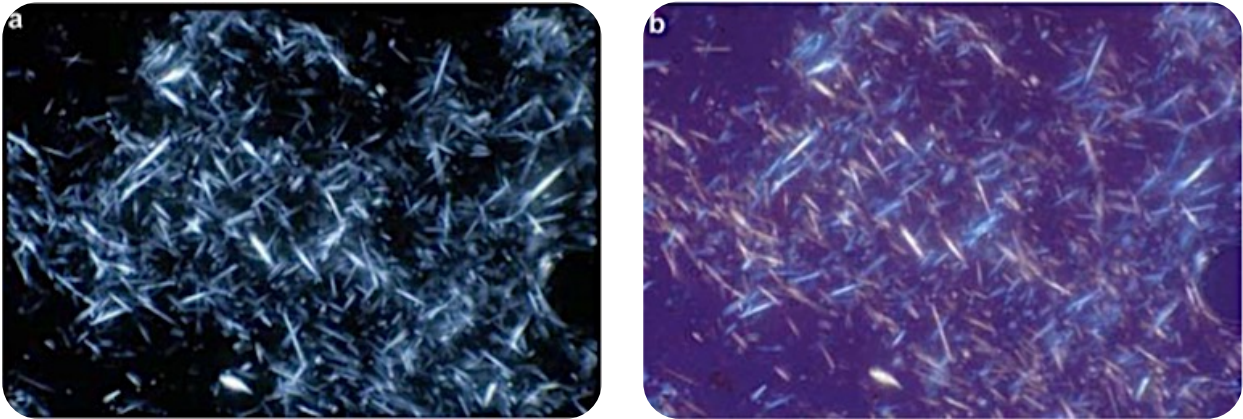


Figure 19 : Amas de cristaux d'urate monosodique observés au microscope en lumière polarisée (gauche)

Figure 20 : Amas de cristaux d'urate monosodique observés au microscope avec compensateur rouge de premier ordre (droite)

Les cristaux d'urate de sodium sont fins, en aiguille, très biréfringents avec une biréfringence négative. Cette recherche des cristaux d'urate doit être effectuée chez tout patient souffrant d'arthrite, en particulier de rhumatisme inflammatoire inclassé. ⁶⁴

I.2.1.2. Critères cliniques

Lorsque l'analyse du liquide articulaire n'est pas possible, par exemple en cas d'atteinte des petites articulations, le diagnostic peut être porté devant la présence de signes cliniques évocateurs suivants :

- Sexe masculin (2 points),
- Atteinte monoarticulaire du pied ou de la cheville, en particulier de la métatarso-phalangienne du premier rayon (2,5 points),
- Début brutal (atteinte maximale en moins de 24 heures) (0,5 point),
- Rougeur (1 point),
- Gonflement, épisode antérieur similaire (2 points),
- Présence d'une hypertension ou de comorbidité cardiovasculaire (1,5 points),
- Hyperuricémie (3,5 points).

Ces éléments cliniques sont évocateurs sans être spécifiques (FR=9).

Ils sont issus du travail de JANSSEN et de ses collaborateurs qui ont proposé des critères cliniques (appelés critères de Nijmegen) en pondérant chaque item.

Il est à noter que la présence d'une hyperuricémie isolée ne suffit pas à poser un diagnostic définitif de goutte. ⁶⁴

Un score inférieur à 4 sur 13 permet d'écarter le diagnostic et un score supérieur ou égal à 8 permet de porter le diagnostic de goutte avec certitude dans 80% des cas. ⁶⁵

Autre élément, le caractère brutal de la crise est très évocateur d'un diagnostic de crise de goutte. Ce dernier est souvent plus aigu qu'une arthrite septique, avec un maximum en moins de 12 heures. ⁶⁴

I.2.1.3. Intérêt de l'imagerie

En l'absence de liquide articulaire analysable, les experts recommandent l'utilisation de l'échographie qui est devenu un outil d'imagerie indispensable, que ce soit pour le diagnostic mais également pour le suivi des patients. ^{64, 66}

En effet, deux signes à l'échographie ont une grande spécificité : le double contour (figure 21) et la présence de tophus (figure 22). ⁶⁴



Figure 21 : Image en double contour d'une articulation métatarso-phalangienne. ⁶⁷

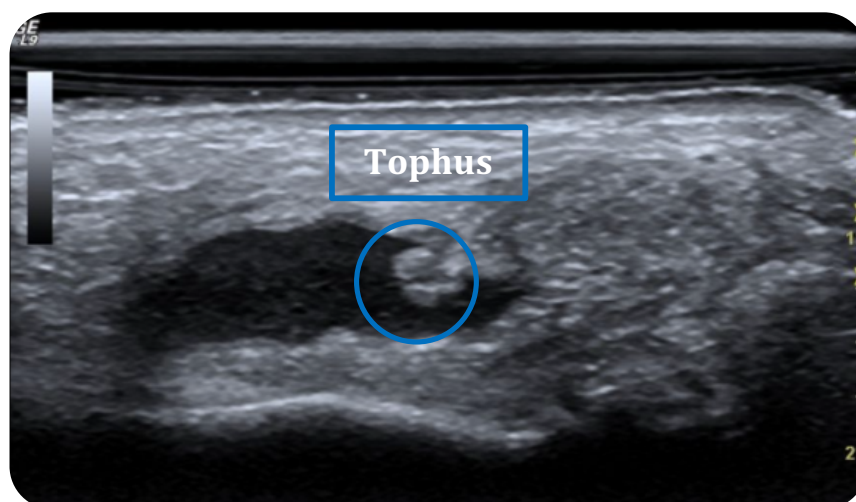


Figure 22 : Cliché échographique avec présence de tophus. ⁶⁸

La radiographie conventionnelle n'est d'aucune aide dans les accès aigus puisqu'elle ne trouve au mieux qu'une sémiologie aspécifique faite d'épaississement des parties molles périarticulaires. En revanche, la radiologie a toute sa place dans le diagnostic de la goutte chronique, notamment lorsque cette dernière est tophacée.

Une lésion très évocatrice est le tophus intra-osseux (figure 13) de localisation préférentielle au niveau des os tubulaires des mains et des pieds. Cette lésion donne un aspect radiologique troué ou encoché, signe de la présence d'une géode.

Bien que permettant d'observer de nombreuses lésions spécifiques, la radiologie conventionnelle a peu de place dans le diagnostic de goutte, tant l'expression clinique ayant conduit au diagnostic aura précédé ses traductions sur des clichés radiographiques.²⁶

I.2.1.4. Comorbidités, causes et facteurs de risque

Enfin, les experts recommandent fortement le dépistage et la prise en charge des comorbidités cardiovasculaires chez tout patient goutteux ainsi que la recherche des causes d'hyperuricémie chronique (insuffisance rénale, médicaments, obésité et syndrome métabolique, apport alimentaire en recherchant en particulier la consommation de bières, y compris les bières sans alcool, les alcools forts et les sodas sucrés).

Les médicaments hyperuricémiants sont les diurétiques de l'anse et les thiazidiques, la ciclosporine, le tacrolimus et l'aspirine à faible dose. En cas d'hypertension artérielle, il faudra favoriser le losartan et les inhibiteurs calciques qui possèdent des propriétés uricosuriques.⁶⁴

II. Stratégie de prise en charge thérapeutique

II.1. Recommandations internationales

Comme pour le diagnostic, de nombreuses recommandations internationales existent pour la prise en charge de la goutte : on trouve ainsi les recommandations établies par la Société Britannique de Rhumatologie (BSR), celles de l'ACR précédemment citées, et une nouvelle fois les recommandations de l'EULAR, actualisées en 2016 pour la prise en charge de la pathologie.⁶⁹

Une fois encore, j'insisterai sur les recommandations de l'EULAR, étant celles les plus largement utilisées en Europe.^{21, 69}

II.2. Recommandations EULAR

À l'instar des autres recommandations, les recommandations de l'EULAR soulignent la nécessité d'associer des traitements pharmacologiques et non pharmacologiques chez les patients diagnostiqués goutteux. Les choix de la thérapeutique et des conseils à destination du patient doivent tenir compte de plusieurs paramètres :⁶⁹

- La clinique : accès aigu, ou goutte chronique
- Des facteurs de risques du patient : âge, sexe, antécédents familiaux, alimentation, alcool, médication, comorbidités, hyperuricémie, fonction rénale.

Depuis les premières recommandations de 2006, de nombreuses modifications ont été apportées avec des schémas plus précis du traitement de la crise, du traitement hypo-uricémiant et de sa cible thérapeutique.

L'apport important de ces nouvelles recommandations se trouve dans la place primordiale que doit occuper l'éducation du patient sur sa pathologie et sa prise en charge. En effet, des données récurrentes montrent une mauvaise prise en charge de la goutte avec une observance thérapeutique médiocre. Dans de nombreuses études, les médecins reconnaissent passer peu de temps pour informer les patients, et inversement les patients se plaignent de ne pas être écoutés et informés.^{69, 70, 71}

Les nouvelles recommandations tiennent compte de ces constats et mettent en avant l'implication du patient et son éducation dans la prise en charge thérapeutique. Le patient doit en effet recevoir toutes les informations nécessaires sur la physiopathologie de la maladie, les différents types de traitements et le rôle de l'alimentation.⁶⁹

II.2.1. EULAR 2016 : Prise en charge de la goutte

Les quatorze nouvelles recommandations de l'EULAR en termes de prise en charge de la goutte sont renseignées dans les tableaux ci-après (tableaux 3 & 4) :

1	Tout patient atteint de goutte doit recevoir des informations sur la physiopathologie de la maladie, l'existence de traitements curateurs, des comorbidités associées, et les principes du traitement des crises et du traitement hypo-uricémiant au long cours qui permet de dissoudre les cristaux déposés lorsque l'uricémie est en dessous de la cible (FR=9).
2	Tout patient atteint de goutte doit recevoir des informations sur le style de vie : perte de poids si nécessaire, arrêt de l'alcool (en particulier de la bière et des alcools forts) et des sodas sucrés, repas équilibrés en diminuant la consommation de viandes et des crustacés. La diminution de matières grasses devra être encouragée et la pratique régulière d'exercice physique conseillée (FR=9).
3	Tout patient atteint de goutte doit avoir des examens cliniques et complémentaires pour éliminer les comorbidités associées et les facteurs de risque cardiovasculaire : insuffisance rénale, maladie coronarienne, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral, artérite des membres inférieurs, obésité, dyslipidémie, hypertension, diabète, intoxication tabagique. La prise en charge doit être globale (FR=9).
4	Si la goutte survient chez un patient hypertendu traité par diurétique de l'anse ou thiazidiques, une substitution de traitement doit être discutée en favorisant le losartan ou les inhibiteurs calciques. En cas de dyslipidémie, il faut favoriser une statine ou le fenofibrate (FR=9).
5	Le traitement de la crise de goutte doit être débuté le plus précocement possible. Les patients doivent être éduqués pour l'autogestion (automédication) de la crise dès les premiers symptômes de la crise. Le choix du traitement dépend des contre-indications, de l'efficacité antérieure des traitements, du temps de l'initiation thérapeutique après le début de la crise et du nombre d'articulations atteintes (FR=9).
6	Les traitements possibles des crises sont : 1.La colchicine (dans les 12 heures suivant le début de la crise) à une dose de charge de 1 mg suivi une heure plus tard de 0,5 mg pour le premier jour ; 2.Les AINS (avec IPP si nécessaire) ; 3.La corticothérapie orale (dose équivalente de 30 à 35 mg de prednisolone pendant 3 à 5 jours) ou en injection intra-articulaire. La colchicine et les AINS ne doivent pas être utilisés en cas d'insuffisance rénale. La colchicine ne doit pas être utilisée avec des inhibiteurs de la P-glycoprotéine ou du cytochrome CYP3A4 comme la cyclosporine et la clarithromycine (FR=9).
7	En cas de contre-indication à la colchicine aux AINS et aux corticoïdes (systémiques et intra-articulaires), les bloqueurs de l'interleukine 1 (IL-1) peuvent être utilisés. L'infection active est une contre-indication aux inhibiteurs de l'IL-1. Le traitement hypo-uricémiant est adapté pour obtenir l'uricémie cible après un traitement de la crise par inhibition de l'IL-1 (FR=8).

Tableau 3 : Nouvelles recommandations EULAR dans la prise en charge de la goutte (FR = force de la recommandation).⁶⁹

8	La prophylaxie des crises doit être expliquée et discutée avec les patients. Elle est recommandée pendant les 6 premiers mois du traitement hypo-uricémiant (THU). Le traitement recommandé est la colchicine à 0,5 mg/j, dose qui doit être réduite en cas d'insuffisance rénale. En cas d'insuffisance rénale ou d'un traitement par statine, il faut se méfier de la toxicité neuromusculaire de la colchicine. La coprescription de la colchicine avec des inhibiteurs de la P-glycoprotéine ou du cytochrome CYP3A4 doit être évitée. En cas de contre-indication de la colchicine, les AINS à faible dose peuvent être utilisés en l'absence de contre-indication (FR=8).
9	Le THU peut être discuté dès la première crise lorsque le diagnostic est certain. Il est indiqué chez des patients avec crises récidivantes, et/ou tophus, et/ou arthropathies uratiques, et/ou lithiases rénales à cristaux d'acide urique. Le THU est indiqué dès la première crise chez des patients jeunes (moins de 40 ans), ou avec une uricémie élevée (supérieure à 80 mg/L) ou avec des comorbidités (insuffisance rénale, hypertension, maladie coronarienne, insuffisance cardiaque). Tout patient atteint de goutte doit recevoir des informations sur la maladie et être impliqué dans la décision du THU (FR=8,5).
10	Sous THU, l'uricémie doit être vérifiée et maintenue < 60 mg/L. Une uricémie cible plus basse (< 50 mg/L) est recommandée chez des patients souffrant de goutte sévère (arthropathie, tophus, crises fréquentes) afin de faciliter et d'accélérer la dissolution des tophi. Cette uricémie basse est maintenue jusqu'à la disparition des tophi. Un taux < 30 mg/L au long cours n'est pas recommandé (FR=9).
11	Tous les THU doivent être débutés à faible dose puis augmentés progressivement jusqu'à l'obtention de l'uricémie cible. Une uricémie < 60 mg/L doit être maintenue durant toute la vie (FR=9).
12	Chez les patients avec une fonction rénale normale, l'allopurinol est le THU de première intention en commençant à la dose de 100 mg/j, à augmenter de 100 mg toutes les 2-4 semaines si nécessaire afin d'obtenir l'uricémie cible. Si l'uricémie cible ne peut pas être atteinte avec les doses appropriées de l'allopurinol, on peut utiliser le febuxostat, un uricosurique ou une combinaison allopurinol-uricosurique. Le febuxostat et l'uricosurique doivent être utilisés en cas d'intolérance à l'allopurinol (FR=9).
13	Chez les patients avec insuffisance rénale, la dose maximale de l'allopurinol doit être adaptée à la clairance de la créatinine. Si l'uricémie cible n'est pas atteinte avec la dose maximale autorisée, le febuxostat ou le benzbromarone peuvent être utilisés sauf chez les patients avec un DFG < 30 mL/min (FR=9).
14	Chez les patients atteints de goutte confirmée par la présence de cristaux d'urate, les gouttes sévères tophacées avec mauvaise qualité de vie et chez qui l'uricémie cible ne peut pas être atteinte avec aucun des THU classiques à la dose maximale autorisée, la pégloticase est indiquée (FR=8).

Tableau 4 : Nouvelles recommandations EULAR dans la prise en charge de la goutte (suite).⁶⁹

II.2.2. Points clés

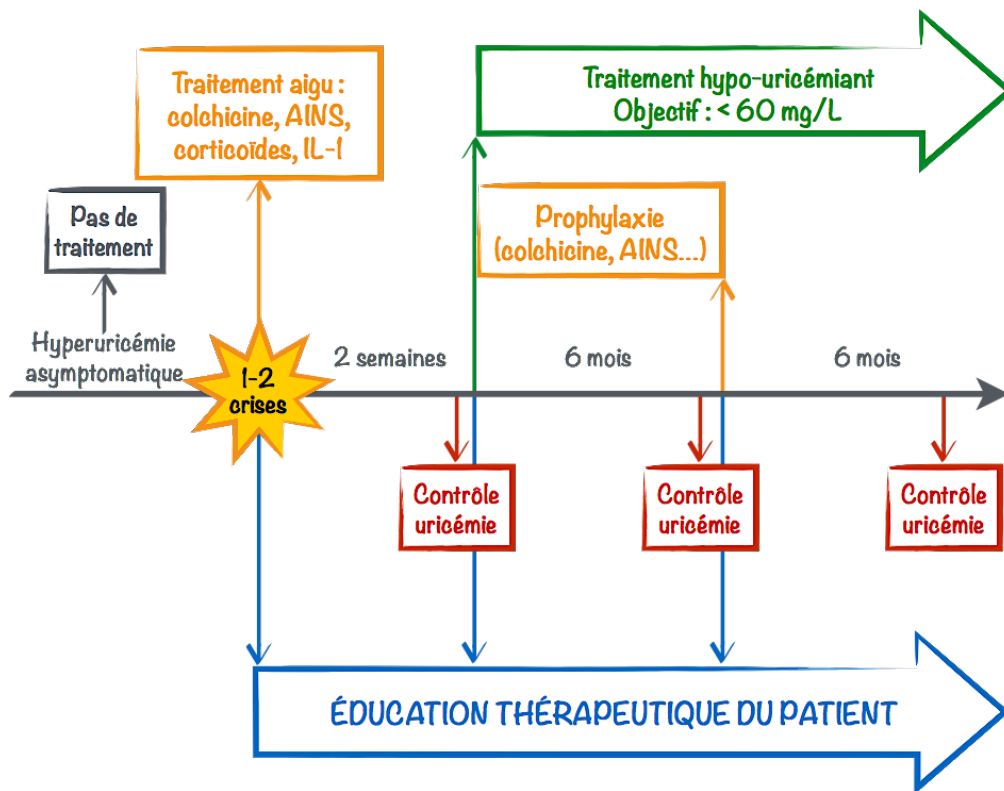


Figure 23 : Points clés des recommandations EULAR pour la prise en charge de la goutte.

72

II.3. Objectifs des traitements

Il y a deux périodes dans la goutte, la crise et la chronicité de la pathologie. À ces deux périodes correspondent donc 2 traitements différents, avec deux objectifs spécifiques :

- Lors d'une crise de goutte aiguë, le traitement vise à soulager rapidement le malade présentant une réaction inflammatoire locale (chaleur et rougeur au niveau de l'articulation) et une douleur intense. Les molécules utilisées dans le traitement de la crise de goutte n'agissent pas sur le métabolisme de l'acide urique. Elles n'auront donc aucun impact sur l'abaissement de l'uricémie. Leur action est centrée sur la diminution de l'inflammation et le soulagement de la douleur.
- A plus long terme, il s'agit de prévenir les futures crises, de réduire les tophi et de prévenir les destructions articulaires en diminuant cette fois-ci le taux d'acide urique. Cela passe par une modification de l'hygiène de vie du patient (conseils hygiéno-diététiques) et l'utilisation d'un traitement qui abaisse le taux d'acide urique dans le sang (hypo-uricémiant) en modifiant son métabolisme : soit en empêchant sa formation (inhibiteur de la biosynthèse), soit en augmentant son élimination (uricosurique) ou sa dégradation (uricolytique).^{46, 73}

II.4. Traitement de la crise

Au fil des années et avec les nouvelles recommandations, le traitement de la crise est mieux précisé. L'efficacité de ce traitement est meilleure lorsqu'il est débuté tôt et c'est particulièrement vrai pour la colchicine. En effet, les experts préconisent une éducation des patients pour favoriser l'automédication rapide des crises afin que le traitement puisse être débuté dès les prémices ou signes annonciateurs de la crise que la plupart des patients savent reconnaître.

Le choix du meilleur traitement de la crise dépend des contre-indications, de son efficacité et tolérance antérieure, du nombre d'articulations atteintes et du temps écoulé depuis la crise.

Ces mesures thérapeutiques associent un traitement non pharmacologique et des traitements pharmacologiques efficaces que sont : la colchicine, les AINS, les corticoïdes par voie systémique ou en injection intra-articulaire et les inhibiteurs de l'interleukine IL-1. ^{25, 64, 73}

II.4.1. Traitement non pharmacologique : immobilisation et glaçage

Le traitement non pharmacologique de la crise associe l'immobilisation et le glaçage de l'articulation concernée par la crise (10 à 15 minutes, trois fois par jour) avec une protection cutanée qui permet ainsi de raccourcir la durée de l'accès aigu. ^{25, 73}

II.4.2. Traitements pharmacologiques

II.4.2.1. La colchicine

II.4.2.1.1. Présentations

On peut trouver la colchicine sous deux spécialités pharmaceutiques :



Figure 24 : Colchicine Opocalcium®. ⁷⁵

Sous forme de comprimés sécables contenant uniquement de la colchicine dosée à 1 mg : COLCHICINE OPOCALCIUM®. ⁷⁴



Figure 25 : Colchimax®. ⁷⁵

Sous forme de comprimés pelliculés sécables dosés à 1 mg de colchicine associée à un antispasmodique, le méthylsulfate de tiémonium (50 mg) et un ralentisseur du transit intestinal, de l'opium sous forme de poudre (12,5 mg) : COLCHIMAX®. ⁷⁴

II.4.2.1.2. Indications

La colchicine possède plusieurs indications thérapeutiques : ⁷⁴

- Accès aigu de goutte.
- Prophylaxie des accès aigus de goutte chez le goutteux chronique, notamment lors de l'instauration du traitement hypo-uricémiant.
- Autres accès aigus microcristallins : chondrocalcinose et rhumatisme à hydroxyapatite.
- Maladie périodique.
- Maladie de BEHÇET.

II.4.2.1.3. Mode d'action

La colchicine possède une activité antimittotique, c'est ce qu'on appelle un « poison du fuseau » (blocage du fuseau mitotique lors de la réplication cellulaire). Chaque molécule de colchicine se fixe à une molécule de tubuline dans le cytoplasme cellulaire, et empêche ainsi sa polymérisation en microtubules. L'absence ou l'insuffisance de microtubules a plusieurs conséquences :

- Blocage de la division cellulaire au stade métaphase, ce qui explique son activité antitumorale
- Inhibition de la motilité de certaines cellules dont les granulocytes qui normalement convergent vers les cristaux d'acide urique et participent à la réaction inflammatoire
- Inhibition de la migration intracellulaire de certains constituants et inhibition de la libération de granules d'histamine par les mastocytes.

La colchicine est efficace dans le traitement de la goutte parce qu'elle inhibe la motilité des leucocytes, ce qui les empêche d'affluer autour des cristaux d'acide urique. Elle n'a pas de propriétés anti-inflammatoires comme les glucocorticoïdes et les anti-inflammatoires non stéroïdiens et ne modifie pas l'élimination de l'acide urique. Cette action, dans le contexte de la goutte, va s'exercer sur les PNN attirés par chimiotactisme vers les microcristaux d'urate au sein des articulations. Ces PNN ne peuvent alors plus phagocyter.

Cela va induire indirectement une diminution de la production de l'acide lactique libéré normalement par les PNN lors de la phagocytose des microcristaux. Cette diminution va permettre de maintenir le pH local à des valeurs normales empêchant la cristallisation.

^{74, 76}

II.4.2.1.4. Modalités de prescription

Suite à de récents effets indésirables graves dont certains avec une issue fatale liées à un surdosage en colchicine, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) en accord avec le laboratoire commercialisant les spécialités à base de colchine a mis à jour le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et plus particulièrement le schéma posologique de la molécule. La posologie de la colchicine doit être adaptée en fonction

de l'efficacité obtenue, de la tolérance et du terrain du patient. La colchicine est plus efficace quand elle est donnée précocement (de préférence dans les 12 premières heures et jusqu'à 36 heures après l'accès aigu) et des doses faibles doivent être respectées. En France, la colchicine reste le traitement de référence de l'accès aigu, d'où l'importance de l'éducation du patient goutteux qui doit avoir une boîte de colchicine à portée de main.^{25, 74}

Toujours d'après le RCP, la posologie et le schéma d'administration sont les suivants :^{25, 74}

- 1^{er} jour : 1 mg dès le début des signes, suivi d'un second mg une à trois heures plus tard, sans dépasser les 3mg/J (dose maximum journalière autorisée)
- 2^{ème} jour : 1 à 2 mg (soit 1mg 1 à 2 fois par jour) sans dépasser 3 mg/J
- 3^{ème} jour : 1 à 2 mg (soit 1mg 1 à 2 fois par jour) sans dépasser 3 mg/J
- 4^{ème} jour et suivants : 1 mg

La dose maximale de colchicine par prise est de 1 mg. La posologie de 3 mg représente la posologie à ne jamais dépasser et doit être réservée à la prise en charge tardive d'accès aigu pour le 1^{er} jour de traitement uniquement.⁷⁴

Les nouvelles recommandations EULAR 2016 propose un autre schéma d'administration en particulier pour le premier jour (tableau 3, recommandation 6). Il est donc ainsi recommandé de prendre de la colchicine dans les 12 heures suivant le début de la crise à une dose de charge de 1 mg suivi une heure plus tard de 0,5 mg pour le premier jour. Cette recommandation est basée sur une étude contre placebo.^{69, 77}

Les recommandations n'ont été élaborées que pour le premier jour de traitement et il n'y a pas de donnée fiable pour les jours suivants. Si la dose du premier jour est bien tolérée, il peut être conseillé au patient de prendre la même posologie répartie sur trois prises (0,5 mg, 3 fois par jour) durant toute la période de crise.

Dans tous les cas, il faut réduire la posologie en cas de diarrhée et adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale et de facteur de risque de toxicité.^{69, 74}

II.4.2.1.5. Effets indésirables et toxicité

L'inconvénient fréquent de la colchicine est l'irritation intestinale variable qu'elle provoque, donnant souvent des diarrhées 12 à 48 heures après le début du traitement. Néanmoins, la survenue d'une accélération du transit n'interdit pas pour autant la poursuite du traitement.²⁵

C'est pour pallier ces effets indésirables que la colchicine est associée à un antispasmodique (méthylsulfate de tiémonium) et un antidiarrhéique (opium) dans la spécialité COLCHIMAX®.⁷⁴

Les autres effets indésirables référencés sont les suivants :

- Troubles neuromyopathiques réversibles
- Azoospermie réversible

- Urticaire, éruptions cutanées morbiliformes
- Rares troubles hématologiques : leucopénies, neutropénies, thrombocytopénies

La colchicine, utilisée à une posologie normale, est généralement bien tolérée, mais lors d'intoxications volontaires ou accidentelles, elle entraîne des manifestations cliniques extrêmement graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient :

- La dose toxique est atteinte vers les 10 mg et une dose de 40 mg constitue une dose mortelle.
- Ce surdosage entraîne des troubles digestifs qui peuvent apparaître très rapidement après son ingestion et persister plusieurs jours (douleurs abdominales, vomissements, diarrhées profuses...)
- Une toxicité rénale aiguë avec oligurie et hématurie
- Insuffisance circulatoire avec état de choc
- Atteinte hématologique à apparition ultérieure, caractérisée par une disparition des granulocytes et parfois des plaquettes.
- L'évolution est imprévisible. Mort, en général le 2^{ème} ou 3^{ème} jour par déséquilibre hydro-électrolytique, choc septique ou arrêt respiratoire (paralysie ascendante) ou collapsus cardiovasculaire.

À ce jour il n'existe pas d'antidote spécifique de la colchicine. Lors d'une intoxication aiguë récente, l'élimination du toxique par charbon activé ou lavage gastrique sera réalisée selon le contexte. Le patient sera placé sous surveillance clinique et biologique constante en milieu hospitalier avec une mise en place d'un traitement symptomatique adapté. ^{74,76}

II.4.2.1.6. Contre-indications et précautions d'emploi

La colchicine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients des spécialités pharmaceutiques.

Elle est également contre-indiquée chez les insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine < 30 mL/min), chez le patient dialysé et les insuffisants hépatiques sévères. ⁷⁴

Avant l'instauration d'un traitement par colchicine, il est recommandé :

- D'évaluer la clairance de la créatinine (en particulier chez les personnes âgées).
- D'apprécier la prescription d'un traitement concomitant susceptible de détériorer la fonction rénale/hépatique, mais aussi d'induire une toxicité médullaire ou musculaire.

En cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique, chez les patients prenant de la colchicine en prophylaxie lors de l'instauration d'un traitement hypo-uricémiant il est recommandé au cours du premier mois de traitement :

- D'effectuer une numérotation de la formule sanguine (NFS) et une numération des plaquettes
- De réévaluer la clairance de la créatinine
- De surveiller l'apparition de diarrhées, de nausées et de vomissements, premiers signes de surdosage.

Lors de la prescription et de la délivrance de colchicine, le patient devra être systématiquement informé sur :

- Les premiers signes de surdosages (diarrhées, nausées, vomissements) et la nécessité de consulter en cas d'apparition de ces signes
- L'importance de la bonne compréhension du schéma posologique
- La nécessité de signaler aux professionnels de santé la prise de ce traitement avant toute nouvelle prescription ou délivrance d'un autre médicament.⁷⁴

II.4.2.1.7. Interactions médicamenteuses

L'association de la colchicine avec les inhibiteurs de la P-glycoprotéine et du cytochrome CYP3A4 est interdite en raison des risques de surdosage de la colchicine et de toxicités neurologique et musculaire. Ainsi l'association avec les macrolides, en particulier la clarithromycine, est interdite.

De même, la prise de jus de pamplemousse est à éviter en raison de son action d'inhibiteur enzymatique du cytochrome CYP3A4.

De plus, l'association de la colchicine avec la ciclosporine est déconseillée. La ciclosporine inhibant l'élimination de la colchicine, il y a un risque d'augmentation de sa toxicité.

La prescription chez un malade sous statine doit faire surveiller l'apparition de signes musculaires (rhabdomyolyse) ou de pancytopenie.

Un patient sous anti-vitamines K (AVK) devra éventuellement revoir la posologie de son traitement pendant la prise de colchicine et 8 jours après son arrêt au risque d'une augmentation de l'effet de l'AVK et du risque hémorragique associé. Un contrôle de l'international normalised ration (INR) doit être réalisé chez ces patients.^{25, 69, 74}

II.4.2.2. Les AINS

En l'absence de contre-indications, les AINS constituent également une solution thérapeutique efficace pour traiter la crise de goutte. Plusieurs essais randomisés ont confirmé cette efficacité ; parmi eux sont concernés entre autre, le diclofenac, l'ibuprofène, le ketoprofène, le naproxène, l'indometacine, le célécoxib, et l'etoricoxib. Le célécoxib constitue une alternative intéressante pour limiter les effets indésirables des AINS. Néanmoins il ne possède pas d'AMM en France pour cette indication. L'etoricoxib ne possède pas également d'AMM européenne dans cette indication. Ils ne seront donc pas abordés dans cette thèse.^{25, 73, 74}

II.4.2.2.1. Présentations

On peut retrouver l'ensemble de ces AINS sous divers noms de spécialités pharmaceutiques dont voici quelques exemples (la liste n'est pas exhaustive).



Figure 26 : Voltarène[®].⁷⁵

Le diclofenac existe sous différentes formes. On le trouve sous forme de topique ou de comprimés enrobés gastro-résistants dosés à 25 ou 50 mg, ou sous forme de comprimés enrobés à libération prolongée dosés à 75 et 100 mg ou encore sous forme de suppositoires dosés à 100 mg : VOLTARENE[®], FLECTOR[®].⁷⁴

L'ibuprofène existe également sous différentes formes. On le retrouve sous forme de comprimés enrobés ou pelliculés dosés à 200 ou 400 mg, sous forme de gels dosés à 5% : SPEDIFEN[®], SPIFEN[®], NUROFEN[®], ADVIL[®], ANTAREN[®], BRUFEN[®], CLIPTOL[®], INTRALGIS[®], IBUFETUM[®], etc.⁷⁴



Figure 27 : Spedifen[®].⁷⁵



Figure 28 : Toprec[®].⁷⁵

Il existe une multitude de formes pharmaceutiques pour le kétoprofène. On trouve des comprimés pelliculés dosés à 25, 50 ou 100 mg, des comprimés enrobés ou sécables ou des gélules à libération prolongée dosées à 100 ou 200 mg, en encore sous forme de gel : TOPREC[®], PROFENID[®], BI-PROFENID[®], KETUM[®].⁷⁴

Le naproxène également existe sous forme de comprimés dosés à 250, 500, 750 et 1000 mg, sous forme de comprimés pelliculés dosés à 220 mg et 550 mg et sous formes de comprimés pelliculés sécables dosés à 550 mg : APRANAX[®], NAPROSYNE[®], ALEVETABS[®], ANTALNOX[®].⁷⁴



Figure 29 : Apranax[®].⁷⁵

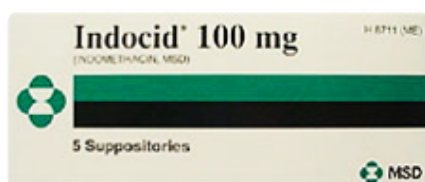


Figure 30 : Indocid[®].⁷⁵

L'Indométacine existe sous deux formes pharmaceutiques : une forme gélule dosée à 25 mg, et une forme suppositoire dosé à 100 mg : INDOCID[®].⁷⁴

II.4.2.2.2. Indications

Les AINS sont indiqués pour un traitement de courte durée des accès aigus de goutte. L'ensemble des AINS sont indiqués pour leur action anti-inflammatoire dans diverses pathologies chroniques (arthrose, rhumatismes inflammatoires, spondylarthrite ankylosante, etc.).⁷⁴

II.4.2.2.3. Mode d'action

Les AINS possèdent des propriétés antalgique, antipyrétique, et anti-inflammatoire par inhibition de la synthèse des prostaglandines, métabolites de l'acide arachidonique. Cette inhibition se fait via le blocage des cyclo-oxygénases par un phénomène de compétition.^{74, 79}

II.4.2.2.4. Modalités de prescriptions

Comme pour la colchicine, la posologie des AINS est progressivement diminuée jusqu'à la guérison de l'accès aigu. Les posologies des AINS précédemment cités sont disponibles ci-dessous (tableau 5) :^{2, 74}

Dénomination commune internationale (DCI)	Posologie
Diclofenac	150 à 200 mg/J J1-J3, puis diminution les jours suivants
Ibuprofène	1 600 mg/J J1-J3, puis diminution les jours suivants
Ketoprofène	200 mg/J J1-J3, puis 100mg/J J4-J7
Naproxène	500 mg/J en 2 prises
Indometacine	100 à 150 mg/J

Tableau 5 : Modalité d'administration des AINS.⁷⁴

II.4.2.2.5. Effets indésirables et toxicité

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec les AINS sont de nature gastro-intestinale. En effet, des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé.

L'utilisation d'AINS au long court et à dose élevée peut-être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral).

Des nausées, vomissements, diarrhées, constipations, œdèmes et hypertension ont été rapportés en association au traitement par AINS.⁷⁴

II.4.2.2.6. Contre-indications et précautions d'emploi

Les AINS sont formellement contre-indiqués en cas d'accès goutteux chez un greffé d'organe, rein et cœur en particulier (insuffisance rénale aiguë, œdème aigu pulmonaire), et chez les malades à risque cardiovasculaire : hypertension, antécédent(s) d'infarctus. Seul le naproxène ne semble pas associé à ce risque cardiovasculaire.

Les contre-indications digestives mais aussi rénales ne doivent pas être oubliées en particulier en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance < 60 mL/mn).^{25,74}

Les sujets âgés présentent également un risque accru d'effets indésirables liés aux AINS. Des précautions d'emploi existent donc chez ces derniers qui imposent une surveillance des fonctions hépatique, rénale, et digestive associée à une prescription d'un anti-acide.

Par ailleurs, les AINS peuvent altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.

En cas de trouble de la vue apparaissant en cours de traitement, un examen ophtalmologique complet doit être effectué.^{2,74}

II.4.2.2.7. Interactions médicamenteuses

Il existe de nombreuses interactions médicamenteuses associées à la prise d'AINS.

Les principales à éviter sont :

- L'association d'AINS avec d'autres AINS, les glucocorticoïdes, anticoagulants et autres antiagrégants plaquettaires ; ces associations potentialisent le risque d'hémorragie digestive.
- L'association avec les hypertenseurs tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, certains sartans et certains diurétiques. Les AINS vont perturber leur élimination urinaire. De plus, l'inhibition des prostaglandines induite aura pour conséquence une diminution de l'action anti-hypertensive de ces médicaments.
- L'association d'AINS avec les traitements antirejets de greffe tels que le tacrolimus ou la ciclosporine conduit à une néphrotoxicité, en particulier chez le sujet âgé.

Si ces associations ne peuvent être évitées, une surveillance clinique et biologique étroite du patient devra être réalisée.⁷⁴

II.4.2.3. La corticothérapie orale

La corticothérapie orale ne doit pas être utilisée en première intention car elle expose le patient à un fort risque de rebond de l'inflammation en cas d'arrêt du traitement. Par ailleurs, le patient sera également exposé à un risque de corticodépendance. Pris au long cours, ce traitement peut mener au développement de tophus. Elle ne peut se faire qu'après un échec d'un traitement par la colchicine ou des AINS, ou en cas de contre-indication de ces derniers.^{2,25,69}

Sur une courte durée, l'action anti-inflammatoire semble bénéfique pour les patients. La prescription de prednisone ou de prednisolone à raison de 0,35 à 1,2mg/kg pendant 7 à 10 jours sera alors préconisée. ^{25, 74, 80}

II.4.2.4. La corticothérapie en injection intra-articulaire

L'injection intra-articulaire d'un dérivé cortisonique de longue durée d'action est efficace sur l'antalgie en cas de crise. Elle est réservée au praticien expérimenté et après avoir exclu une infection associée. Cette approche permet la disparition de la douleur en moins de 48 heures. Elle est particulièrement intéressante dans les formes oligo/polyarticulaires et chez les sujets âgés, ayant une contre-indication ou une intolérance à la colchicine. Cette voie d'administration a également l'avantage d'éviter l'automédication du patient et les risques associés (surdosages, interactions médicamenteuses). ^{2, 8, 25}

II.4.2.5. Les agents anti IL-1

Dans les nouvelles recommandations de l'EULAR 2016, l'inhibition de l'IL-1 β est conseillée pour traiter les crises en cas de contre-indication, intolérance ou effet secondaire à la colchicine, aux AINS et aux corticoïdes.

En effet, la mise en évidence du rôle central de l'IL-1 β dans l'inflammation déclenchée par les cristaux d'UMS a incité à évaluer l'efficacité des inhibiteurs de cette cytokine dans le traitement des crises de goutte. ^{69, 81}

Trois antagonistes de l'IL-1 sont disponibles : ⁸²

- L'anakinra : inhibiteur recombinant du récepteur (IL-1Ra)
- Le riloncept : protéine de fusion du récepteur soluble de l'IL-1 β (IL-trap)
- Le canakinumab : anticorps monoclonal anti- l'IL-1 β

L'inhibition de l'IL-1 β n'a aucun effet sur l'uricémie et ne permet pas la dissolution des cristaux déposés. En revanche, elle est très efficace sur les crises et la prévention des crises lors de l'instauration d'un traitement hypo-uricémiant (THU). Son efficacité a été démontrée par plusieurs études randomisées en double aveugle contre placebo et contre les corticoïdes. ^{69, 81, 82}

Attention cependant au risque infectieux associé à cette inhibition, ce traitement ne sera donc pas utilisé lors d'infection active. Néanmoins il reste très utile chez les patients goutteux âgés ou fragiles (terrain cardiovasculaire, diabète non contrôlé, insuffisance rénale légère et modérée). ^{25, 69, 82}

II.5. Traitement chronique de la goutte

Selon les recommandations EULAR, l'objectif du traitement au long terme, comme nous l'avons vu en préambule, est d'abaisser l'uricémie en dessous des 60 mg/L (360 µmol/L), seuil de saturation. Cela va permettre de prévenir les crises mais également permettre la dissolution des dépôts uratiques pathogènes. ^{8, 69, 73, 83}

Toujours d'après les dernières recommandations, une uricémie cible plus basse, inférieure à 50 mg/L (300 µmol/L), est préconisée chez les patients souffrant d'une goutte sévère (tophus, crises fréquentes, arthropathie).

Les moyens thérapeutiques permettant d'abaisser l'uricémie en dessous de ces seuils associent des traitements non pharmacologiques, en particulier des régimes, et des traitements pharmacologiques dans lesquels nous retrouvons les THU. ^{69, 83}

Néanmoins, il est conseillé que l'uricémie ne descende pas en dessous des 30 mg/L (180 µmol/L). En effet, plusieurs études suggèrent qu'un taux trop bas de l'uricémie peut être associé à un risque plus élevé d'événements cardiovasculaires. ⁶⁹

II.5.1. Traitements non pharmacologiques

Les mesures non pharmacologiques doivent être proposées à tous les patients goutteux mais aussi aux patients ayant une hyperuricémie non compliquée. En effet, comme nous l'avons vu dans le VII du chapitre 1 de cette thèse, l'hyperuricémie chronique constitue un marqueur de risque cardiovasculaire, de complications ostéo-articulaire et rénale. Une modification des règles d'hygiène de vie afin de limiter l'apport en purines est donc à discuter avec le patient. ⁸³

Ces mesures non pharmacologiques reposent sur plusieurs points : ^{83, 84}

- L'arrêt des traitements dits hyper-uricémiants
- La correction des maladies associées
- La mise en place de règles hygiéno-diététiques

II.5.1.1. Arrêt des traitements hyper-uricémiants

De façon systématique, chez tous les goutteux, il faut vérifier les traitements en cours (si nécessaire) et rechercher un ou plusieurs traitements potentiellement hyper-uricémiants (en particulier la prise de diurétique ou d'aspirine à petite dose). Ces prescriptions sont fréquentes surtout chez le sujet âgé. Il faudra alors rediscuter avec le patient de la légitimité de leur poursuite, et voir si un remplacement de ces derniers peut être effectué.

II.5.1.2. Correction des maladies associées

Le traitement et la correction des facteurs de risque et maladies associées à la goutte (tabac, hypertension artérielle, dyslipidémie, obésité, etc.) ont une part importante dans le traitement au long cours des patients goutteux. ⁸

II.5.1.3. Règles hygiéno-diététiques

L'objectif principal des conseils hygiéno-diététiques reste la perte de poids chez les patients souffrant d'un syndrome métabolique. Attention cependant aux régimes trop drastiques (< 1 600 calories/J), le risque de déclencher une protéolyse est alors élevé ce qui peut augmenter l'uricémie.

Un régime alimentaire bien suivi peut ainsi permettre une réduction de l'uricémie de 10 à 15 mg/L. Même si cet effet peut paraître modeste, il est dans l'intérêt du patient souffrant de syndrome métabolique de bien assimiler ces conseils pour limiter les complications cardiovasculaires associées au syndrome métabolique et à la goutte.

Cependant, il serait illusoire d'espérer une bonne observance d'un régime trop strict qui consisterait en l'éviction de tout apport purinique alimentaire, ce qui est, en pratique, difficilement réalisable.^{83, 84}

Ces règles doivent donc conserver une certaine souplesse tout en insistant sur certaines mesures hygiéno-diététiques importantes :^{8, 83, 84}

- Réduction drastique de la prise d'alcool (alcools forts)
- Eviction de la bière (avec ou sans alcool)
- Eviction des boissons riches en fructoses (sodas...)
- Un régime pauvre en purines (limitation de l'apport en viande, abats, charcuterie, poissons gras, crustacés, mais aussi chocolat, asperge, choux, oseille, épinards, rhubarbe, champignons)
- Régime riche en laitage à faible teneur en graisse dont l'action hypo-uricémiante est reconnue
- Le café, la vitamine C et les cerises sont aussi recommandés puisque possédant des actions hypo-uricémiantes reconnues.

II.5.1.4. Impact

L'ensemble de ces mesures est efficace chez les patients souffrant de comorbidités associées et ayant des apports alimentaires excessifs en purines, contribuant ainsi à une diminution des risques cardiovasculaires.

Malgré tout, ces modifications de style de vie ont un impact modéré sur l'uricémie. C'est la raison pour laquelle un traitement pharmacologique s'avère souvent nécessaire, particulièrement en cas de goutte sévère.^{83, 84}

II.5.2. Traitements pharmacologiques

Les traitements pharmacologiques sont prescrits dans le but de favoriser la dissolution des cristaux et d'en prévenir la formation grâce au maintien d'une uricémie en dessous du seuil des 60 mg/L.

Différents THU sont actuellement disponibles. Chacun d'entre eux possède un mode d'action différent qu'il est important de connaître pour optimiser la prise en charge des patients goutteux. ^{69, 83, 86}

II.5.2.1. Médicaments hypo-uricémiants disponibles

On dénombre 3 catégories de médicaments hypo-uricémiants (figure 31) : ^{83, 86, 87}

- Les inhibiteurs de la synthèse de l'acide urique : allopurinol et febuxostat (bleu)
- Les uricosuriques : probénécide, benzbromarone (jaune)
- Les uricolytiques : rasburicase, pégloticase (rose)

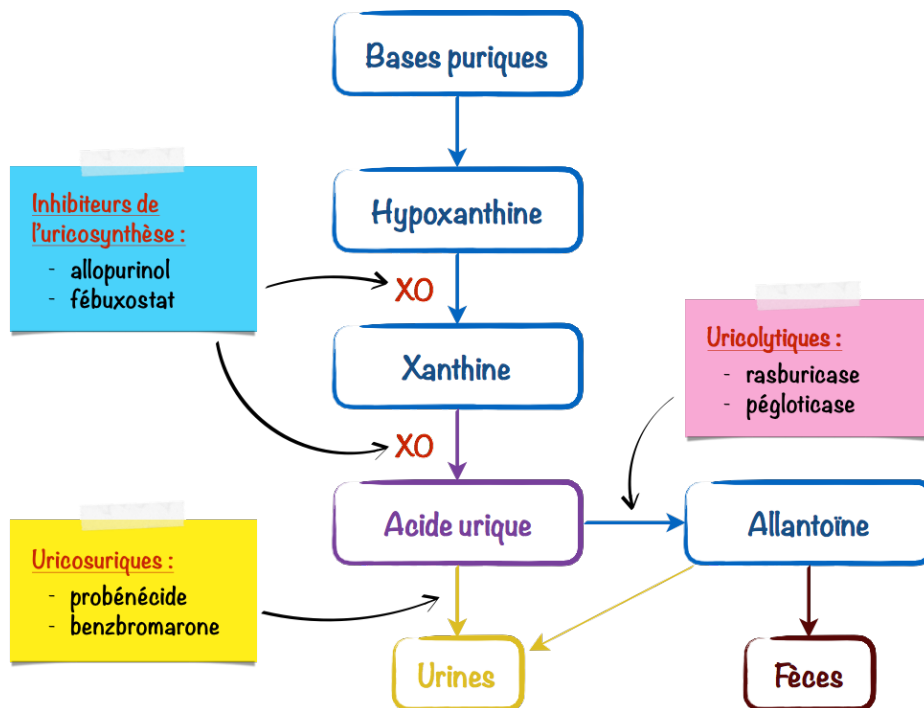


Figure 31 : Médicaments hypo-uricémiants et leurs modes d'actions. ⁸⁷

L'instauration d'un THU est une étape importante dans la prise en charge du patient goutteux.

Mal expliquée et/ou mal adaptée, la mise sous THU peut concourir à une mauvaise adhésion thérapeutique et un arrêt du traitement de la part du patient. Il est donc important à cette étape de la thèse de considérer les modalités de mise en place de ce type de traitement. ^{69, 83}

II.5.2.2. Mise en place d'un traitement hypo-uricémiant

II.5.2.2.1. Quand instaurer un traitement hypo-uricémiant ?

Un THU doit être instauré chez tous les patients souffrants de goutte sévère (compiquée de tophus et/ou d'une atteinte rénale) ou d'une arthropathie uratique. Ces complications doivent donc être recherchées systématiquement via des examens cliniques et radiographiques appropriés.^{69,83}

Les nouvelles recommandations EULAR 2016 proposent également de considérer et de discuter du THU avec les patients, dès la première crise, lorsque celle-ci est certaine (mise en évidence des cristaux d'urate dans le liquide articulaire). Cette recommandation est basée sur des données épidémiologiques montrant le risque cardiovasculaire que représente l'hyperuricémie (cf Chapitre 1, VII.2). Les experts recommandent donc d'initier un THU dès la première crise chez les patients jeunes (< 40 ans) ou lorsque l'uricémie est élevée (> 80 mg/L) ou en présence de comorbidités, insuffisance rénale chronique de stade 3 en particulier, ou encore en cas d'antécédent(s) d'événement(s) cardiovasculaire(s). L'uricémie doit bien sûr être évaluée à distance de la crise.⁶⁹

II.5.2.2.2. Comment instaurer un traitement hypo-uricémiant ?

La diminution du taux d'acide urique dans le sang entraîne une déstabilisation des dépôts uratiques, ce qui augmente le risque de crise de goutte au début du traitement. Ainsi la survenue d'une crise de goutte, à l'initiation d'un traitement hypo-uricémiant peut être à l'origine d'une mauvaise observance thérapeutique car souvent mal comprise par les patients qui doivent être préalablement informés de cette possibilité de crises lors de l'initiation du THU.

Pour les éviter, un traitement prophylactique des accès par de faibles doses quotidiennes de colchicine ou d'AINS est recommandé pendant 6 mois, voire plus, jusqu'à disparition des tophi.

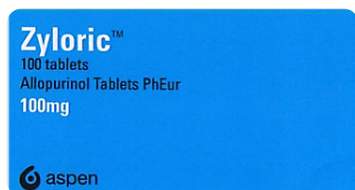
Un traitement par THU ne doit pas être débuté pendant une crise mais 2 à 4 semaines après sa sédation. De plus, le risque de déclenchement d'une crise semble proportionnel à la rapidité de la diminution de l'uricémie. Aussi il est important de commencer le THU à faible dose, puis d'augmenter sa posologie progressivement jusqu'à l'obtention de l'uricémie cible (60 mg/L ou 50mg/L pour les gouttes sévères) afin de faciliter et d'accélérer la dissolution des tophi. Un THU doit être maintenu à vie.^{69,83}

Il est fondamental de bien expliquer au patient la nécessité de ne surtout pas arrêter l'hypo-uricémiant en cas de crise. Cela passe donc par une éducation thérapeutique sérieuse du patient par les différents professionnels de santé qu'il rencontrera dans son parcours de soins.

C'est une étape primordiale lors de l'instauration et du suivi du traitement de fond. L'incompréhension des buts et des modalités du traitement et la faible adhésion thérapeutique sont les principales causes d'échec du traitement de la goutte.^{83,88}

II.5.2.3. L'allopurinol

II.5.2.3.1. Présentation



L'allopurinol existe sous forme de comprimés dosés à 100, 200 et 300 mg. Une seule spécialité pharmaceutique existe pour cette molécule : ZYLORIC®. Par ailleurs, cette molécule est inscrite au répertoire des médicaments génériques.⁷⁴

Figure 32 : Zyloric®.⁷⁵

II.5.2.3.2. Indications

L'allopurinol possède 5 indications thérapeutiques :⁷⁴

- Traitement des hyperuricémies symptomatiques primitives ou secondaires (hémopathies, néphropathies, hyperuricémies iatrogènes).
- Traitement de la goutte : goutte tophacée, crise de goutte récidivante, arthropathie uratique même lorsqu'elle s'accompagne d'hyperuraturie, de lithiase urique ou d'insuffisance rénale.
- Traitement des hyperuricuries et hyperuraturies.
- Traitement et prévention des lithiases uriques.
- Prévention des récurrences de lithiases calciques chez les patients hyperuricémiques ou hyperuricuriques, en complément des précautions diététiques habituelles, portant notamment sur les rations protidiques et calciques.

II.5.2.3.3. Mode d'action

L'allopurinol est un inhibiteur de l'uricosynthèse. On dit aussi que c'est un uricofréinateur, car il empêche la formation de l'acide urique. C'est un analogue structural de l'hypoxanthine :

- Il inhibe la xanthine oxydase, empêchant ainsi la biosynthèse de l'acide urique. Il diminue l'uricémie et l'uraturie (figure 31).
- Après un premier passage hépatique, il est métabolisé par la xanthine oxydase en oxypurinol, lui-même inhibiteur de cette enzyme. L'oxypurinol est responsable en grande partie de l'effet thérapeutique de l'allopurinol.

L'allopurinol est un puissant hypo-uricémiant. Après administration, l'uricémie s'abaisse en 24 à 48 heures. La prise quotidienne d'allopurinol entraîne une chute maximale de l'uricémie au bout de deux semaines environ. En cas d'arrêt du traitement, l'uricémie remonte à sa valeur antérieure au bout de 7 à 10 jours, d'où la nécessité de poursuivre le traitement à vie.^{74, 83}

II.5.2.3.4. Modalités de prescription

L'allopurinol est le THU de référence dans le traitement de fond de la goutte chez les patients avec une fonction rénale normale. Le traitement doit être débuté à une posologie initiale de 100 mg/jour puis sera progressivement augmentée tous les 1 à 2 mois jusqu'à atteindre la dose permettant le maintien d'une uricémie < 60 mg/L.

Chez l'adulte, la posologie usuelle recommandée est de 100 à 200 mg par jour dans les cas légers, 300 à 600 mg par jour dans les cas modérés et pouvant aller jusqu'à 800 mg pour les formes les plus sévères, 800 mg constituant la dose maximale d'allopurinol pouvant être administrée. Lorsqu'il est pris correctement, l'allopurinol permet dans plus de 90% des cas d'obtenir une uricémie cible chez les patients à fonction rénale normale.
69, 74, 83

Sa posologie doit être réduite chez les insuffisants rénaux et les insuffisants hépatiques. En cas d'insuffisance rénale, la posologie maximale d'allopurinol doit être adaptée peu à peu à la clairance de la créatinine (tableau 6) : 69, 74

CLAIRANCE DE LA CREATININE	DOSE MAXIMALE PRECONISÉE
80 < Cl Cr < 100 ml/mn	300 mg/J
40 < Cl Cr < 80 ml/mn	200 mg/J
20 < Cl Cr < 40 ml/mn	100 mg/J
Cl Cr < 20 ml/mn	100 mg/1 jour sur 2

Tableau 6 : Adaptation posologique de l'allopurinol chez l'IR. 74

II.5.2.3.5. Effets indésirables et toxicité

L'effet indésirable le plus fréquemment reporté avec l'allopurinol est la survenue de crises de goutte liées à la mobilisation des cristaux d'urate déclenchée par son action hypouricémiante.

De manière fréquente (≥ 1 cas/ 100 et < 1 cas/ 10) des affections de la peau et des tissus sous cutané peuvent se manifester ; elles prennent alors la forme d'éruptions cutanées prurigineuses, érythémateuse, papuleuses, vésiculeuses ou bulleuses (figure 33).



Figure 33 : Éruption bulleuse. 47

Dans de rares cas (≥ 1 cas/ 10 000 et < 1 cas/ 1000), des syndromes de Lyell ou Stevens-Johnson, avec une nécrolyse épidermique, voire encore plus grave avec le syndrome d'hypersensibilité généralisée (syndrome de DRESS) peuvent apparaître.

Le syndrome de DRESS porte également le nom de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse. Il s'agit d'une affection brutale toxique de la peau qui associe, entre autres, à divers degrés : fièvre, atteinte de l'état général, éruption cutanée, atteinte viscérale (foie, rein) et augmentation du volume des ganglions lymphatiques.

Le syndrome de Lyell (figure 34 et 35), et le syndrome de Stevens-Johnson sont caractérisés, quant à eux, par une nécrose de l'épiderme. Ils se manifestent par des éruptions cutanées brusques sur lesquelles apparaissent rapidement des bulles dont le décollement donne au malade l'aspect d'un grand brûlé. Cette affection est associée à une atteinte des muqueuses. L'état général est sévèrement altéré et l'évolution est souvent mortelle chez l'adulte.



Figure 34 & Figure 35 : Victime du syndrome de Lyell provoqué par la prise d'allopurinol.⁴⁷

Ces réactions sont des diagnostics cliniques, et leurs présentations cliniques restent la base de la prise de décision. Leurs délais d'apparition sont habituellement inférieurs à 1 mois mais peuvent être exceptionnellement long, parfois au bout de plusieurs années.⁷⁴

83

II.5.2.3.6. Contre-indications et précautions d'emploi

Le déclenchement d'une crise de goutte peut survenir en début de traitement. La prescription à titre préventif d'un médicament anti-inflammatoire approprié ou de la colchicine doit alors être effectuée pour éviter ces crises. En cas de crise de goutte lors de l'initiation par THU ou pendant un traitement par THU, la dose d'allopurinol doit être maintenue.

Les réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol peuvent se manifester de manières différentes : exanthème, maculo-papuleuse, éruptions bulleuses, syndrome d'hypersensibilité (DRESS), ou les syndromes de Lyell et Stevens-Johnson dits de nécrolyses épidermiques toxiques. Si de telles réactions surviennent au cours du traitement, l'allopurinol doit être arrêté immédiatement et sa reprise est définitivement contre-indiquée chez ces patients.

II.5.2.3.7. Interactions médicamenteuses

L'allopurinol est contre-indiqué avec les anticoagulants oraux et la théophylline, au risque d'augmenter leurs effets, par diminution du métabolisme hépatique.

L'allopurinol ne doit pas non plus faire l'objet de co-prescription avec l'azathioprine ; cette association présente un risque d'insuffisance médullaire grave due à l'accumulation de 6-mercaptopurine, métabolite actif de l'azathioprine qui est en principe dégradé par la xanthine oxydase.

Enfin, l'association de l'allopurinol avec les pénicillines A augmente le risque de réactions cutanées. ^{74, 83}

II.5.2.4. Le febuxostat

II.5.2.4.1. Présentations



En France, le febuxostat existe sous forme de comprimés pelliculés dosés à 80 ou 120 mg. Une seule spécialité existe pour cette molécule : ADENURIC®. ⁷⁴

Figure 36 : Adenuric®. ⁴⁷

II.5.2.4.2. Indications

Le febuxostat possède différentes indications en fonction de son dosage : ⁷⁴

- À 80 et 120 mg il est indiqué dans le traitement de l'hyperuricémie chronique dans les cas où un dépôt d'urate s'est déjà produit (incluant des antécédents ou la présence de tophus et/ou d'arthrite goutteuse).
- À 120 mg, le febuxostat est indiqué dans la prévention et le traitement de l'hyperuricémie, chez les patients adultes traités par chimiothérapie pour les hémopathies malignes et à risque intermédiaire ou à haut risque de Syndrome de Lyse Tumorale (TLS).

II.5.2.4.3. Mode d'action

Le febuxostat appartient à la famille des inhibiteurs de l'uricosynthèse (ou uricofreinateur). C'est un inhibiteur non purinique puissant et sélectif de l'enzyme xanthine oxydase. Il s'agit d'un dérivé 2-arythiazole qui exerce son effet thérapeutique de diminution de l'uricémie en inhibant sélectivement la xanthine oxydase (figure 31).

Aux concentrations thérapeutiques, le febuxostat n'inhibe pas les autres enzymes intervenant dans le métabolisme des purines ou des pyrimidines. ^{74, 89}

II.5.2.4.4. Modalités de prescription

Hypo-uricémiant puissant, le febuxostat est indiqué en deuxième intention en cas d'échec ou d'intolérance à l'allopurinol. La dose recommandée est de 80 mg une fois par jour. Si l'uricémie est > 60 mg/L après deux à quatre semaines de traitement, l'administration de 120 mg de febuxostat une fois par jour peut être envisagée. L'action est suffisamment rapide pour permettre un nouveau dosage d'uricémie après deux semaines de traitement. Un traitement préventif des crises de goutte est recommandé pendant au moins six mois lors de l'instauration de ce traitement.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés et chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère à modérée.

Chez l'insuffisant hépatique léger, la dose recommandée est de 80 mg.^{69, 74}

II.5.2.4.5. Effets indésirables et toxicité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques (≥ 1 cas/ 100 et < 1 cas/ 10) et après commercialisation sont :

- Des crises de goutte
- Des anomalies de la fonction hépatique
- Des diarrhées
- Des nausées
- Maux de tête
- Éruptions

Ces effets indésirables étaient généralement de sévérité légère ou modérée.

De rares réactions graves d'hypersensibilité au febuxostat (≥ 1 cas/ 10 000 et < 1 cas/ 1000), incluant le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de Lyell, et de réaction/choc anaphylactique ont été observées.

II.5.2.4.6. Contre-indications et précautions d'emploi

Le traitement par febuxostat ne doit pas être instauré avant la disparition complète d'une crise de goutte. L'instauration d'un traitement à base de febuxostat peut entraîner des crises de goutte en début de traitement en raison d'une variation de l'uricémie qui entraîne une mobilisation des cristaux d'urate à partir des dépôts tissulaires. La prescription à titre préventif d'un médicament anti-inflammatoire approprié ou de la colchicine doit alors être effectuée pour éviter la survenue de crises à l'initiation du traitement par THU.

En cas de crise à l'initiation du traitement par THU, la dose de febuxostat doit être maintenue.

Le febuxostat n'est pas recommandé chez les patients atteints de cardiopathies ischémiques ou d'insuffisance cardiaque congestive.

Le febuxostat est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Ces réactions d'hypersensibilité incluent des syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson des symptômes systémiques comme le syndrome de DRESS (figure 37), ou des réactions/ chocs anaphylactiques.



Figure 37 : Syndrome de DRESS. ⁴⁷

Si de telles réactions surviennent au cours du traitement, le febuxostat doit être arrêté immédiatement et sa reprise est définitivement contre-indiquée chez ces patients.

L'utilisation du febuxostat est déconseillée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère.

Au cours des études d'extension en ouvert au long terme, une augmentation du taux de TSH a été observée chez des patients traités au long cours par febuxostat. Le febuxostat doit donc être prescrit avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction thyroïdienne. ^{74, 83}

II.5.2.4.7. Interactions médicamenteuses

Comme l'allopurinol, l'association de febuxostat et d'azathioprine n'est pas recommandée. Même chose pour la théophylline. ⁷⁴

II.5.2.5. Les uricosuriques

Depuis la commercialisation du febuxostat, l'intérêt des uricosuriques disponibles a diminué car ces derniers étaient surtout utilisés chez des patients intolérants ou non répondeurs à l'allopurinol. Il reste néanmoins indiqué en seconde intention en cas d'intolérance ou de contre-indications aux inhibiteurs de la xanthine oxydase. Les uricosuriques exercent leur action hypo-uricémique en favorisant l'élimination urinaire de l'acide urique en inhibant notamment le transporteur d'anions URAT1 (figure 31). ^{69, 74, 83}

Leur mode d'action impose avant une prescription d'uricosurique de vérifier : ⁷³

- La normalité de l'uricosurie (< 600 mg/24 h en régime sans restriction)
- L'absence d'antécédent de lithiase urinaire
- L'absence d'altération importante de la fonction rénale

Plusieurs molécules ayant un effet uricosurique existent sur le marché français.

II.5.2.5.1. Probenécide

Le probénécide se présente sous forme de comprimés sécables dosés à 500 mg. La spécialité pharmaceutique française correspondante était le BENEMIDE®, commercialisée depuis 1949, qui a vu sa commercialisation arrêtée en décembre 2016, remplacée par le PROBENECIDE BIKANOL®, spécialité initialement destinée au marché allemand.

Il est indiqué, entre autre, dans l'hyperuricémie symptomatique primitive ou secondaire sans insuffisance rénale, en cas d'échec ou d'intolérance avec un inhibiteur de la xanthine oxydase. Il peut cependant être aussi prescrit en association avec l'allopurinol.

Il agit en bloquant la réabsorption tubulaire de l'acide urique. Il peut être débuté par la prise d'un ½ comprimé deux fois par jour, et être augmenté progressivement toutes les deux semaines jusqu'à un maximum de 2 g par jour. Les effets indésirables les plus fréquents sont les céphalées, l'anorexie, les nausées, les vomissements, les gingivalgies, les sensations vertigineuses et les mictions fréquentes.

Le risque de lithiase rénale est possible et peut être évité par des apports hydriques suffisants et une alcalinisation des urines. La prévention passe soit par une eau de Vichy (1/2 à 1L/jour), parfois difficile à réaliser chez le malade hypertendu, soit par la consommation de jus de citron frais quotidien ou d'une préparation bicarbonatée.

Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale. Son risque potentiel concerne les interactions médicamenteuses car il modifie la réabsorption tubulaire de nombreux médicaments (aspirine à fortes doses, pénicilline, AINS, furosémide etc.).^{74,83}

II.5.2.5.2. Benzbromarone

La benzbromarone se présente sous forme de comprimés dosés à 100 mg. La spécialité pharmaceutique correspondante est le DESURIC®. Cette spécialité a été retirée du marché en 2003 en raison de cas d'hépatites fatales. Néanmoins sa prescription de 50 à 100 mg par jour est toutefois possible en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative auprès de l'ANSM, via une prescription hospitalière pour les patients intolérants aux inhibiteurs de la xanthine oxydase et dont l'uricémie est non contrôlée par le probénécide.

Une posologie de 100 mg par jour est suffisante mais, si besoin, la dose peut être augmentée jusqu'à 200 mg par jour.

À la différence du probénécide, la benzbromarone garde son efficacité en cas d'insuffisance rénale modérée, mais comme lui, le risque de lithiase rénale doit être prévenu. De plus, une surveillance hépatique mensuelle (dosage des transaminases) est obligatoire dans le cadre de son ATU.

La benzbromarone peut entraîner une diminution de l'excrétion du méthotrexate en co-prescription, nécessitant une diminution des doses de ce dernier.^{74,83,90}

^{74,83}

II.5.2.6. Les uricolytiques

Pour rappel, chez la plupart des mammifères, l'acide urique est transformé en allantoïne, composé beaucoup plus soluble, via l'enzyme urate oxydase. En revanche, chez l'homme et les grands singes, le gène codant cette enzyme a été inactivé au cours de l'évolution.¹⁵

Les uricolytiques sont des enzymes produits par génie génétique réduisant l'uricémie et l'uraturie (présence d'urate dans les urines) de façon très rapide (environ 4 heures

comparativement à 24 heures pour l'allopurinol), avec un effet prolongé pendant environ 4 jours voire une dizaine de jours pour la forme pégylée (PEG). Ces enzymes exercent une action similaire à l'urate oxydase des animaux et transforme l'acide urique en allantoïne qui est ensuite éliminée par voie urinaire (figure 31).^{83, 91}

On trouve deux molécules appartenant aux uricolytiques : la rasburicase et la pégloticase.^{74, 83}

II.5.2.6.1. Rasburicase

La rasburicase, (FASTURTEC®) est commercialisée en France depuis 2001, il s'agit d'une uricase recombinante aspergillaire.

Elle est indiquée dans le traitement de la prophylaxie de l'hyperuricémie aiguë, en vue de prévenir l'insuffisance rénale aiguë, chez les patients souffrant d'une hémopathie maligne avec masse tumorale élevée et ayant un risque de lyse tumorale rapide lors de l'initiation de la chimiothérapie.

Elle s'administre par voie intraveineuse (IV) dans le cadre d'une hospitalisation.

Cependant, sa demi-vie brève (moins de 24 heures), la fréquence des réactions allergiques, la possibilité de méthémoglobinémie chez les patients ayant un déficit en G6PD ainsi que le probable développement d'anticorps dirigés contre la molécule, associés à une diminution de l'efficacité de l'enzyme, limitent fortement l'usage de cette molécule.^{74, 83, 90, 91}

II.5.2.6.2. Pégloticase

La pégloticase (KRYSTEXXA®) est une enzyme uricolytique particulièrement efficace, non disponible en France, mais commercialisée aux Etats-Unis. Il s'agit d'une uricase pégylée. L'addition de polyéthylène glycol (PEG) à l'uricase a pour objectif de prolonger sa demi-vie et de réduire son antigénicité afin de diminuer la production d'anticorps anti-uricase.

Elle s'administre par voie IV.

Dans les nouvelles recommandations de prise en charge de l'EULAR 2016, les experts recommandent l'utilisation de la pégloticase chez des patients atteints de goutte sévère tophacée avec un handicap fonctionnel important. En effet, cette molécule permet d'obtenir une uricémie cible très basse, < 100 µmol/L soit < 17 mg/L, voire indosable, et favorise la dissolution rapide des tophi.

Néanmoins, comme pour la rasburicase il y a une contre-indication de la pégloticase chez les patients ayant un déficit en G6PD. Elle doit être également utilisée avec prudence chez des patients avec antécédents cardiovasculaires.^{69, 83, 91 - 93}

II.5.2.7. Traitement à venir

Une molécule est actuellement en cours d'enregistrement en France. Il s'agit du lésinurad (ZURAMPIC®) du Laboratoire ASTRAZENECA qui a déposé une demande

d'AMM européenne en Janvier 2015 auprès de l'EMA (agence européenne du médicament). Le Laboratoire ASTRAZENECA a annoncé le 22 décembre 2015 l'obtention d'une autorisation de commercialisation de la food and drug administration (FDA) pour le lesinurad 200 mg dans le traitement de l'hyperuricémie associée à la goutte, en combinaison avec un inhibiteur de la xanthine oxydase (allopurinol ou febuxostat).

Le lesinurad appartient à la famille des uricosuriques, il s'agit d'un inhibiteur sélectif de la réabsorption de l'acide urique, (agissant sur le transporteur URAT-1) et a pour but d'être utilisé dans le traitement chronique de l'hyperuricémie en association avec des inhibiteurs de la xanthine oxydase (allopurinol ou febuxostat) chez des patients gouteux lorsqu'un traitement additionnel est justifié.

La molécule semble disposer d'une faible tolérance rénale dose dépendante, entraînant un doublement de la créatinine sérique chez une proportion non négligeable de patients au cours des essais cliniques.

S'il obtient son AMM, son arrivée en France est prévue pour le courant 2017. ^{94, 95}

II.5.3. Mesure de l'uricémie

Un diagnostic de goutte le plus précoce possible et une mise en place d'un THU adapté, associé à des MHD sont des éléments importants dans la prise en charge de cette pathologie.

Mais il ne suffit pas de donner un traitement dont l'efficacité est reconnue. Il est nécessaire par la suite de vérifier qu'un abaissement suffisant de l'uricémie en dessous du seuil des 60 mg/L soit obtenu, car ce n'est qu'en dessous de celui-ci que les crises disparaîtront associées à une élimination des facteurs de risques liés à l'hyperuricémie. D'où la nécessité de mesurer l'uricémie périodiquement (tous les 6 mois).

Les recommandations EULAR 2016 insistent particulièrement sur le fait que, sous THU, l'uricémie doit être vérifiée et maintenue inférieure à 60 mg/L, et maintenue ainsi durant toute la vie.

L'uricémie est une variable de suivi simple qu'il faut mesurer pour adapter le THU si l'uricémie venait à ne pas ou ne plus être à l'objectif recommandé afin de prévenir le patient des différentes complications associées (Partie 1, chapitre 1, VII). ^{69, 96}

II.5.4. Points clés à retenir

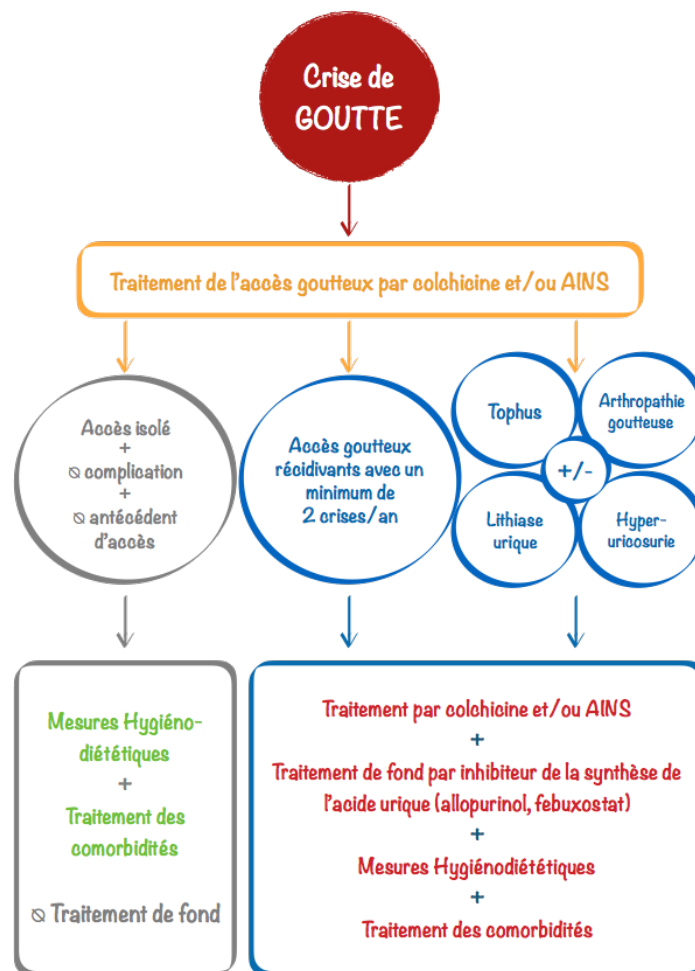


Figure 38 : Points clés de la prise en charge de la goutte. ⁸⁰

La goutte n'est donc pas qu'une simple pathologie articulaire bénigne, rare et vieillissante caractérisée par de simples crises inflammatoires aiguës dont un traitement symptomatique suffirait à résoudre le problème. Il s'agit d'une maladie non seulement chronique, fréquente, mais parfois aussi grave. Cette gravité ne s'arrête pas aux complications ostéo-articulaires résultantes des gouttes sévères non traitées. Le rein goutteux a été quelque peu oublié, alors que des études récentes plaident en faveur d'une toxicité rénale de l'hyperuricémie chronique, à laquelle s'ajoute le risque cardiovasculaire élevé auquel sont exposés les patients goutteux. ⁹⁶

La clé thérapeutique réside dans un diagnostic précoce de la maladie pour une prise en charge globale et adaptée du patient goutteux associant : la mise en place des mesures hygiéno-diététiques, un traitement symptomatique de la crise et un traitement de fond hypo-uricémiant visant à abaisser le taux d'acide urique en dessous des 60 mg/L.

Les enjeux de cette bonne prise en charge sont multiples :

- Soulager les crises de goutte aiguë
- Empêcher la formation et dépôts de cristaux d'UMS dans l'organisme
- Prévenir les nouvelles crises
- Prévenir les lésions articulaires et les complications cardio rénales
- Diminuer le coût financier de la prise en charge de la maladie par la prévention des différentes complications de la goutte (hospitalisation, examens médicaux complémentaires, imagerie, traitements supplémentaires, etc.)

Pour répondre à ces enjeux, l'élément majeur est l'atteinte de l'objectif thérapeutique d'une uricémie inférieure à 60mg/L ainsi que son maintien sur le long cours avec un suivi régulier de cette uricémie par le patient et son médecin via le bilan sanguin.

Malheureusement, la mauvaise observance des patients goutteux et l'inertie clinique constatée chez certains médecins compromettent cette atteinte de l'objectif thérapeutique mettant à mal les enjeux du traitement de la goutte. Cette observance, nous le verrons, est dépendante de plusieurs facteurs propres au patient, mais aussi fortement liée à son environnement externe dans lequel sont impliqués différents professionnels de santé que ce soit les médecins, les pharmaciens, les infirmiers, ou autres professionnels de santé (nutritionnistes, rééducateur, etc.).

En effet, aucun succès ne peut être obtenu sans une relation de qualité entre le patient et l'ensemble des acteurs de son parcours de soin. Ces professionnels de santé ont toute leur place pour pallier à ce défaut d'observance via leur participation à la mise en place d'un programme d'accompagnement approprié afin de s'assurer d'une bonne compréhension par le patient de toutes les composantes de sa pathologie et de son traitement : chronicité de la pathologie, risque de complications, intérêt du suivi des mesures hygiéno-diététiques, du traitement médicamenteux et importance du suivi régulier de l'uricémie.

Cette éducation thérapeutique constitue la pierre angulaire d'une bonne adhésion thérapeutique pour une bonne observance des patients goutteux, observance sur laquelle nous allons nous concentrer dans le prochain chapitre de cette thèse. ^{64, 69, 96, 97}

DEUXIÈME PARTIE : OBSERVANCE DU PATIENT GOUTTEUX & OFFICINE

INTRODUCTION

Dans la prise en charge des maladies chroniques, la non-observance des traitements suscite de plus en plus l'intérêt de la communauté scientifique. Cette question concerne toutes les maladies, notamment les pathologies chroniques, et concerne toutes les composantes du traitement : non seulement la prise médicamenteuse, mais aussi le suivi des mesures hygiéno-diététiques, le fait de faire pratiquer les examens complémentaires demandés, l'abstention de comportements à risque comme la prise d'alcool, le tabac, etc.

Le constat actuel est que près d'un patient chronique sur deux n'est pas observant. Fort de ce constat, l'OMS (l'organisation mondiale de la santé) souligne « *qu'optimiser l'observance médicamenteuse aurait plus d'impact en termes de santé mondiale que le développement de nouveaux médicaments* ».

La goutte a la particularité de n'imposer un traitement médicamenteux que lorsqu'elle est accompagnée de manifestations cliniques. Elle représente donc une situation particulière lorsqu'on s'intéresse au problème de l'observance : c'est en général pour éviter au patient une rechute de crises douloureuses aiguës, seule complication perçue directement par ce dernier, que l'on institue le traitement de ce qui est, dans la chronicité, essentiellement une anomalie biologique. Si le caractère silencieux d'une maladie était en soi responsable de la non-observance des patients, on devrait s'attendre à ce que l'observance soit bonne dans la goutte puisque le traitement n'est en général institué qu'à la suite de la survenue de crises, pouvant être atrocement douloureuses. Malheureusement ce n'est pas le cas. Au contraire, la goutte est, parmi les maladies chroniques, celles dont l'observance est la plus mauvaise.^{97,98,99}

Quels sont alors les déterminants de la non-observance dans la goutte ? Comment peut-on l'améliorer ? Quels sont les moyens d'action dont disposent les professionnels de santé pour y arriver ? Parmi eux, quel rôle joue le pharmacien d'officine ? Quelle est sa valeur ajoutée ? Dans quelles circonstances est-il confronté à l'observance et la non-observance dans son officine ?

Au travers de ces questions réside l'intérêt de cette seconde partie de thèse. Pour tenter d'apporter des éléments de réponses, une approche détaillée du concept d'observance et des facteurs susceptibles de l'influencer est nécessaire, afin de pouvoir apprécier la mesure de cette dernière auprès de la population goutteuse. Cette approche nous permettra d'analyser par la suite la place qu'occupe le pharmacien d'officine dans l'observance de ces patients et de mettre en exergue les leviers d'actions mis à sa disposition pour tenter de l'améliorer.

CHAPITRE I – Observance et goutte

I. Observance, définitions et enjeux

L'observance est initialement le terme utilisé pour définir l'action de pratiquer fidèlement une règle en matière religieuse et, plus littérairement, l'action d'obéir à une habitude, de se conformer à un modèle, à une coutume.

En ce qui concerne la thérapeutique, cette définition regroupe plusieurs aspects sémantiques souvent confondus ; le dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie indique, pour l'usage en thérapeutique : « *Observation fidèle, par un patient, des prescriptions concernant, par exemple, un régime et/ou un traitement. Est conditionnée par différents facteurs d'ordre émotionnel, cognitif, comportemental et social. Improprement désignée sous le nom de compliance.* »

L'adhésion (ou « adherence » en anglais) correspond à l'acceptation plus ou moins exprimée du patient à la stratégie de prise en charge qui lui est proposée. C'est la condition initiale qui induira la qualité de la prise en charge. Cette adhésion est fortement dépendante des capacités intellectuelles et psychologiques, des croyances du patient mais aussi des acteurs de la chaîne de soin et de la transmission des informations sur le bénéfice/risque des traitements. Cette adhésion peut varier au cours du traitement, notamment à cause des effets indésirables et des altérations de la qualité de vie qu'il peut engendrer. Les déterminants de l'adhésion sont donc complexes et difficilement appréhendables.¹⁰⁰

L'observance est la traduction matérielle de l'adhésion au traitement. Elle traduit le comportement du patient vis-à-vis de son traitement. C'est donc un ensemble de comportements ou d'actes du patient qui prend en compte aussi bien la prise de traitements médicamenteux, dans ce cas on parlera d'observance médicamenteuse, mais également tous les autres aspects de la prise en charge thérapeutique, à savoir le suivi des recommandations hygiéno-diététiques, la réalisation d'une surveillance biologique en effectuant les analyses nécessaires, et la réalisation d'une surveillance clinique en se rendant aux rendez-vous médicaux et en effectuant les examens complémentaires prescrits. En d'autres termes c'est adopter un style de vie sain adapté à un nouvel état pathologique.^{99,101}

Cette observance peut être définie comme le pourcentage de conformité à la prescription, observable chez un patient. Elle est donc a priori plus objectivable et mesurable que l'adhésion. L'OMS a défini cinq groupes de facteurs pouvant influencer l'observance :

- Facteurs socio-économiques du patient et de son environnement ;
- Facteurs dépendant du système de soins et de ses acteurs, notamment relationnels ;
- Facteurs propres au patient : niveau d'éducation, croyances ;

- Facteurs liés aux pathologies ;
- Facteurs liés au traitement, notamment les effets indésirables.

L'OMS englobe sous le terme observance à la fois l'adhésion et sa traduction, l'observance.

Les défauts d'observance sont regroupés sous le terme général **d'inobservance ou de non-observance**, et peuvent être très variables allant de simples oublis ponctuels à des périodes entières de « pause », de choix entre médicaments pris et non pris lors de traitements poly médicamenteux, de non-respect systématique des horaires. L'importance en termes d'efficacité de la prise en charge et des conséquences pour le patient et la collectivité (induction de résistances transmissibles par exemple) de ces pratiques d'inobservance est également très variable. Elle dépendra également du caractère aigu ou chronique de la pathologie. La définition exacte de l'inobservance est donc délicate.

Un taux d'inobservance de 60 % peut être considéré comme « acceptable » pour un traitement chronique à visée préventive d'un risque (par exemple la prévention primaire des complications cardiovasculaires par les statines dans l'hypercholestérolémie) du fait des variabilités individuelles des réponses pharmacologiques, mais très insuffisant pour un traitement immunosuppresseur ou antiviral pour lequel une valeur > 90-95 % est requise. Il est classique de considérer comme observant un patient atteignant un taux de 80 %, mais cette notion n'est certainement pas adaptée pour de nombreuses pathologies infectieuses ou cancéreuses.

98 - 100

L'observance constitue un enjeu majeur en termes de santé publique puisqu'elle permet de réduire les facteurs de morbidité et de mortalité d'une maladie. Composante principale pour obtenir l'efficacité thérapeutique optimale permettant ainsi une limitation des risques de complications, d'iatrogénie et d'interactions médicamenteuses. Elle revêt également un certain intérêt en termes d'économie de santé pour une bonne gestion des coûts. En effet selon l'étude issue du Cercle de Réflexion de l'Industrie Pharmaceutique (CRIP) réalisée par IMS Health en 2014, le coût induit par la mauvaise observance est estimé à près de 9 milliards d'euros pour la France. Si ce chiffre est critiqué, il n'en reste pas moins que l'inobservance induit des surcoûts très importants du fait de la prise en charge ultérieure des patients incorrectement traités, par exemple en cas d'accident vasculaire cérébral (AVC) conséquence d'une mauvaise normalisation des chiffres tensionnels.^{99,102}

Au cœur même de la problématique de l'observance se trouve **le patient**. En effet il ne doit être ni stigmatisé ni culpabilisé ni considéré comme un porteur d'une pathologie qu'il convient de traiter par le respect d'une prescription (imposée dans la plupart des cas sans discussion ni choix préalable), mais bien comme un individu dans sa globalité (vie familiale, travail, logement, vie sociale). Il représente le souffrant et il est le seul décideur à suivre ou non le traitement qui lui est proposé. C'est encore lui qui sera

confronté à l'angoisse de la gestion de son image face à la maladie, réorganiser sa vie, et/ou faire le deuil de certains comportements et habitudes de vie. Le patient est partie prenante de son traitement et doit par la même être aidé et accompagné par les acteurs de son parcours de soin, en recevant des informations objectives et assimilables.¹⁰³

Tout soignant peut y participer, il en découle ainsi le concept **d'alliance thérapeutique**. Même si les directives nationales et internationales présentent des recommandations de prise en charge optimale, le professionnel de santé doit construire avec son patient un projet thérapeutique en prenant en compte ses croyances, ses représentations, ses difficultés et ses attentes. Il y a ainsi une création d'une entente entre les deux parties.^{99, 104}

II. Méthodes de mesure de l'observance

Les méthodes de mesure de l'observance sont diverses et variées, généralement sous catégorisées en méthodes directes ou indirectes.

II.1. Méthodes directes

Les méthodes directes utilisent des données considérées comme plus objectives, soit individuelles, soit populationnelles (par exemple utilisation des bases de données Affections Longues Durées (ALD) de l'Assurance Maladie :^{97, 100, 105}

- Les méthodes directes individuelles considèrent la consommation médicamenteuse pour un patient donné. La méthode la plus classique est le taux de possession, c'est-à-dire le taux de renouvellement de l'ordonnance permettant de calculer la consommation réelle versus la consommation théorique ; on l'appelle aussi le Medical Possession Ratio (MPR), il s'agit d'un index qui divise le nombre de jours pour lesquels le médicament a été acheté par le nombre de jour de la période considérée, un rapport de 1 étant optimal, mais ne prouvant pas que le médicament acheté a été pris ; ici un patient est considéré comme observant si le rapport MPR est égal ou supérieur à 80%.
- Le comptage des comprimés (retour des boîtes) est essentiellement pratiqué pour des essais cliniques mais devrait se répandre avec le développement de la Préparation des Doses à Administrer (PDA). Il peut être rendu plus fiable par l'utilisation de piluliers électroniques, bien que leur usage ne soit pas encore courant.
- Les dosages plasmatiques ou urinaires sont un moyen très efficace de vérifier l'observance mais restent circonscrits à des molécules comme l'imatinib ou les immunosuppresseurs pour lesquels un objectif d'observance > 90 % est essentiel, et du fait de leur difficulté d'accès ainsi que des coûts.

Le taux de possession est le plus souvent utilisé car plus simple d'accès que les autres méthodes directes (piluliers électroniques, dosages), ce qui permet d'évaluer aisément une stratégie d'optimisation de l'observance qui serait mise en place.¹⁰⁰

II.2. Méthodes indirectes

Les méthodes indirectes sont essentiellement de nature déclarative et basées sur l'interrogatoire du patient de manière informelle ou à l'aide d'un questionnaire structuré. Les demandes portent sur la réalité des prises, leurs horaires, la fréquence des oublis. Des questions plus indirectes estiment les difficultés que le malade ressent pour adhérer au traitement, le bénéfice ou les effets indésirables qu'il en ressent, sa volonté de le poursuivre ou de l'interrompre en fonction de son état de santé perçu, les circonstances ou des possibles gênes rencontrées. Il est important de différencier le comportement du patient vis-à-vis de son traitement (le fait qu'il le suive correctement ou non) et son attitude vis-à-vis de ce dernier (le fait qu'il apprécie ou non de le prendre). Il peut s'avérer utile de recueillir l'avis de l'entourage proche ou des soignants sur ces points. ^{100, 105}

Une question peut se poser sur cette technique de recueil au regard de la relation patient/interrogateur : qui interroge ? Est-ce un entretien directif ou non ? Quelle est la complexité du langage utilisé ? Etc.

Chaque méthode présente des avantages et des inconvénients spécifiques. Il est cependant clair que les méthodes déclaratives surestiment l'observance de façon notable et qu'une posture injonctive ou directive peut être considérée comme péjorative. ^{100, 105}

III. Facteurs influençant l'observance

Beaucoup d'études sur la non-observance ou inobservance tentent de résoudre la problématique avec des solutions cartésiennes, supposées simples à mettre en œuvre. Elles ont tendance à positionner le patient comme principal acteur, responsable des échecs lorsqu'ils apparaissent ; acteur auquel il suffirait de simplement rappeler de prendre ses comprimés pour qu'il les avale et/ou qu'il suffirait simplement d'informer sur la gravité de sa maladie et les risques encourus pour qu'il se traite.

Si ces éléments sont importants à communiquer au patient, le problème s'avère bien plus complexe qu'il n'y paraît. Partons du postulat qu'il n'est pas naturel pour le patient d'être observant. Les causes identifiées relèvent d'une part, de la mise en jeu d'une série de mécanismes rationnels et non rationnels dus au patient, mêlant ses facteurs cognitifs, sociaux, comportementaux vis à vis de sa maladie mais également émotionnels ; la présence ou l'absence de ces facteurs va influencer sur la capacité du patient à suivre les recommandations thérapeutiques. D'autre part, est mis en jeu un facteur non négligeable dont il est trop peu fait état, celui de la relation entre le malade et les soignants. Cette dernière occupe une place très importante, si elle ne s'avère pas solide, elle ne pourra pas faire émerger la confiance indispensable à l'adhésion du patient au traitement de sa maladie. ^{99, 100, 106}

III.1. Facteurs cognitifs

→ Qu'est-ce que le patient sait et croit savoir ?

Le niveau d'information du patient, c'est-à-dire ses connaissances sur la maladie, les symptômes, les complications et les risques associés, de même que ses connaissances sur les traitements, leur nombre, leur action, leur posologie vont influencer l'observance. Ces connaissances proviennent de différentes sources comme le médecin généraliste, le spécialiste, le pharmacien, la publicité, les sites internet, les associations de patients, mais également la famille, les amis, ou les collègues. Cette multiplicité de l'information tend à déboucher sur des connaissances qui peuvent être parfois erronées.

Les représentations de la maladie, des médicaments ainsi que la perception des risques qu'il en ressort peuvent aller à l'encontre des connaissances. Pour certains, l'image du médicament est attachée à l'idée de la guérison, alors que pour d'autres, elle est associée à l'idée du risque, notamment le risque d'effets indésirables. Les représentations sont influencées par l'appartenance sociale, culturelle, et les propres expériences antérieures. Dans certaines cultures par exemple, la maigreur sera signe de bonne santé alors que dans d'autres l'embonpoint sera signe de force et de richesse.⁹⁹

On parle souvent des croyances relatives à la santé. Le modèle « Health Belief Model » s'appuie sur le principe que l'observance et l'adhésion d'un patient à une prise en charge dépendent essentiellement de sa perception individuelle de la maladie et de la thérapeutique préconisée. Ainsi sa perception de la gravité de son état et du risque potentiel lié à la maladie, mais également son sentiment à l'égard des bénéfices (régression de symptômes, amélioration de la qualité de vie, guérison ...) et son vécu à l'égard des obstacles perçus (effets indésirables, contraintes, coûts réels et psychologiques ...) influenceront son attitude face à cette prise en charge.¹⁰⁷

Les attentes de cette prise en charge, mais aussi les motivations, c'est-à-dire les raisons qui vont pousser le sujet à appliquer les recommandations thérapeutiques sont importantes.

III.2. Facteurs sociaux

→ Comment le patient vit-il ?

Les conditions de vie du sujet, ses ressources matérielles, son environnement ainsi que les coûts liés à la prise en charge auront un impact sur l'adhésion. L'environnement social dans lequel évolue le patient, sa famille, ses amis, les soignants et sa perception de soutien et de support qu'il en retire influenceront également les motivations de celui-ci à se soigner. La relation avec les soignants, de même que leur disponibilité et l'accessibilité aux soins auront leur importance.^{99, 108}

III.3. Facteurs comportementaux

→ Comment le patient fait-il ?

La prise de médicaments mais également le suivi de règles hygiéno-diététiques sont associés à un certain nombre de routines qui peuvent être mises à mal en cas de changement de rythme de vie. Ainsi week-end, vacances, voyages professionnels mais également soirées, fêtes ou repas conviviaux sont autant de contextes propices à des défauts d'observance.

La complexité du traitement, le nombre de médicaments, le nombre de prises, leur répartition ainsi que les contraintes liées à leur administration (horaires, alimentation, stockage, modalités d'administration...) auront tendance à diminuer l'observance. Par exemple, la prise de médicament le midi lorsque le repas n'est pas pris au domicile est souvent source d'oubli. De même, un nombre important de médicaments ou de prises journalières a un impact négatif sur l'observance. La nécessité de couper les comprimés (notamment dans les populations âgées) ou d'adapter les doses (anticoagulants, insuline, hypoglycémiant, médicaments inhalés...) en fonction de résultats biologiques ou d'évènements aura également tendance à rendre l'observance plus difficile. Mais les connaissances dans le savoir-faire en cas d'oubli, de retard de prise ou de vomissements amélioreront quant à elles cette observance.

De même, l'absence de symptômes peut interférer dans le comportement du patient vis à vis de la prise de médicaments sur le long terme car le patient a une difficulté d'appréciation de la progression de son état de santé. Il ne perçoit pas son état de santé comme grave tant que les complications de sa maladie ne sont pas apparues. En effet, on peut utiliser des médicaments à titre préventif sans répercussions visibles à court terme pour le patient, comme par exemple les médicaments hypertenseurs, les hypolipémiants, les hypocholestérolémiants ou antiagrégants.

Dans le même ordre d'idées, les pathologies devenant asymptomatiques à l'issue de la phase aiguë constituent également un risque de mauvaise observance si la finalité du traitement est mal comprise par les patients. Parmi elles, on peut citer l'asthme à la phase de post-crise lorsqu'un traitement préventif est institué, ou bien, les infections avec disparition des épisodes fébriles et symptômes douloureux associés ; ou encore la goutte qui devient totalement asymptomatique et ce pendant plusieurs mois voire plusieurs années après un accès goutteux.^{25, 99, 100, 108, 109}

III.4. Facteurs émotionnels

→ Comment se sent le patient ?

La vie affective, amoureuse, sexuelle mais aussi les états dépressifs, de stress, d'anxiété et de fatigue peuvent avoir des répercussions sur l'adhésion des patients, tout comme les peurs, les craintes ou un sentiment de honte ou de culpabilité vis-à-vis de la maladie. A contrario, certains patients pourront exister grâce et au travers de leur maladie, dont ils deviennent l'expert, facilitant ainsi leur adhésion à la prise en charge. La personnalité

même du sujet aura son importance comme son estime de soi, son sentiment d'efficacité personnelle ou encore sa façon d'aborder l'adversité.

Ainsi lorsqu'on aborde la question de l'observance, il faut prendre en compte ces quatre types de facteurs et leur interaction. Une intervention sur l'un d'entre eux peut avoir des répercussions sur les autres. Par exemple, si on modifie les connaissances du patient, cela aura un impact sur ses représentations ce qui pourra aboutir à des changements de comportement. De même, si l'on redonne au sujet un sentiment de maîtrise sur les événements qui l'entourent, on agit sur son estime de soi ce qui pourra réduire en partie ses états émotionnels négatifs. Au-delà du patient, il existe également des facteurs externes qui jouent un rôle dans l'observance et notamment les relations patient-soignants.⁹⁹

III.5. Le système de soin

La qualité de la relation thérapeutique patient-soignant représente un facteur d'influence primordial sur l'adhésion au traitement médicamenteux. Une bonne relation de confiance avec les professionnels de santé a un impact significatif sur la perception du patient de l'utilité de son traitement, son sentiment d'auto-efficacité concernant sa capacité à adhérer à son traitement, le taux d'adhérence thérapeutique et la satisfaction du patient.

Pour se faire, l'organisation et la qualité du réseau de soins doivent être optimales pour celui-ci. En effet, un délai d'attente important pour obtenir un rendez-vous, une fréquence de rendez-vous faible, des contacts brefs et un suivi par des soignants différents seront des facteurs corrélés à un défaut d'adhésion aux soins et donc à un manque d'observance de la part du patient.¹¹⁰

III.5.1. Facteurs liés au médecin

III.5.1.1. Attitude du médecin vis-à-vis du patient : 4 modèles

Plusieurs travaux sur l'observance ont permis d'identifier les attentes du patient vis-à-vis de son médecin qui favorisent une bonne observance. On retrouve ainsi :

- L'appréciation de la compétence : le soin mis dans l'évaluation de la situation et la qualité des traitements prescrits
- La capacité à comprendre la singularité de l'expérience du patient
- La clarté de la communication
- La capacité à construire un véritable partenariat
- La manifestation de respect.

Tout ceci conduisant à l'installation d'une confiance entre le soignant et le soigné considérée comme clef de voûte de cette relation.^{100,111}

Ces attentes ont permis d'enclencher une évolution des modèles de relation existant entre le médecin et le patient, passant progressivement d'un modèle dit « **paternaliste** » où le médecin faisant figure d'autorité est seul maître détenteur du savoir, du contrôle et de la décision thérapeutique pour le patient ; à un modèle qualifié « **d'interprétatif** », basé sur une relation d'égalité entre le médecin et le patient, axée sur une prise de **décision partagée**.

En effet, au fil des années, la révolution technologique, l'accès à l'information et les évolutions sociétales ont conduit le patient lui-même au rang d'expert. Le patient est ainsi passé du statut de spectateur à celui d'acteur de sa santé. Un juste équilibre entre bienveillance de la part du médecin et autonomie du patient, un traitement d'égal à égal est invoqué comme facteur de succès. Dans ce modèle interprétatif, le médecin se doit d'apporter un maximum d'information au patient, de décrire les avantages et inconvénients de la prise en charge et surtout de l'aider à préciser ses préférences pour le choix mais également pour la mise en place d'un traitement, pour qu'ensemble ils puissent prendre la décision la plus adaptée au cas du patient ; on appelle cela un processus de décision partagée. Dans ce modèle, on guide plus qu'on ne dirige, on danse plus qu'on ne lutte, on écoute plus qu'on ne parle.^{99, 100, 111}

Ce modèle interprétatif est considéré comme gage de réussite aux actions d'Education Thérapeutique pour le Patient (ETP) que nous aborderons dans le prochain chapitre. Ce modèle interprétatif tarde néanmoins à être appliqué car il entraîne une déconstruction totale du concept du médecin et du patient.

Aux côtés des deux premiers modèles paternaliste et interprétatif se positionnent deux autres modèles intermédiaires :^{100, 111}

- Le modèle « **informatif** », diamétralement opposé au modèle paternaliste. Ici le médecin se contente juste d'informer, laissant le patient prendre seul sa décision.
- Le modèle « **délibératif** », en opposition au modèle interprétatif. Le médecin annoncera ses préférences sans pour autant aider le patient à préciser les siennes et à décider.

III.5.1.2. Facteur temps

Le facteur temps est un facteur non négligeable à prendre en compte dans l'observance d'un traitement. En effet, ce dernier est perçu différemment par le patient que le médecin : le temps pour le patient de comprendre et accepter le diagnostic, le temps pour lui de comprendre et accepter le nouveau traitement n'est pas le même que celui nécessaire au médecin pour passer à l'action ; il lui faut donc être disponible et avoir la présence nécessaire pour comprendre la situation du patient.

La médecine du 21^{ème} siècle, basée sur une recherche permanente d'efficacité, peut-elle permettre au médecin d'être pleinement dans le temps de parcours de soin de son patient ? Au cœur de cette problématique se concurrencent dans une course effrénée, les objectifs économiques de maîtrise des dépenses de santé d'une part, et les objectifs de santé publique d'accès des patients aux innovations technologiques coûteuses, d'autre part. De cette conjoncture médicale en résulte une constriction du temps dédié à la

consultation médicale. Une revue de la littérature menée sur une période de plus de 30 ans par EPSTEIN indique que pour une consultation de 20 minutes, les médecins consacrent en moyenne moins d'une minute pour discuter du traitement.^{100, 113}

Et pourtant, le temps de rédaction de l'ordonnance et de l'explication des tenants et des aboutissants du traitement est important dans une consultation pour amener le patient à une bonne observance. Cette communication avec le patient sur la médication l'aide non seulement à comprendre comment prendre son traitement mais fournit également la motivation nécessaire pour une correcte auto-administration. Le commentaire d'ordonnance est un outil efficace permettant de vérifier le niveau de compréhension du patient et lui expliquer les éventuels changements.¹¹⁰

III.5.2. Facteurs liés au pharmacien

La place du pharmacien dans l'observance thérapeutique est indéniable, que ce soit au niveau de la détection de la non-observance ou dans la participation aux actions et d'ETP et d'accompagnement du patient. Le pharmacien d'officine, en tant qu'interlocuteur de grande proximité, est le dernier acteur de la chaîne visant à mettre en place un traitement puisque dispensateur de ce traitement. Ce faisant, il contribue largement à la construction de la solide alliance thérapeutique entre le patient et son traitement, notamment dans la prise en charge des maladies chroniques.¹⁰⁰

Son rôle clef de partenaire de la relation déjà établie entre le médecin et le patient doit permettre d'instaurer une perspective évolutive au traitement et donner à la prescription médicale une allure de projet thérapeutique. A l'instar de celui du médecin, l'impact du pharmacien d'officine sur le processus décisionnel de l'adhésion et au suivi du traitement est importante. Les attitudes propres à ce professionnel santé favorisant l'observance thérapeutique ont été largement identifiées : le niveau d'information, le respect des patients, la capacité à motiver, l'écoute ainsi que les compétences professionnelles.^{99, 100, 114}

III.5.3. Les autres professionnels de santé

Tous les professionnels de santé ont un rôle à jouer dans la stimulation et le suivi du patient. Leurs encouragements respectifs et le succès du traitement ont, à long terme, une influence importante sur le comportement du malade.

Les infirmier(e)s sont des interlocuteurs(trices) privilégié(e)s pour les patients suivis à domicile ; pouvant aisément discuter des traitements prescrits, des effets indésirables ressentis, aider le patient à suivre sa médication ou adopter une attitude empathique et compréhensive pour lui permettre de mieux accepter sa pathologie et sa thérapeutique.

110

IV. État des lieux dans la goutte

La prise en charge globale de la goutte présente trois caractéristiques défavorables à l'observance :

- Il s'agit d'une prise en charge à visée préventive
- En dehors des crises, les patients sont généralement asymptomatiques
- Comme toutes les maladies chroniques, elle nécessite une prise en charge au long cours.

Si les publications au sujet de l'observance dans la goutte sont peu nombreuses, elles nous fournissent un indicateur réel d'un niveau d'observance relativement bas existant pour cette pathologie, et à l'opposé une tendance quant aux facteurs pouvant entrer en compte dans l'adhésion de ces patients goutteux à leur prise en charge thérapeutique.

IV.1. Observance dans les maladies chroniques

Dans le MASSACHUSETTS, entre 2001 et 2004, une étude comparative d'observance chez plus de 700 000 patients souffrants de maladies chroniques a été réalisée. Ces patients, tous âgés de plus de 18 ans devaient être atteints d'au moins une maladie chronique parmi les 7 étudiées dans cette étude à savoir : le diabète de type 2, l'épilepsie, l'hypercholestérolémie, l'ostéoporose, l'hypothyroïdie, l'hypertension artérielle, et la goutte. ¹¹⁵

Les résultats de cette étude sont regroupés dans le tableau ci-après (tableau 7) :

Pathologies	MPR ≥ 80 % <i>Patients observants (%)</i>	MPR < 20 % <i>Patients non observants (%)</i>
Diabète de type 2	65,4	6,7
Épilepsie	60,8	11,2
Hypercholestérolémie	54,6	9,6
Ostéoporose	51,2	14,7
Hypothyroïdie	68,4	5,9
Hypertension artérielle	72,3	5,7
Goutte	36,8	24,2

Tableau 7 : Rapport de médication possession ratio dans sept maladies chroniques. ⁹⁷

Cette comparaison uniforme de l'observance du traitement a révélé une variation modeste dans la plupart des maladies chroniques, exception faite pour la goutte. En effet, comme en témoigne les résultats reportés dans le tableau 8, un index MPR

supérieur ou égal à 80% a été observé chez seulement 36.8% des 9 715 patients goutteux inclus dans l'étude. Pire encore, chez 24,2% de ces patients, cet index était inférieur à 20%. Ces chiffres traduisent une observance particulièrement mauvaise chez la population goutteuse en comparaison avec les 6 autres maladies chroniques étudiées.
97,115

IV.2. Observance dans la goutte

Par rapport à d'autres maladies chroniques comme le diabète ou l'hypertension artérielle, l'observance dans la goutte a fait l'objet d'un nombre très limité de publications. Néanmoins l'analyse des publications nous permet de conclure sur le niveau d'observance relativement bas dans la goutte comme dans l'étude de BRIESACHER *et al* présentée dans la précédente partie.^{97,115}

En effet, dans l'étude de RIEDEL *et al*, 5 597 patients goutteux sous allopurinol ont été suivis sur une durée de 24 mois. A l'arrivée, seulement 18 % des patients avaient un rapport MPR supérieur ou égal à 80%, et 13,7% d'entre eux n'avaient jamais été observant vis à vis de leur traitement. Globalement, les patients n'ont été observant que sur 56% du temps de leur période de traitement, bien que l'observance semble s'améliorer avec l'âge du patient dans cette étude.¹¹⁶

L'étude HALPERN *et al* avait pour but de décrire l'association entre l'observance au traitement hypo-uricémiant à base d'allopurinol et le niveau d'uricémie des patients. Dans cette étude, conduite sur plus de 18 000 patients d'une moyenne d'âge de 54 ans, 10 073 soit 55% des patients étaient sous allopurinol, les autres étaient sous colchicine et/ou probénécide. 45,6% des patients sous allopurinol ont été considérés comme observant, et plus de 50% d'entre eux avaient une uricémie < 60 mg/L, montrant donc une association positive entre observance et un objectif thérapeutique d'uricémie.¹¹⁷

L'étude de ZANDLAN-GODDARD *et al*, avait pour but d'évaluer l'observance et la persistance du traitement par l'allopurinol chez les patients atteints de goutte et déterminer les facteurs de risque d'arrêt du traitement. Sur un total de 7 644 patients inclus, 17% ont été observants au traitement, 36% partiellement et enfin 47% ne l'ont pas été. L'arrêt du traitement s'est produit sur cet échantillon en moyenne 1 an après le début de la thérapeutique médicamenteuse. Plus particulièrement, les femmes entre 45 et 64 ans incluses dans cette étude, non mariées, de statut économique bas et avec un faible poids corporel ont été moins observantes. Enfin, dans cette étude, une meilleure observance a été observée chez les patients souffrant également de comorbidités, particulièrement parmi les patients avec des maladies cardiovasculaires.¹¹⁸

Trois autres études récentes ont également confirmé cette très grande fréquence de l'inobservance médicamenteuse dans la goutte. Leurs résultats sont regroupés dans le tableau ci-après (tableau 8) :

N	MPR ≥ 80 % (%)	Auteurs	Références
2 405	26	SARAWATE et al.	110
4 166	44	HARROLD et al.	111
9 823	36	SOLOMON et al.	112

Tableau 8 : Fréquence de la non observance dans la goutte.

Ces publications soulignent la prévalence exceptionnellement forte de l'inobservance dans la goutte, au moins en ce qui concerne son traitement médicamenteux. On dispose malheureusement de peu de données concernant l'observance des patients au regard des mesures hygiéno-diététiques.

Par ailleurs, l'étude CACTUS rapporte que 21% seulement des patients goutteux français en 2011 ont une uricémie < 60 mg/L et que 27% des patients consomment régulièrement de la bière et plus de 10% des sodas. Cette inobservance non seulement est responsable de l'absence d'effet thérapeutique sur l'uricémie, mais également de la survenue des crises de goutte du fait des élévations et diminution successive du taux d'acide urique dans le sang.^{41, 97}

Ce constat étant fait, il peut être intéressant d'analyser les facteurs déterminants de la bonne adhésion aux traitements (médicamenteux et mesures hygiéno-diététiques) de la goutte et leur impact sur l'objectif uricémique notamment dans un contexte de comorbidités.

IV.3. Facteurs d'adhésion au traitement de la goutte – Étude ADAGIO

L'étude ADAGIO est une étude observationnelle et transversale. L'objectif principal de cette étude était d'identifier les facteurs d'adhésion à la prise en charge thérapeutique du patient goutteux (ADAGIO) sous traitement de fond depuis au moins 3 mois, consultant en médecine générale.

En objectif secondaire, l'étude ADAGIO a évalué l'observance aux médicaments et aux mesures hygiéno-diététiques (MHD), ainsi que l'atteinte de l'objectif uricémique fixé par l'EULAR selon le profil clinique des patients. Le lien entre observance et perception de la maladie et des traitements a également été étudié, de même que d'autres variables propres au patient, comme l'attitude vis-à-vis des consignes ou la capacité à se projeter dans l'avenir ont également été recueillies.

Toutes ces données ont été recueillies par une méthode indirecte, à travers un questionnaire médecin et un auto-questionnaire patient, au cours d'une consultation unique réalisée chez le médecin généraliste (MG). Cette enquête s'est déroulée entre décembre 2014 et juin 2015.¹¹⁹

Au total, 1441 patients recrutés par 630 MG ont été inclus dans cette analyse. L'uricémie moyenne était de 85,1 mg/L au diagnostic et de 63,4 mg/L lors de la dernière mesure connue. Ces patients goutteux étaient majoritairement de sexe masculin (84,6%) et présentaient pour la plupart des comorbidités telles que HTA (70%), surpoids (85%) et dyslipidémie (62%).

Dans l'ensemble, 79,5% des patients étaient observants aux traitements médicamenteux et 32,4% aux MHD. Ces chiffres sur l'observance médicamenteuse diffèrent des données de la littérature. Toutefois, il est important de rappeler que l'observance constatée dans cette étude repose sur une auto-évaluation des patients, via l'utilisation d'un questionnaire et non un MPR comme cela été utilisé dans les précédentes études abordées. Néanmoins cette observance différentielle pourrait suggérer qu'il est relativement plus facile pour un patient de prendre des médicaments au quotidien que d'être vigilant sur sa consommation d'alcool, de bière et/ou de sodas.

L'observance aux traitements médicamenteux dans cette étude n'est pas liée à la sévérité de la goutte ou à la présence de comorbidité. Cependant le profil des patients recrutés dans ADAGIO semble de sévérité faible comme le suggère la prévalence de tophus (8,8%), ce qui pourrait également constituer un biais de sélection des patients, les profils de patients goutteux les plus sévères étant moins représentés en médecine générale car orientés vers des spécialistes (rhumatologues).

L'étude ADAGIO permet de constater qu'une bonne observance aux traitements médicamenteux contribue à l'atteinte de l'objectif uricémique, sans être pour autant suffisante ; en effet seulement 45,5% des patients observants étaient à l'objectif selon les recommandations de l'EULAR.

Même si les médecins pensent que le manque d'observance ou de suivi régulier sont les raisons principales d'un objectif non atteint, dans 35,5% des cas ils ne savent pas totalement expliquer pourquoi l'uricémie du patient dépasse l'objectif thérapeutique. En effet, l'étude semble démontrer que des traits de caractère des patients pourraient être impliqués dans cette non-atteinte de l'objectif (propension à la désobéissance, impatience).

Dans cette étude, l'analyse des facteurs prédictifs montre que chez un patient goutteux, une bonne observance au traitement médicamenteux est associée à : ¹¹⁹

- Un âge > 70ans
- Des contrôles réguliers d'uricémie
- L'atteinte de l'objectif thérapeutique (appréciée par le MG)
- Un faible nombre de médicaments à prendre au quotidien
- Une bonne perception de sa maladie et de sa prise en charge

Un patient bien informé et bien éduqué sur sa maladie, ayant compris l'intérêt de la prise en charge de cette dernière, ayant intégré les différentes modalités de traitement ainsi que la nécessité de surveiller son uricémie et ceci, grâce à un encadrement et un

bon suivi médical sera un patient dont l'adhésion thérapeutique ne pourra qu'être probante. Fort de ces analyses des facteurs entrants en ligne de compte dans la non observance des patients goutteux mais aussi dans l'adhésion de ces derniers à leur thérapeutique, il est important de s'attarder sur la pratique des médecins généralistes au regard des recommandations de prise en charge thérapeutique de la goutte.

IV.4. Recommandations de prise en charge de la goutte et pratique en médecine générale

L'étude ADAGIO précédemment citée a permis d'identifier certains facteurs d'adhésions à la prise en charge thérapeutique du patient goutteux. Hormis ces critères, cette étude a également montré le rôle du médecin dans cette prise en charge thérapeutique pour abaisser l'uricémie du patient en dessous de l'objectif seuil de 60 mg/L conduisant comme nous l'avons dit à termes, à une disparition des microcristaux, comme cela est indiqué dans les recommandations de l'EULAR.¹¹⁹

Pourtant cette concordance entre la prise en charge de la goutte chronique et les recommandations européennes n'est pas toujours optimal chez les médecins généralistes ou encore les spécialistes. En effet, plusieurs études observationnelles ont été réalisées sur ce sujet.

Ainsi, DOGHRAMJI *et al* ont cherché à analyser ce suivi du contrôle de l'uricémie en médecine générale. 315 médecins ont été inclus dans cette étude suivant plus de 1650 patients goutteux. L'étude a montré que seulement 1 médecin généraliste sur 2 réalisaient des contrôles réguliers de l'acide urique chez les patients goutteux. De plus, les mesures hygiéno-diététiques n'ont pas semblé être abordées dans les cabinets, il en va de même pour la recherche des comorbidités lors du diagnostic de goutte chez ces patients. Dans la même optique, KHANNA *et al*, ont étudié cette gestion de la goutte aux Etats-Unis chez les médecins généralistes et les rhumatologues. 1245 goutteux ont fait parti de cette étude ; sur un an de suivi, seulement 11% des patients ont atteint le seuil d'uricémie contrôlé de la maladie, sans aucune crise de goutte supplémentaire ni présence de tophus. Ces deux études révèlent une absence de suivi de l'objectif thérapeutique par le contrôle de l'uricémie par les professionnels de santé.^{120, 121}

RODDY *et al* sont allés plus loin en évaluant la concordance de la prise en charge globale de la goutte chronique au Royaume-Uni avec les recommandations EULAR. Les résultats sont assez édifiants. Sur 164 patients goutteux avérés dans cette étude, seulement 28% ont reçu des conseils sur les MHD, et seulement 30% étaient sous allopurinol, seul traitement hypo-uricémiant utilisé dans cet échantillon. Les patients ne recevant pas de traitement avait une uricémie moyenne de 72 mg/L, un résultat bien au-dessus des 60 mg/L recherché. De plus, 30% des patients sous allopurinol étaient toujours au-dessus de l'objectif thérapeutique, soulignant un manque d'adaptation des doses du produit par les médecins. Il ressort de cette étude que le traitement de la goutte est également sous optimal au Royaume-Uni ne suivant pas les recommandations Européennes. En effet, les

MHD sont peu évoquées, les traitements hypo-uricémiants sont réduits à une minorité et une hyperuricémie persistante est retrouvée chez les patients non traités mais également chez certains patients sous allopurinol, soulignant une certaine inertie clinique de la part des médecins.¹²²

D'autres études ont souligné cette inertie clinique présente chez les médecins généralistes participants ainsi à la difficulté d'atteindre les objectifs thérapeutiques par les patients. La bonne prise en charge d'un patient goutteux ou atteint d'une maladie chronique ne se limite pas à la bonne information et à la bonne éducation thérapeutique. Le médecin avant de pouvoir y adhérer est lui-même sujet à des peurs, croyance, à des hésitations et à des difficultés réelles ou non en prenant en charge de tels patients chroniques.

L'inertie clinique ou thérapeutique consiste à ne pas modifier ou intensifier un traitement ou un ensemble de médicaments alors que les critères de suivi et de cible thérapeutique ne sont pas atteints. Même si dans la goutte, la cible à atteindre est simple et bien définie, 15% (Allemagne) à 40% environ (France, Royaume-Uni) des patients goutteux ne sont pas traités par THU. Parmi les goutteux traités par allopurinol, ce ne sont pas 30 mais 65% environ des patients qui ne sont pas à l'uricémie-cible. En France, les données GOSPEL (médecine générale et rhumatologie libérale) font état de doses moyennes d'allopurinol respectivement de 175 mg et de moins de 200 mg/J. Dans cette série française, aucun ajustement de posologie n'a été effectué dans l'année et ce malgré des uricémies trop élevées.^{123, 124}

Un décalage est en effet constaté entre les objectifs rationnels et techniques de la médecine basées sur les preuves et les modes de raisonnement des médecins en pratique quotidienne, avec ses incertitudes et ses risques. Il peut s'agir d'une méconnaissance des objectifs cibles, bien que la formation initiale et surtout les formations continues proposées par les différentes presses scientifiques, associations scientifiques ou laboratoires pharmaceutiques vont régulièrement mettre à jour les connaissances thérapeutiques. La difficulté peut résider dans les motivations du médecin à ne pas suivre les recommandations plus ou moins strictes ou motivées.^{123, 125, 126}

Les différences de perception de la maladie et de ses conséquences entre médecin et malade sont un autre facteur participant à cette inertie clinique. Une éducation clinique et thérapeutique « de part et d'autre » doit donc être installée, au regard de l'impact qu'une goutte non ou mal traitée peut avoir sur la vie du patient, mais également sur l'impact financier que peut avoir cette pathologie.¹²³

IV.5. Impact financier de la goutte

Quelques études se sont intéressées à la mesure de l'impact financier que pouvait avoir la goutte sur la société en termes de coûts de santé mais également en termes de manque à gagner dans un contexte professionnel. BROOK *et al*, ont réalisé une étude portant sur près de 250 000 employés tous secteurs confondus ; 0,9% des employés de

cet échantillon étaient atteints de la goutte à des stades plus ou moins élevés. En une année, le coût moyen de santé global d'un employé atteint de la goutte était de 6 870 dollars contre 3 705 dollars pour un employé non goutteux, ces coûts englobent plusieurs paramètres (hospitalisation, consultations aux urgences, frais ambulatoire, consultation chez le médecin généraliste, frais de pharmacie, etc.). Ainsi 0,9% de la population étudiée ont généré 20% de frais de santé supplémentaire pour les entreprises. Cette étude a permis de souligner la lourde charge qu'inflige la goutte à la société en termes de frais médicaux et de prescriptions ainsi que d'autres prestations liées aux travaux (congé maladie, arrêt de travail, etc.). EDWARDS *et al*, sont allés plus loin dans cette analyse en cherchant à évaluer l'impact sur la productivité professionnelle que peut avoir une goutte sévère. Cette étude a été menée auprès de patients particuliers, tous atteints d'une goutte chronique, et réfractaires aux thérapies conventionnelles. Avec une moyenne de 8,8 crises de gouttes par an, leur cas était très avancé, mais cela représente un bon exemple des conséquences professionnelles que peut avoir une goutte chronique sans traitement. 545 patients ont donc fait partie de cette étude, en moyenne les crises de goutte et les complications qui s'en sont suivies ont été responsables d'une immobilisation d'une durée de 16,9 jours par an et par patient, les rendant incapables de se rendre sur leur lieu de travail. Cette pathologie affecte donc nettement les activités sociaux-professionnelles des malades.^{127, 128}

D'un autre côté, une évaluation des coûts et des ressources de santé mobilisées par les patients atteints de goutte, et ce, en fonction des niveaux d'uricémie des patients, a été proposée par KAREN *et al*. 352 patients ont participé, répartis en 3 groupes :

- Groupe 1 : patients goutteux avec une uricémie < 60 mg/L
- Groupe 2 : patients goutteux avec une uricémie comprise entre 60 et 89 mg/L
- Groupe 3 : patients goutteux avec une uricémie > 90 mg/L

L'évaluation des coûts de santé, de l'adhésion au traitement et de la persistance au long terme dans la prise de traitement ont été réalisés chez ces patients.

Les conclusions de cette étude ont montré que, sur un an de suivi, les patients ayant des niveaux élevés d'uricémie avaient des coûts de santé plus élevés liés à la goutte ou à ses complications (14 474 dollars et 11 551 dollars pour les groupes 3 et 2 contre 11 365 dollars pour les patients avec une uricémie < 60 mg/L), mais également avaient un nombre plus élevé de visite aux urgences et d'hospitalisation. Cette étude a également montré que les patients avec une uricémie faible sont plus nombreux à être observant à leur traitement de fond (56%) que les patients hyperuricémiques (30% en moyenne) avec une persistance sur le long terme (255 jours contre 171). Une bonne prise en charge et un bon suivi de l'uricémie apparaît donc moins coûteux en termes de frais de santé.¹²⁹

La goutte a donc un impact financier direct sur les dépenses de santé mais aussi sur les pertes de productivités professionnelles, et cet impact est d'autant plus important que le niveau d'uricémie est élevé et/ou le traitement non ou mal mis en place. Pour se faire une idée plus générale du coût sociétal que peut représenter la goutte, SICRAS-MAINAR *et al*, ont réalisé en Espagne une étude multicentrique cherchant à évaluer le niveau

d'utilisation des ressources financières mobilisées par les patients gouteux dans ce pays. Cette étude est intéressante par son nombre de participants : 3 130 patients gouteux de stades plus ou moins élevés ont participé à cette étude. Sur 2 ans de suivi, les coûts liés à cette pathologie se sont élevés à près de 7 millions d'euros (97% sont des coûts de santé, 3% des coûts hors santé), soit un coût moyen de 2 228,6€/patient revenant à 1 114,3€/patient/an.¹³⁰

Même si les systèmes de santé restent différents avec notre pays voisin cette donnée nous permet de faire une extrapolation pour la France. Si nous rapportons le précédent chiffre aux 600 000 patients atteints de la goutte de notre pays cela reviendrait à des dépenses avoisinant les 670 millions d'euros par an. Cette extrapolation reste toute fois une estimation, il est difficile de comparer directement des systèmes de soins de ces deux pays, pour une maladie avec des données épidémiologiques distinctes entre les deux nations et dont les comportements de santé de leurs populations respectives peuvent différer.

Cette estimation nous donne néanmoins un ordre d'idée du coût que peut potentiellement supporter notre système de santé pour une prise en charge globale des patients gouteux et des complications associées. Une amélioration de l'observance de ces patients peut apparaître utile au regard de cette extrapolation monétaire.

L'observance est donc dépendante d'une multitude de facteurs liés au patient lui-même mais également à son environnement externe dans lequel se retrouve les professionnels de santé qu'il sera amené à rencontrer au cours de son parcours de soin. De ce parcours de soin découlera une relation patient-soignant occupant une place primordiale dans l'adhésion du patient à sa thérapeutique.

Les données de la littérature soulignent d'une part, une observance au traitement médicamenteux relativement basse chez le patient gouteux, et d'autre part d'une faible adhérence aux MHD. Cependant, cette revue de la littérature nous a permis de mettre en exergue plusieurs caractéristiques importantes jouant un rôle positif dans l'observance du patient gouteux - un patient bien informé sur sa maladie et sur l'intérêt de sa prise en charge thérapeutique et de la nécessité de l'atteinte d'un objectif cible soutenu par un suivi régulier de son médecin aura tendance à être plus observant au niveau de sa thérapeutique. L'âge du patient, la polymédication ainsi que des traits de caractères propres à chaque individu (attitude vis-à-vis des consignes, capacité à se projeter dans l'avenir, etc.) semblent également entrer en ligne de compte et seront à identifier et à appréhender par les professionnels de santé concernés.

La marge de progression pour l'observance thérapeutique du patient gouteux reste encore importante. Cette dernière passe par une amélioration du dialogue et de l'information délivrée en premier lieu par le médecin dont l'inertie clinique reste encore importante dans cette pathologie, mais aussi délivrée par les autres professionnels de santé (pharmaciens, infirmiers, etc.). Et plus directement sur l'amélioration de l'information délivrée aux patients et de leur éducation vis-à-vis de la prise en charge de

leur maladie. Ceci afin de pouvoir créer une véritable « équipe-partenaire » entre le patient et les soignants.

Aux complications liées à la pathologie non ou mal traitée (ostéoarticulaires, cardiovasculaires ou rénales) ainsi qu'aux risques d'échec thérapeutiques liées à une absence ou une utilisation sous optimale des traitements, s'ajoute un impact financier de cette non-observance persistante du patient goutteux. La goutte en elle-même est responsable de dépenses de santé s'élevant potentiellement à plusieurs centaines de millions d'euros par an. Ces dépenses étant proportionnelles au niveau de gravité de la maladie, une bonne prise en charge et un bon suivi de la pathologie passant par une bonne éducation du patient, un bon encadrement et un bon relationnel avec l'équipe de soin peuvent s'inscrire dans une démarche qui permettrait de diminuer les coûts engagés.

Dans pareil contexte, la place du pharmacien d'officine revêt une importance particulière, que ce soit en tant que simple observateur, ou dans sa participation à l'amélioration de cette observance auprès des patients goutteux et ce, grâce aux différentes actions d'accompagnement qu'il peut réaliser auprès de ces malades dans son officine.

CHAPITRE II – Place du Pharmacien d'officine

I. Pharmacien d'officine : acteur du parcours de soin

Dernier maillon de la chaîne dans le parcours de soin, le pharmacien d'officine n'en n'occupe pas moins une place primordiale. Constat nettement appuyé par les résultats de l'enquête « regards croisés » à l'initiative de l'Office Commercial Pharmaceutique (OCP) et réalisé par l'institut Consumer Science and Analytics (CSA). Cette enquête réalisée en 2016, menée auprès de 402 pharmaciens et 1009 personnes, a permis de souligner la relation de confiance qu'entretiennent les pharmaciens avec leurs patients. Les Français se rendent régulièrement en pharmacie (72% au moins une fois par mois) et la moitié se montre fidèle à leur officine. Du côté des pharmaciens, 62% estiment que cette relation est stable, voire en amélioration (24%).

Un fait qui peut notamment s'expliquer par un autre atout majeur pour les pharmaciens : ils sont considérés comme des professionnels de santé par 89% des Français, parmi lesquels 34% les perçoivent également comme des commerçants.

Les pharmaciens sont ainsi des acteurs écoutés par 96% des Français, qui jugent leurs conseils importants, et parmi eux, 42% ne pourraient pas s'en passer. Le pharmacien d'officine jouit donc d'une image positive auprès des Français, occupant la place d'un interlocuteur de santé de choix et écouté.¹³²

Dans un contexte où la désertification médicale tend à s'accroître (97 012 médecins généralistes en activité en 2007 contre 88 886 en 2016 selon le conseil de l'ordre des médecins), avec des difficultés de plus en plus grandes d'accessibilité des médecins et un temps de consultations raccourci par ces derniers pour essayer de répondre à la demande, le pharmacien d'officine représente un professionnel de santé de proximité grâce au maillage officinal qui constitue un réel atout. En effet, avec environ 23 000 officines réparties sur tout le territoire français, les patients sont généralement à moins de 15 minutes d'une officine. Cette proximité géographique associée à une disponibilité et un accès sans rendez-vous à l'officine font du pharmacien officinal un acteur de santé accessible, véritable porte d'entrée dans le parcours de soin.^{99, 132, 133}

Le pharmacien assure également la sécurisation de la prescription par l'acte de dispensation, exerçant ainsi un ultime contrôle avant la délivrance du traitement au patient afin de lutter contre la iatrogénie et la redondance thérapeutique ou tout autres situations négatives liées aux médicaments (contre-indications, interactions médicamenteuses, erreurs de posologie etc..). Les progrès thérapeutiques avec l'apparition de nouveaux traitements de plus en plus nombreux ainsi que l'augmentation du nombre de patients poly-pathologiques ont rendu les dispensations de plus en plus complexes. Pour pallier à cette complexification, le développement de moyens techniques d'aide à la dispensation comme les logiciels informatiques automatisant le processus de contrôle de l'ordonnance permettent ainsi une double vérification. Dans la

même veine, la création du Dossier Pharmaceutiques (DP) a contribué à renforcer cette sécurisation, sous certaines conditions.^{99,100}

Que le patient ai eu une prise en charge initiale en médecine de ville, chez un spécialiste ou à l'hôpital, l'officine représente une étape obligatoire dans le parcours de soin du patient pour obtenir son traitement, et donc un contact régulier pour le pharmacien et le patient. Des études ont permis de faire la lumière sur l'inégalité des connaissances que pouvaient avoir les patients issus de ces différentes prises en charge en termes de pathologie, de MHD à installer, ou encore sur leur traitement associé. Le pharmacien d'officine par son statut de professionnel du médicament peut contrebalancer ces différences d'informations, grâce aux conseils qu'il pourra délivrer sur la pathologie dont souffre le patient, mais également sur ses traitements et leurs modalités d'administrations. Tout ceci concoure à l'adhésion des patients à leur thérapeutique.^{100, 134}

Son impact peut également être important auprès des patients souffrants de maladies chroniques. La visite mensuelle de ces patients à l'officine pour renouveler leurs traitements permet au pharmacien de réaliser un suivi, propice au recueil d'informations sur l'observance des patients à leurs traitements.^{99,135}

Sa proximité et son accessibilité pour les patients, sa relation de confiance appréciées mais aussi par la place qu'il occupe en tant que véritable vecteur d'informations scientifiques (pathologie, traitement, bon usage, suivi) associée à sa participation active à la bonne adhésion thérapeutique du patient, font du pharmacien d'officine un acteur central dans la prise en charge thérapeutique des patients, chroniques ou non. Sa mobilisation dans un rôle de « sentinelle » de la gestion de la thérapeutique du patient et de l'observance des patients occupe une place importante et revêt des enjeux tant sanitaires qu'économiques.¹⁰⁰

II. Observance et dispensation officinale

II.1. Observance/Inobservance thérapeutique vue à l'officine

À l'officine, le constat d'une non-observance thérapeutique ne se limite pas seulement à la révélation d'une prise médicamenteuse insuffisante telle qu'elle est prescrite ou conseillée, mais aussi par le non-respect d'autres recommandations associées aux traitements (MHD). Toutes les maladies peuvent être concernées, même si on observe une prédominance de l'inobservance dans les maladies chroniques. Les retours des traitements non utilisés par les malades et collectés par le réseau CYCLAMED ou leur entourage, ainsi que les intervalles plus ou moins régulier entre chaque renouvellement d'ordonnance peuvent en témoigner.¹⁰⁰

L'officinal observe souvent que la galénique (forme, goût, taille des comprimés) joue un rôle significatif dans la non-observance observée en officine notamment en pédiatrie et

chez les personnes âgées. Les traitements hétérogènes, impliquant des prises multiples journalières (nombre et horaires de prises par jour), sont également des facteurs de non-observance. En particulier, les médicaments dont la posologie est complexe rendent leur dispensation par le pharmacien et leur prise par le malade délicate. Le contenu du conditionnement et en particulier leur dissimilitude dans une même thérapeutique perturbe le malade comme le dispensateur, ou encore les conditions de renouvellement. La conjugaison des difficultés rencontrées alors par le pharmacien et le patient concourt parfois à une non-observance de ce dernier, fondée sur des difficultés de manipulation, de coordination et de mémorisation.^{100, 136}

L'incapacité à dispenser un médicament pour une pharmacie d'officine lors d'une rupture d'approvisionnement, s'il ne constitue pas de risque sanitaire majeur dans l'immédiat, contribue à entretenir chez le patient, une appréhension voire un doute sur l'intérêt d'une prise régulière du médicament. Même si le récent décret relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain renforce les obligations pesant sur tous les acteurs de la chaîne du médicament et en particulier celle pour les pharmaciens d'officine d'en signaler les ruptures, elles sont de plus en plus fréquentes et portent sur des classes d'intérêts thérapeutiques majeurs. L'absence temporaire d'observance qui en résulte peut aboutir à l'idée insidieuse chez les patients que la régularité des prises peut être secondaire.^{100, 137}

La survenue d'évènements graves associés aux médicaments ou aux dispositifs médicaux, au-delà de leur gravité et de leurs conséquences, est toujours mal acceptée. Cette tendance s'est encore renforcée par des facteurs environnementaux fortement médiatisés, tels que ceux engendrés par le Médiator[®] ou les prothèses PIP (poly implant prothese). L'importance d'effets secondaires réels ou supposés engendre ainsi une appréhension de la prise du médicament, (rejet des chimiothérapies anticancéreuses, arrêt d'une hormonothérapie dans les cancers hormono-dépendants, déclenchement de crise de goutte lors de l'instauration d'un traitement hypo-uricémiant, etc.) qui conduit soit à la minimisation des prises, soit à leur suspension ou encore à leur remplacement.

Par ailleurs, l'absence de couverture suffisante pour le remboursement est un autre facteur d'observance rencontrée à l'officine, les patients ne venant alors plus chercher leurs prescriptions. Le « reste à charge » est souvent retrouvé dans la littérature où il est décrit comme un des facteurs d'aggravation de la non-observance.^{100, 138}

II.2. Inobservance induite par la dispensation

Toutes les personnes, qui franchissent la porte d'une officine le font à des fréquences diverses, qui dépendent pour l'essentiel de la nature de la pathologie dont elles souffrent. Elles le font, avec ou sans ordonnance, pour un conseil ou pour de la parapharmacie. La gestion de l'accueil en pharmacie peut s'avérer compliquée. En effet, il peut être difficile pendant les heures d'affluence conjugués aux nombreuses demandes associées d'offrir une prise en charge efficiente des patients.

En fonction de la pathologie et du traitement prescrit, plusieurs étapes nécessaires à la bonne dispensation sont requises. Elles imposent le questionnement du patient et éventuellement du prescripteur. Cette démarche peut être ressentie par le patient comme inattendue, importune, voire insolite et indiscreète dans un contexte de temps qui amplifie la contrainte.

L'usage fait que la dispensation en pharmacie est réalisée par le dispensateur disponible, et se poursuit jusqu'à son terme avec le même interlocuteur. Cette multiplicité des dispensateurs au fil des délivrances successives brouille les messages et quand la brièveté de la dispensation (par manque de temps) s'y rajoute, elle peut générer un manque d'écoute du patient. Pour que la prise en charge de chaque patient réussisse, il est nécessaire qu'il comprenne réellement l'information sur son traitement et le suivi de sa pathologie. En l'absence d'indications suffisantes, la régularité des renouvellements s'étiologie, la fréquence avec laquelle les patients viennent chercher eux-mêmes leurs prescriptions diminuent et la non-observance s'insinue dans le processus.¹⁰⁰

II.3. Détection de l'observance à l'officine

II.3.1. Relation Pharmacien – Patient

La répartition des pharmacies en France est établie en fonction de la population résidentielle. Cette proximité entre les patients et/ou leur entourage avec les pharmaciens explique la qualité des liens qui peuvent exister entre eux (Partie 2, Chapitre 2, I). Cette relation ouverte au dialogue sera l'occasion de recueillir des informations sur la compréhension de la pathologie par le patient, si l'intérêt de suivre le traitement a bien été appréhendé, de pouvoir relever les effets indésirables du traitement ressentis par le patient, les difficultés rencontrées au quotidien ainsi que sur les interrogations qui peuvent survenir chez le patient au cours de sa prise en charge. Même si les informations recueillies auprès du malade et de son entourage restent subjectives, elles fournissent de précieuses indications sur le contexte et les causes d'une observance rencontrée chez ce patient.^{99,100}

L'initiation thérapeutique formalisée par la prescription reste en premier lieu conditionnée par la relation médecin-patient. Si le prescripteur n'a pas pu convaincre son patient du bienfondé de sa prescription, sa dispensation risque d'être suivie avec doute et peut être compromise dans le temps. L'échange avec le pharmacien lors de la délivrance peut alors jouer ici un rôle de soutien ; cette relation pharmacien-patient, indépendante de la relation avec le prescripteur, aura donc ici une vocation à conforter ce choix de prescription établi par le médecin pour aider le patient à adhérer à son traitement.

Pour assurer une continuité des soins optimale entre partenaires (prescripteur-dispensateur) le pharmacien doit pouvoir réussir à identifier l'étendue et les

déterminants d'une non-adhésion au traitement et coordonner les approches à mettre en place.¹⁰⁰

II.3.2. Opinion Pharmaceutique

Pour prévenir certain défaut d'observance, le pharmacien d'officine dispose également d'une procédure d'information développée par l'Ordre National des Pharmaciens (ONP) portant le nom d'Opinion Pharmaceutique (OP).

Elle est définie dans le Dictionnaire des sciences pharmaceutiques et biologiques de l'Académie nationale de Pharmacie comme : « *L'opinion pharmaceutique est un avis motivé dressé sous l'autorité d'un pharmacien, portant sur la pertinence pharmaceutique d'une ordonnance, d'un test ou d'une demande du patient, consignée dans l'officine et impérativement communiqué au prescripteur lorsqu'il invite à la révision, ou lorsqu'il justifie le refus ou la modification d'office de la prescription.* ». Elle permet d'alerter tous les protagonistes y compris le patient dans des conditions de confidentialité et de sécurité, et vise à s'assurer que les destinataires sont en mesure de réagir efficacement dans des délais utiles.¹³⁹

II.3.3. L'informatique au service de l'observance

Le parc informatique des pharmacies est homogène et performant. Toutes les pharmacies sont équipées à ce jour. Les pharmaciens se sont dotés de moyens leur permettant des mises à jour (logicielles et matérielles) constamment renouvelées. L'informatique implantée depuis plus de trente ans dans l'officine est aujourd'hui devenue incontournable au point d'en constituer le cœur opérationnel. Ayant eu à l'origine une finalité comptable, celle-ci est devenue insuffisante au regard du monopole qui est consenti au pharmacien en échange de sa mission de santé publique.

En conséquence, une part de l'exercice réalisé par le pharmacien est fondée sur l'utilisation systématisée et quotidienne d'une base de données, qui peut être interrogée et exploitée par un logiciel. En effet, tout médicament et tout produit de santé délivrés et facturés font l'objet d'un enregistrement daté. Quand il est issu d'une prescription, l'archivage est étendu au prescripteur et au malade. Ainsi, le pharmacien dispose réglementairement d'une base de données pour une consultation, une saisie ou bien une mise à jour ; il est donc en mesure de fournir des informations sur les produits de santé qu'il a effectivement délivrés.

Le DP a pour fondement légal l'article L.1111-23 du Code de la Santé Publique (CSP). La responsabilité de sa mise en œuvre a été confiée à l'ONP. L'intérêt d'une démarche sous le patronage de l'Ordre lui assure une unicité dans la forme et une légitimité sur le fond. Ce DP, « [...] créé, pour chaque bénéficiaire de l'Assurance Maladie, avec son consentement », chaque pharmacien au cours de sa dispensation est tenu de l'alimenter. Il contient l'historique des médicaments et produits de santé prescrits ou non, délivrés et effectivement remis au patient à l'issue du processus de dispensation (quatre derniers mois, trois ans pour les médicaments biologiques, 21 ans pour les vaccins).

Il permet de consolider l'historique des consommations médicamenteuses du patient, en partageant les données issues de l'ensemble des pharmacies d'officine fréquentées par le malade. À ce jour, 99,7 % des pharmacies d'officine ont intégré le dispositif, permettant à plus de 32,5 millions de personnes de disposer d'un DP en France.

La consultation d'un historique des délivrances d'un traitement sur le DP témoigne de toutes les anomalies de délivrance (absence ou modification de leur rythme). On peut, certes, toujours répliquer qu'un produit délivré n'est pas nécessairement administré, mais son absence signera une non-observance.¹⁰⁰

III. L'adhésion thérapeutique à l'officine

III.1. Parcours législatif : les nouvelles missions du pharmacien

Comme nous l'avons vu, le pharmacien d'officine occupe une place centrale dans le parcours de soin du patient, et l'officine constitue un endroit propice à la détection de l'inobservance des patients.

C'est en juillet 2009, grâce à la loi Hôpital, Patients, Santé et Territoire (HPST) que le pharmacien d'officine a été reconnu professionnel de santé à part entière, avec un élargissement de ses missions qui ont été définies trois ans plus tard avec la convention pharmaceutique.

III.1.1. Loi HPST

La loi HPST n'a aucunement entendu modifier les modes d'exploitation de la pharmacie. En revanche, elle a pris acte du besoin d'assurer la proximité d'un service de soins aux patients. C'est en effet sur un double constat d'une désertification médicale et de la nécessité de réorganiser la chaîne de soins, que dans une logique de rationalisation des coûts, cet ensemble législatif a mis en place une organisation des professionnels de santé auprès du patient intégrant le pharmacien d'officine comme un acteur essentiel, susceptible de devenir en pratique, un véritable pivot.¹⁴⁰

La loi HPST a ouvert la voie à une évolution essentielle du rôle du pharmacien ; deux articles de cette nouvelle loi portent sur les changements du métier du pharmacien, **les articles 38 et 84.**

III.1.1.1. Article 38

Cet article définit le pharmacien comme professionnel de santé et l'intègre dans le système de santé. Il énonce clairement les missions des pharmaciens d'officine qui apparaissent depuis dans le code de la santé publique. Ainsi les pharmaciens d'officine :

¹⁴⁰

- Contribuent aux soins de premiers recours
- Participent à la coopération entre professionnels de santé
- Participent à la mission de service public de la permanence de soins

- Concourent aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les professions de santé
- **Peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients**
- Peuvent assurer la fonction de pharmacien référent pour un établissement qui ne dispose pas de Pharmacie à Usage Intérieur (PUI)
- Peuvent, dans les cadres de coopérations prévues par le CSP, être désignés comme correspondants au sein de l'équipe par le patient. À ce titre ils peuvent, à la demande du médecin ou avec son accord, renouveler périodiquement des traitements chroniques, ajuster, au besoin, leur posologie et effectuer des bilans de médications destinés à en optimiser les effets.
- Peuvent proposer des conseils ou des prestations destinées à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes.

Le pharmacien n'est donc plus restreint à la dispensation au détail des médicaments, et à l'exécution de préparations magistrales et officinales, car il participe maintenant aux soins de premier recours, à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement des patients afin de rendre leur adhésion thérapeutique la plus efficiente possible. ^{140 - 142}

III.1.1.2. Article 84

Cet article traite des modalités de prise en charge de l'éducation thérapeutique du patient (ETP). Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), « *l'éducation thérapeutique vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique* ». ^{141, 143}

L'ETP fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées de sensibilisation, d'informations, d'apprentissage de la gestion de la maladie et de soutien psychosocial. Son but est d'aider les patients (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, à collaborer avec les soignants, et à maintenir ou améliorer leur qualité de vie. L'ETP s'adresse à toute personne ayant une maladie chronique, quels que soient son âge, le type, le stade et l'évolution de sa maladie. ¹⁴⁴

En pratique, elle se compose de quatre étapes : ¹⁴⁵

- Elaboration d'un diagnostic éducatif initial
- Définir avec le patient les compétences à acquérir (programme personnalisé)
- Planifier et dispenser les séances d'éducation thérapeutique, individuelles ou collectives, dans un lieu adapté
- Evaluation individuelle : mise en évidence des transformations survenues chez le patient, des compétences acquises...

Des programmes d'éducation thérapeutique répondant à un cahier des charges sont mis en œuvre au niveau local, après une autorisation de l'Agence Régionale de Santé (ARS).¹⁴⁵

Les ARS sont issues de la loi HPST. Elles sont venues remplacer les agences régionales de l'hospitalisation, et les Directions Régionales et Départementales des Affaires Sanitaires et Sociales (DRASS et DDASS), tout en reprenant les missions des groupements régionaux de santé publique ainsi que les missions régionales de santé. Les ARS ont deux grandes missions :¹⁴²

- Mettre en œuvre au niveau régional la politique de santé publique en liaison avec les autorités compétentes dans les domaines de la santé au travail, universitaire et scolaire, ainsi que de la protection maternelle et infantile.
- Réguler, orienter et organiser l'offre de services de santé afin de répondre aux besoins en matière de soins et services médicaux.

Après autorisation par les ARS, ces programmes d'ETP sont ensuite proposés au malade par le médecin prescripteur et donnent lieu à l'élaboration d'un programme personnalisé en fonction de chaque patient. Leur évaluation se fait par la HAS. Beaucoup de ces programmes sont maintenant en place et sont gérés par une équipe pluridisciplinaire (médecins, pharmaciens, infirmiers et autres professions paramédicales).^{142, 145}

À ces programmes s'ajoutent des actions d'accompagnement afin de soutenir ou d'assister les malades et leur entourage dans la prise en charge de leur pathologie et leur adhésion thérapeutique, notamment pour les pathologies chroniques. Actions d'accompagnement dans lesquelles le pharmacien d'officine occupe une place importante.

III.1.2. Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2012

Avec l'article 39 du Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale (PLFSS) de 2012 le processus d'application de la loi HPST s'est mis en marche, devenue par la suite l'article 74 de la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) pour 2012 parue le 21 décembre 2011 au Journal Officiel (JO). Cet article de loi vient modifier le code de la sécurité sociale en ajoutant plusieurs points à l'article L.162-16-1. Ces ajouts traitent principalement de trois éléments :¹⁴⁶

- Apparition d'un honoraire de dispensation indépendamment de la marge sur le médicament
- Rémunération versée par l'Assurance Maladie en contrepartie d'engagements individualisés portant sur l'accompagnement thérapeutique, la rémunération à la performance en particulier sur la délivrance de médicaments génériques, la participation à des actions de dépistage ou de prévention et les actions favorisant la continuité et la coordination des soins
- Des objectifs quantifiés d'évolution du réseau des officines

La publication de la LFSS pour 2012 et ses nouvelles modifications ont donné lieu à des négociations entre les principaux syndicats d'officine et l'Assurance Maladie, qui ont ainsi permis la rédaction et la signature de la convention nationale pharmaceutique en 2012.

III.1.3. Convention pharmaceutique de 2012 et ses avenants

La nouvelle convention nationale des pharmaciens a été signée le 4 avril 2012 entre l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) et les trois syndicats des pharmaciens : la Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France (FSPF), l'Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine (USPO) et l'Union Nationale des Pharmacies de France (UNPF). Publiée au JO du 6 mai 2012, la convention est entrée en vigueur le 7 mai 2012.

Cette convention remplace la convention de 2006, a une durée de validité de 5 ans, et le choix est libre au titulaire d'officine de suivre cette convention ou non, de plus seuls ces derniers sont conventionnés, les adjoints se doivent de respecter le choix des titulaires.

147

Cette nouvelle convention marque une véritable évolution du métier de pharmacien avec l'ambition de revaloriser son rôle en santé publique et de faire progresser la santé. Cette reconnaissance du rôle du pharmacien se traduit par la création de modes de rémunération diversifiés portant notamment sur des engagements individualisés de qualité, d'efficience et de modernisation.

Cette convention avait plusieurs objectifs, avec notamment celui de développer la coordination des soins, les nouvelles missions des pharmaciens ainsi que l'ensemble des dispositifs mis en place dans l'intérêt du patient. Ces dispositifs peuvent porter sur la dispensation, la participation à des actions de dépistage ou de prévention, **l'accompagnement de patients atteints de pathologies chroniques**. Ils peuvent également consister en des actions destinées à favoriser la continuité et la coordination des soins ainsi qu'en toute action d'amélioration des pratiques et de l'efficience de la dispensation. ^{141, 147}

Depuis sa signature, la convention a fait l'objet de 8 avenants pour promouvoir l'évolution d'un certain nombre de mesures contenues dans le premier texte, dont trois portent sur les mesures d'accompagnement de patient : ¹⁴⁸⁻¹⁵⁰

- **L'avenant numéro 1** entré en vigueur suite à l'arrêté du 24 juin 2013 relatif à l'accompagnement des patients chroniques sous AVK, point de départ officiel des entretiens pharmaceutiques.
- **L'avenant numéro 4** entré en vigueur le 3 décembre 2014 relatif à l'accompagnement de certains malades chroniques (asthme avec prescription de corticoïdes inhalés).
- **L'avenant numéro 8** entré en vigueur le 29 juin 2016, portant sur l'extension d'accompagnement des patients chroniques à l'ensemble des anticoagulant oraux direct (AOD) et à l'ensemble des asthmatiques adultes sous corticoïdes inhalés.

Ce parcours législatif a donc permis de faire évoluer le statut du pharmacien d'officine, le faisant ainsi devenir un professionnel de santé à part entière, utile et nécessaire pour une prise en charge personnalisée et optimale du patient.

Pour résumer, au vue des informations qui ressortent de la convention pharmaceutique, le nouveau rôle du pharmacien d'officine est de contribuer aux soins de premier recours, participer à la coopération entre professionnels de santé, participer à la mission de service public de la permanence des soins, concourir aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé et participer à l'ETP et aux actions d'accompagnement des patients. À ce titre, le pharmacien d'officine devra s'investir dans « *des actions de prévention, de dépistage, d'éducation pour la santé, de suivi personnalisé des traitements, de relais de prescription, de développement de la médication officinale* » grâce au conseil reconnu comme un acte. ^{141, 147}

L'un des points importants de ces mesures législatives est la possibilité pour le pharmacien d'officine de participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnements de patients. Les avenants de la convention pharmaceutique de 2012 ont permis de mettre en place des premiers programmes d'accompagnement des patients sous AOD mais également les patients asthmatiques via la réalisation notamment d'entretiens pharmaceutiques. ^{148 - 150}

Ces actions d'accompagnement à l'officine pouvant être proposées chez toutes personnes souffrant de maladies chroniques. Elles peuvent donc également s'appliquer pour le patient goutteux. L'observance du patient goutteux étant particulièrement mauvaise et l'application des recommandations de prise en charge et d'éducation du patient sur sa maladie n'étant pas toujours mise en œuvre dans les cabinets de médecine générale (par manque de temps bien souvent du fait des salles d'attente encombrées, conséquence notamment de la désertification médicale), ces actions d'accompagnement à l'officine peuvent se révéler bénéfiques pour les patients goutteux.

Le pharmacien d'officine comme nous l'avons vu est un interlocuteur de choix, écouté par les patients, accessible grâce à sa proximité et son accès sans rendez-vous. C'est aussi un professionnel de santé confirmé grâce à sa formation scientifique initiale mais également grâce aux nouvelles missions qui lui ont été attribuées par les textes législatifs. Il représente donc un encadrement supplémentaire utile pour accompagner un patient goutteux dans sa prise en charge, l'éducation de sa maladie et de son traitement et construire ainsi avec lui un véritable projet thérapeutique encourageant son adhésion. Nous allons voir par la suite que cet accompagnement officinal peut se réaliser de plusieurs manières.

III.2. Accompagnement du patient goutteux à l'officine

III.2.1. Actions d'accompagnement : une composante de l'ETP

Les actions d'accompagnement sont une composante de l'ETP. L'article L.1161-3 du Code de la Santé Publique les définit comme « *une assistance et un soutien aux malades ou à leur entourage, dans la prise en charge de la maladie* », tout ceci ayant pour finalité que le patient accompagné ait une bonne adhésion à son traitement et qu'il puisse mieux gérer sa maladie et son traitement au quotidien, ce qui *in fine* améliorera son observance et sa santé.¹⁵¹

Les partenaires conventionnels sont partis du principe que « *le bon usage du médicament est favorisé par la précision et la pertinence des informations et des recommandations qui sont dispensées aux malades* » (article 10.3). La convention pharmaceutique définit la finalité de l'accompagnement du patient par le pharmacien comme étant « *de garantir les meilleures conditions d'initiation, de suivi, d'observance et d'évaluation du traitement* ».¹⁵⁰

Le pharmacien en tant que professionnel de santé de proximité a un rôle important à jouer dans ce domaine de l'accompagnement du patient. Il peut notamment :¹⁴⁴

- Aider les patients à la compréhension de leur maladie et de leurs traitements
- Informer les patients et les sensibiliser sur le bon usage de leurs médicaments
- Apprendre aux patients à utiliser les médicaments nécessitant une technique d'administration particulière
- Les aider dans l'apprentissage de l'auto surveillance de leur maladie et de leurs traitements
- Les soutenir et les accompagner tout au long de leur prise en charge.

Le pharmacien s'engage dans ce cadre à donner aux patients les précisions et informations suivantes :¹⁵⁰

- La posologie, y compris la posologie maximale pour les médicaments à prise modulable ou à posologie non précisée sur l'ordonnance (antalgiques par exemple)
- La durée de traitement
- Les précautions d'emploi
- Les informations nécessaires au bon usage du médicament ou du dispositif médical délivré
- Les informations nécessaires lors de la substitution d'un médicament générique à un princeps
- Les éventuelles précautions particulières à prendre ainsi que tout renseignement utile à la bonne compréhension du traitement par le patient
- Les analyses biologiques ou examens médicaux indispensables à l'initiation, à la surveillance et à la poursuite de certains traitements.

Le patient goutteux peut bénéficier de ces actions d'accompagnement du pharmacien d'officine notamment lors de la dispensation des médicaments au comptoir, que ce soit lors d'une initiation ou d'un renouvellement de traitement, ou encore avec la mise en place d'entretiens pharmaceutiques et de suivi d'observance. Ces actions d'accompagnements constituent un véritable levier pour le pharmacien d'officine dans l'amélioration de l'adhésion thérapeutique du patient à son traitement, apportant de ce fait un cadre et un soutien pour l'observance du patient vis à vis de sa thérapeutique.

III.2.2. Accompagnement dans la goutte : les conseils au comptoir

La goutte est une pathologie fréquemment rencontrée au comptoir. Par exemple, dans la Pharmacie LARTIGAU, pharmacie de quartier proche du centre-ville de Bordeaux, sur l'année 2016 ont été dispensées 32 boîtes de COLCHIMAX®, 5 boîtes de COLCHICINE OPOCALCIUM®, 12 boîtes d'ADENURIC® 80 mg, 94 boîtes d'allopurinol 100 mg (princeps + génériques), 79 boîtes d'allopurinol 200 mg (princeps + génériques) et 15 boîtes d'allopurinol 300 mg (princeps + génériques) soit 188 boîtes d'allopurinol toutes posologies confondues, ce qui correspond à une estimation d'une moyenne de 15,7 patients goutteux vus au comptoir par mois dans cette officine de quartier au cours de l'année 2016.

Lors de la dispensation des différents médicaments d'un patient goutteux que ce soit en initiation ou en renouvellement de traitement, **le comptoir** représente une première forme d'accompagnement du patient goutteux, permettant au pharmacien de s'assurer de la bonne observance du traitement par le patient. Le pharmacien d'officine doit en effet lors de la dispensation pouvoir répondre aux différentes interrogations du patient sur sa maladie et son traitement, mais également pouvoir dispenser des conseils nécessaires aux patient afin de s'assurer de la bonne prise et de la bonne tolérance des traitements, de l'intérêt des différents médicaments prescrits, traitement de crise et traitement de fond ; mais aussi l'importance que représente la mesure régulière de l'uricémie du patient, ou encore l'encourager à suivre du mieux qu'il peut les modifications du style de vie notamment sur ses habitudes alimentaires en vue de diminuer l'uricémie. Le pharmacien aura également une place importante dans la recherche et la correction des comorbidités du patient associées à sa goutte ainsi que sur l'intérêt qu'il aura à perdre du poids et à pratiquer une activité physique régulière.

Tous ces conseils doivent se réaliser par l'utilisation d'informations simples claires et compréhensibles pour le patient.

Nous allons reprendre ces conseils, point par point, en commençant par les conseils relatifs à la pathologie elle-même.

III.2.2.1. Conseils sur la pathologie

III.2.2.1.1. Qu'est-ce que la goutte ?

Avant même de discuter des traitements à prendre, le pharmacien d'officine peut s'assurer de la bonne compréhension de la pathologie par le patient. Si le patient s'avère peu à l'aise sur le sujet, il doit pouvoir lui répondre en quelques phrases simples de compréhension : **La goutte** est une maladie articulaire provoquée par un excès d'acide urique dans le sang et par son accumulation dans et autour des articulations, notamment celle du gros orteil. Cette accumulation dans les articulations va former des microcristaux d'urate ; leur présence peut déclencher une inflammation très douloureuse appelée **crise de goutte ou accès gouteux**. Ces crises inflammatoires peuvent se répéter à intervalles irréguliers, jusqu'à ce que la maladie si elle n'est pas prise en charge devienne chronique, on parle alors de **goutte chronique**.^{7, 20-22}

III.2.2.1.2. Différence entre crise de goutte et goutte chronique

Il est important que le patient gouteux ait conscience de ces deux termes, pour comprendre ainsi la globalité de la maladie et sa potentielle dangerosité, car contrairement aux idées reçues, la goutte ne se résume pas simplement à une crise inflammatoire.

Ainsi le pharmacien pourra faire la distinction avec le patient entre :^{4,7, 20-22, 25-27, 35, 44, 45, 48, 55-58, 60, 64}

- **La crise de goutte** qui est une réaction inflammatoire puissante. Elle se traduit par une douleur brutale et intense apparaissant souvent pendant la nuit. L'articulation la plus touchée reste le gros orteil, d'autres articulations peuvent être sujettes à des crises de goutte notamment les autres articulations du pied, de la cheville ou du genou. L'articulation va gonfler en devenant rouge et chaude. Les symptômes d'une crise de goutte sont donc **une forte douleur, un gonflement et une chaleur** au niveau de l'articulation touchée, cette crise peut être précédée par des **picotements** au niveau de l'articulation. Il est important pour le patient de savoir reconnaître ces symptômes lui permettant ainsi une autogestion de la crise par la prise rapide d'un traitement symptomatique approprié. Sans traitement, **l'accès disparaîtra spontanément au bout d'une dizaine de jours**. Le patient devra aussi être sensibilisé aux différentes situations pouvant déclencher une crise de goutte comme un traumatisme physique (un choc en se cognant le pied contre un meuble par exemple), au cours d'une intervention chirurgicale, lors d'un arrêt brutal ou de l'initiation de certains médicaments, comme les traitements de fond de la goutte, mais aussi suite à une perte trop rapide, ou au contraire un enchaînement de repas trop riches, le stress, certaines infections (grippe, pneumonie) ou encore à la suite d'une déshydratation.

- **La goutte chronique** qui s'installe lorsque les crises se répètent dans le temps. Il faut préciser au malade que le délai de répétition est très variable en fonction des patients, une deuxième crise peut parfois apparaître plusieurs années après la première en l'absence de symptôme entre les crises. Cette goutte chronique est la conséquence d'une surélévation constante du taux d'acide urique dans le sang (hyperuricémie). À la longue, et sans prise d'un traitement adapté, la persistance de cette hyperuricémie entraînera davantage de dépôts de microcristaux à l'origine de crises de plus en plus régulières qui entraîneront petit à petit une **destruction des articulations** touchées pouvant être invalidante pour le patient. Il faut aussi préciser au patient et c'est important que cet excès d'acide urique s'accompagne également de dépôts de microcristaux ailleurs que dans les os, et notamment **sous la peau** avec la formation de **tophus**, qui sont de gros dépôts de cristaux d'urate indolores siégeant notamment au niveau des oreilles, de la main et du coude ; s'ils se multiplient ils peuvent devenir handicapant et être à l'origine de nouvelles crises de goutte. Ces dépôts peuvent aussi avoir lieu dans **les reins**, et sont à l'origine de calculs rénaux douloureux, mais peuvent aussi à terme conduire à des complications rénales bien plus sérieuses telles que **l'insuffisance rénale chronique**. Enfin à ces complications s'ajoute une exposition élevée aux **maladies cardiovasculaires** (IDM, AVC), l'hyperuricémie constituant aussi un facteur de risque indépendant de survenue d'HTA ou d'aggravation d'HTA chez ces patients.

III.2.2.1.3. Qu'est-ce que l'acide urique ?

Là encore le pharmacien pourra répondre de manière simple si cette question lui est posée : l'acide urique est un produit issu de la dégradation des purines, les purines sont des substances présentes dans l'alimentation (viandes, abats, crustacées, boissons comme la bière, ou les sodas riches en fructose) et qui font partie des éléments essentiels au fonctionnement de nos cellules, comme l'ADN. Lorsque que ce taux d'acide urique est supérieur à la normale, on parle d'hyperuricémie.^{10, 11, 21}

III.2.2.1.4. Causes de l'hyperuricémie

Ici le pharmacien pourra rassurer le patient sur les causes d'une hyperuricémie, car si en effet une obésité ou des excès alimentaires riches en purines et/ou en fructose contribuent à l'élévation de la production d'acide urique dans l'organisme, la majorité des hyperuricémies sont dues à des défauts d'élimination rénale de l'acide urique. Là encore le pharmacien peut étayer ses propos en précisant que ces défauts d'éliminations peuvent être dues à un vieillissement naturel du rein, à des anomalies génétiques donc des facteurs héréditaires, ou encore être dus à la prise de certains médicaments.

Sur ce dernier point, le pharmacien doit également pouvoir lors de la dispensation, repérer les médicaments pouvant potentiellement augmenter l'uricémie du patient (thiazidiques, diurétiques de l'anse, aspirine à faible dose, anti-aldostérone).^{20, 21, 83}

III.2.2.2. Conseils sur les traitements de la goutte

La dispensation au comptoir d'une ordonnance d'un patient goutteux est l'occasion pour le pharmacien de s'assurer que ce dernier a bien compris les médicaments qui lui ont été prescrits, leurs utilités et l'intérêt qu'il a à les suivre.

Ainsi le pharmacien pourra veiller à expliquer au patient goutteux que le traitement de la goutte repose sur une prise en charge globale associant prises d'un traitement de crise et un traitement de fond et l'application de règles hygiéno-diététiques. Cette thérapeutique a trois finalités : ^{21, 69, 83}

- Le soulagement rapide de la crise de goutte
- La diminution du taux d'acide urique dans le sang
- La prévention de nouvelles crises

Le comptoir peut être également l'occasion de venue spontanée d'un patient ou d'un membre de son entourage pour demander des conseils pour soulager une crise sans consultation préalable chez le médecin généraliste. Ici le pharmacien pourra dispenser des conseils pratiques pour soulager le patient et l'orienter par la même occasion vers son médecin généraliste pour une bonne prise en charge de sa pathologie.

III.2.2.2.1. Les traitements de crise

Pour ce qui est des conseils pratiques au comptoir, le pharmacien d'officine peut conseiller **une immobilisation** de l'articulation le temps de la résolution de la crise associée à **l'application d'un sac de glace** sur l'articulation concernée à raison de 10 à 15 minutes 3 fois par jour. Les sacs thermiques type NEXCARE® peuvent être utiles pour cette manipulation. Ces conseils sont très utiles pour le patient, ils contribuent en effet à une diminution de la durée de la crise de goutte. Pour la thérapeutique, le pharmacien pourra délivrer au patient après questionnements des AINS per os. ^{25, 73}

Au niveau de la délivrance de l'ordonnance, il est important de rappeler au patient que les médicaments à base de **colchicine** ou d'**un anti-inflammatoire non stéroïdien** sont des **traitements de crise** à visée **symptomatique** qui sont là pour soulager la douleur rapidement en réduisant l'inflammation de l'articulation touchée par la crise de goutte. Ils sont à utiliser en cas de crise ou en prévention en association avec un traitement de fond lors de l'instauration de ce dernier pour prévenir les crises de goutte susceptibles d'apparaître. Leur prise est donc épisodique, et leurs effets indésirables potentiellement sérieux les contre-indiquent pour une utilisation au long cours. Ils ne constituent en **AUCUN CAS** des médicaments visant à soigner la cause même de la goutte, à savoir l'excès d'acide urique ; leur prise n'empêchera pas son accumulation dans l'organisme et l'apparition de nouvelles crises. ²¹

a) La colchicine

Les traitements à base de colchicine sont les plus souvent utilisés pour calmer les crises de goutte (COLCHICINE OPOCALCIUM®, COLCHIMAX®). La colchicine étant un médicament à marge thérapeutique étroite, le pharmacien devra veiller à ce que le patient suive correctement la posologie indiquée. Le pharmacien devra également surveiller les contre-indications, effets indésirables et interactions médicamenteuses possibles avec ce médicament.^{21, 74}

Ce traitement est d'autant plus efficace qu'il est pris précocement, dès le début de la crise dans les 12 premières heures et jusqu'à 36 heures après l'accès aigu. Les doses de colchicine seront élevées en début de traitement puis elles devront être diminuées jour après jour en fonction de l'amélioration de la symptomatologie. Il faut préciser que chez un patient sans facteur de risque de toxicité, **la dose maximale par prise est de 1 mg, soit 1 comprimé**. Une posologie de **3 mg, soit 3 comprimés** représente la posologie **À NE JAMAIS DÉPASSER** et doit être réservée à la prise en charge tardive des crises de goutte et ce, pour le 1^{er} jour de traitement uniquement. De plus les comprimés de colchicine sont à prendre au cours des repas avec un verre d'eau. En cas d'oubli du comprimé il faudra conseiller au patient d'attendre la prochaine prise et de ne pas doubler les doses.

Si la colchicine doit être prise sur plusieurs mois en prophylaxie lors de l'initiation d'un traitement de fond, le patient ne devra pas dépasser une prise de 1 comprimé par jour. Au-delà, il s'expose à un risque d'accumulation tissulaire de la molécule et d'une augmentation de ses effets indésirables.

Au niveau des effets toxiques de la molécule, le pharmacien veillera à sensibiliser le patient sur les effets indésirables liés à la colchicine. Le traitement peut en effet provoquer des troubles digestifs, en particulier des diarrhées d'intensité potentiellement élevée. Il sera donc conseillé au patient de bien surveiller son transit intestinal. En cas d'apparition de diarrhées profuses, nausées et vomissements, le patient devra prendre contact le plus rapidement possible avec son médecin qui adaptera les doses en passant à un demi-comprimé soit 0,5 mg par jour ou pourra prendre la décision d'arrêter le traitement. Le dosage de la colchicine sera à vérifier si un patient sous colchicine se présente au comptoir avec des plaintes concernant des diarrhées, le pharmacien pourra à ce moment-là également prendre contact avec le médecin traitant pour adapter les doses.

Il est important que le patient ait conscience de la nécessité de signaler à tous les professionnels de santé la prise de traitement à base de colchicine avant toute nouvelle prescription ou délivrance d'un autre médicament. Lors de la délivrance du traitement le pharmacien devra aussi s'assurer que la posologie indiquée est en phase avec l'âge du patient, sa fonction rénale et sa fonction hépatique, ces 3 facteurs représentant des forts risques de toxicité.

Enfin, le pharmacien devra vérifier, en plus du risque de toxicité, l'absence de toutes interactions médicamenteuses, que ce soit avec ses habitudes de vie (consommation de

jus de pamplemousse ou non), ou que ce soit avec des autres traitements comme la prise de macrolide en particulier (la clarithromycine est interdite). De même, si le patient goutteux est sous ciclosporine, la délivrance de colchicine sera alors déconseillée (la ciclosporine empêchant l'élimination de la colchicine par les reins, ce qui aura pour effet une augmentation de sa toxicité). Le pharmacien d'officine pourra également inviter les patients sous AVK à demander à leur médecin traitant de vérifier plus fréquemment leur INR, voir d'adapter éventuellement, en fonction des résultats, la posologie de l'AVK pendant la durée de traitement de la colchicine et 8 jours après son arrêt.⁷⁴

b) Les AINS

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont également efficaces pour calmer une crise de goutte que ce soit lors de la délivrance ou lors d'une demande spontanée au comptoir (VOLTARENE®, SPIFEN®, NUROFEN®, ADVIL®, TOPREC®, PROFENID®, BI-PROFENID®, KETUM®, APRANAX®, INDOCID®, etc.). Attention cependant, les AINS sont formellement contre-indiqués en cas de crise de goutte chez un greffé d'organe, rein et cœur en particulier, ainsi que chez les patients à risque cardiovasculaire (HTA, antécédents d'infarctus). Le pharmacien devra donc être vigilant lors de la délivrance d'ordonnance ou lors d'une demande spontanée au comptoir.

Les AINS peuvent entraîner chez les personnes à risque des effets indésirables digestifs (douleur gastrique ou abdominale, diarrhée, ulcère gastrique ou duodéal, saignement digestif), notamment chez les personnes âgées. La délivrance d'un antiacide type inhibiteur de la pompe à proton (IPP) le temps du traitement par AINS sera associé ou à demander aux médecins pour ces patients. En cas d'oubli du traitement, il faudra conseiller au patient d'attendre la prochaine prise et de ne pas doubler les doses.

Dans tous les cas, il faudra indiquer au patient que les comprimés sont à prendre au cours des repas.^{21,74}

III.2.2.2.2. Le traitement de fond & la mesure de l'uricémie

Ici, il est important de préciser la fonction du traitement de fond et l'intérêt qu'aura le patient à bien être **observant**. Le pharmacien précisera au patient que le traitement de fond dit hypo-uricémiant à base d'**allopurinol** ou de **febuxostat** (ADENURIC®) a une fonction **curative**, c'est ce traitement qui lui permettra de réellement **traiter la pathologie**. Le traitement de fond va en effet réduire le taux excessif d'acide urique dans le sang en dessous du seuil des **60 mg/L**, ce qui évitera la formation de nouveaux cristaux d'urate, mais aussi de dissoudre les cristaux d'urate déjà accumulés dans l'organisme du patient ; ceci permettra au long terme **d'éradiquer les crises de goutte** tout en évitant la destruction des articulations du patient, et diminuera potentiellement le risque cardio rénal que représente l'hyperuricémie.

Ce seuil de **60 mg/L** est donc un objectif à atteindre et à maintenir au long cours pour avoir **un traitement optimal**. Le pharmacien pourra à ce titre encourager le patient à suivre les recommandations de son médecin au niveau de **la mesure régulière de l'uricémie** via la réalisation d'un bilan sanguin qui se fait en moyenne deux fois par an.

Cette mesure permettra de suivre l'évolution de l'uricémie du patient pour l'atteinte de l'objectif des 60 mg/L, de confirmer la bonne prise du traitement par le patient dans le temps, et ainsi d'évaluer son efficacité, pour soit le poursuivre, soit ajuster la posologie en conséquence.

Il est surtout très important de préciser au patient qu'au cours des premiers mois du traitement de fond, **la diminution rapide du taux d'acide urique peut provoquer des crises de goutte**. C'est une réaction certes douloureuse mais **normale** preuve de **l'efficacité du médicament**. Cette chute d'acide urique va en effet entraîner la mobilisation des cristaux d'urate présent dans les articulations, ce qui peut provoquer l'inflammation. En cas d'apparition de crise de goutte lors de l'initiation d'un traitement de fond, le pharmacien doit préciser au patient de **NE SURTOUT PAS ARRÊTER** l'hypo-uricémiant. Pour limiter cette survenue de crise de goutte, en association avec le traitement de fond, le médecin traitant doit prescrire un traitement prophylactique à base de colchicine ou d'AINS sur une durée de 6 mois maximum. Le patient devra alors suivre sa posologie et sa durée de traitement de la manière la plus rigoureuse possible. Cependant si un patient se présente au comptoir en pleine crise de goutte avec une ordonnance pour l'instauration d'un traitement de fond, le pharmacien devra demander au patient soit de repasser ultérieurement, soit il lui délivrera le traitement en lui précisant que le THU devra être débuté à distance de la crise, soit 2 à 4 semaines après la sédation de la crise et en encourageant le patient à prendre un traitement de l'accès en attendant.

Une fois débuté, le traitement hypo-uricémiant **doit être pris tout au long de la vie** sauf indication contraire du médecin traitant. Si le patient **arrête son traitement** sans avis médical, **le taux d'acide urique va rapidement remonter, sous 7 à 10 jours**, ce qui exposera le patient au risque de faire de nouvelles crises, et l'exposera par la même aux complications multi-systémiques de l'hyperuricémie.

En cas d'arrêt d'un traitement hypo-uricémiant par le patient, sa reprise ne pourra se faire que sous avis médical du aux potentielles crises de goutte que la réintroduction du traitement pourra entraîner. La reprise du traitement de fond ne sera faite qu'à des doses faibles, qui seront augmentées au fur et à mesure pour revenir aux doses efficaces.

21, 69, 74, 83

a) Allopurinol

Le pharmacien veillera à préciser au patient que la prise d'allopurinol doit se faire en fin de repas pour une meilleure tolérance digestive.

En cas d'hypersensibilité à la molécule avec apparition de réaction cutanée (exanthème, éruption bulleuse, syndrome de DRESS), le traitement à base d'allopurinol doit être immédiatement arrêté et sa reprise définitivement contre-indiquée chez le patient. L'association de l'allopurinol avec les pénicillines A sera à éviter car elle augmente le risque de réactions cutanées.

De plus, lors de la délivrance d'allopurinol, le pharmacien devra veiller à ce que le patient goutteux ne reçoive pas d'anticoagulant oral ou de théophylline (contre-

indication) au risque d'augmenter leurs effets par diminution du métabolisme hépatique. L'allopurinol ne doit pas non plus faire l'objet de co-prescription avec l'azathioprine chez les patients greffés pouvant être à l'origine d'une insuffisance médullaire grave chez le patient. Enfin, en cas d'oubli du traitement, il faudra conseiller au patient d'attendre la prochaine prise et de ne pas doubler les doses.^{74, 83}

Dans toutes ces situations, le pharmacien devra prendre contact avec le médecin traitant pour modifier la prescription du patient.

b) Febuxostat

La prise du febuxostat peut se faire pendant ou en dehors des repas. Le febuxostat est contre indiqué en co-prescription avec l'azathioprine, et la theophylline. Le pharmacien devra également être vigilant chez les patients souffrant d'altération de la fonction thyroïdienne et prendre contact si besoin avec le médecin traitant. En cas d'oubli du comprimé, on conseillera au patient d'attendre la prochaine prise et de ne pas doubler les doses.^{74, 83}

c) Probénécide

Il faudra prendre de préférence ce traitement pendant les repas pour améliorer sa tolérance digestive. En cas d'oubli du comprimé, il faudra conseiller au patient d'attendre la prochaine prise et de ne pas doubler les doses.

Le pharmacien restera vigilant lors de la délivrance de probénécide, du fait du risque de lithiase urique associé. Pour y pallier le pharmacien encouragera le patient goutteux à s'hydrater suffisamment pour alcaliniser ses urines. Cette prévention passe soit par l'utilisation d'**une eau de Vichy** (1/2 à 1L/jour), parfois difficile à réaliser chez le malade hypertendu, soit par la consommation de **jus de citron** frais quotidien ou encore d'une **préparation bicarbonatée**.

Le probénécide est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale. Son risque potentiel est lié aux interactions médicamenteuses car il modifie la réabsorption tubulaire de nombreux médicaments (aspirine à fortes doses, pénicilline, AINS, furosémide, etc.).^{74, 83}

III.2.2.2.3. Les mesures hygiéno-diététiques

Le pharmacien d'officine jouera ici un rôle de conseil diététique pour le patient goutteux et l'encouragera à modifier certains modes de vie, en particulier certaines habitudes alimentaires, qui lui permettront d'éviter les situations favorisant un excès d'acide urique. Ces règles hygiéno-diététiques font parties intégrantes de la prise en charge du patient goutteux.²¹

Le pharmacien insistera donc sur la nécessité de limiter l'apport en purines dans l'alimentation chez ces patients goutteux, sans tomber pour autant dans le versant d'un régime trop strict, difficilement réalisable et dont l'observance ne sera pas respectée. Le pharmacien pourra dans ce contexte dispenser des conseils diététiques respectant une certaine souplesse tout en insistant sur certains points importants.^{8, 21, 83, 84}

Au niveau des boissons : 8, 21, 83, 84, 152-154

- Réduction drastique de la prise d'alcool (alcools forts). La consommation de vin avec modération est autorisée
- Éviction de la bière (avec ou sans alcool)
- Éviction des boissons riches en fructoses (sodas...)
- La consommation régulière d'eau pour éviter la déshydratation et assurer une bonne diurèse chez le patient goutteux sera à encourager. En effet, plus la diurèse du patient sera importante et meilleure sera l'élimination de l'acide urique par les reins, un apport hydrique sera donc vivement recommandé, à raison de deux litres d'eau par jour plate ou gazeuse. De plus, l'alcalinisation des urines est recommandée pour favoriser la transformation de l'acide urique en ions urates qui sont plus solubles. La consommation d'eaux bicarbonatées peut donc être conseillée par le pharmacien d'officine. Des eaux comme les eaux de **VICHY** ou **SAINT-YORRE** seront à favoriser. Attention cependant avec les patients présentant une hypertension artérielle, ou une insuffisance cardiaque pour lesquels ces eaux sont à utiliser avec précaution.

Au niveau de l'alimentation : 8, 83, 84, 152-154

- Un régime pauvre en purines est à préciser avec une limitation de l'apport en viandes, abats, charcuterie, poissons gras, crustacés, mais aussi chocolat, asperges, choux, oseille, épinards, rhubarbes, champignons.
- Un régime riche en laitage à faible teneur en graisse avec action hypo-uricémiant sera à privilégier.
- Le café, la vitamine C et les cerises pourront être également conseillés par le pharmacien car ils possèdent eux aussi des actions hypo-uricémiants.

Le tableau 9 ci-après reprend en détail les habitudes alimentaires que le patient goutteux devra prendre et que le pharmacien d'officine pourra vivement lui conseiller de favoriser. Un régime alimentaire bien suivi peut ainsi permettre une réduction de l'uricémie de 10 à 15 mg/L. Même si cet effet peut paraître modeste, il est dans l'intérêt du patient de bien assimiler ces conseils, surtout quand on sait que la plupart des patients goutteux ont des comorbidités associées à cette pathologie. La modification de ces habitudes alimentaires permettra également au patient de limiter les complications cardiovasculaires associées à la goutte et leurs comorbidités notamment s'ils souffrent de syndrome métabolique. Il sera néanmoins important de rappeler au patient que la prise d'un traitement de fond en parallèle de ces MHD est nécessaire. ^{8, 83, 84}

	ALIMENTS À ÉVITER à réserver pour des occasions exceptionnelles 1 fois par mois	ALIMENTS À LIMITER 1 à 2 fois par semaine	ALIMENTS À FAVORISER Consommation journalière
	Lait entier Laitage à 30% de matière grasse (MG) Desserts lactés de commerce Fromages à 30% de MG	Fromage à moins de 30% de MG 1 PORTION DE 30 G/JOUR	Laits écorémé, demi-écorémé laitages (yaourt, fromage blanc) de 0 à 20% de MG
	Veau, agneau, dindonneau, coquelet, viandes marinées, séchées Tous les abats Tous les gibiers Charcuteries en tout genre	Boeuf, cheval, porc, poulet, dinde, canard, lapin	-
	Carpe, brochet, cabillaud, morue, églefin, maquereau, sardine, hareng, anguille, saumon, anchois Oeufs de poissons Soupe de poissons Coquillages et crustacés	Lieu, oclin, bar, merlan, sole, mulot	-
	Viennoiserie et pâtisserie du commerce Germe de blé et son de blé	Pain	Farines, semoules, riz, Maizena, pâtes, Biscottes
	Potages et soupes en sachets Fruits oléagineux, secs, amygdés Frites, chips, pommes de terre noisette, dauphine	Asperge, champignon, épinard, légumes secs (lentilles, pois cassés), fruits riches en fructoses (raisin, pomme, poire)	Tous les fruits et légumes surtout ceux riches en vitamines C comme les agrumes, le poivron, pomme de terre
	Crème fraîche Graisse oites	-	Beurre frais margarine Toutes les huiles végétales Spécialité laitière allégée
	Sodas contenant du fructose (type cola) Alcools forts Bière Bière sans alcool	Jus de fruit riches en fructose (jus de pomme, jus de raisin) Thé Vin et champagne	Au moins 2 litres d'eau par jour (plate, gazeuse, café, infusion)
Autres	Sauces du commerce Bouillons de viandes	Sucre et produits sucrés (chocolat, miel) Levure de bière et du boulanger	Herbes Épices Aromates

Tableau 9 : Conseils alimentaires dans la goutte. ^{72, 152-154}

III.2.2.3. Corrections des comorbidités et facteurs de risque associés

Le pharmacien d'officine aura également un rôle à jouer pour sensibiliser et accompagner le patient goutteux dans sa prise en charge globale en travaillant avec le patient sur l'intérêt de dépister et de corriger les facteurs de risque et maladies associées à la goutte (tabac, hypertension artérielle, dyslipidémie, obésité, alcool, etc.). Ces corrections occupent une place importante dans le traitement au long cours de la maladie.⁸

III.2.2.3.1. Surcharge pondérale

Une perte de poids sera à encourager en cas de surcharge pondérale. En effet, l'association entre obésité et goutte a fait l'objet de nombreuses recherches scientifiques. Il a été ainsi montré une corrélation entre l'augmentation du poids et le risque de survenue de crise de goutte via une élévation de l'uricémie. Le pharmacien s'assurera auprès du patient que cette perte de poids soit progressive en conservant une alimentation équilibrée. Attention cependant, un régime trop sévère ou hyperprotéiné peut être à l'origine d'une cétose, pouvant majorer l'hyperuricémie et provoquer la survenue de crise de goutte.

Il sera conseillé au patient de pratiquer **une activité physique régulière**, comme la marche rapide (1/2 heure par jour), la natation, le vélo, tout en évitant les sports traumatisants pour les articulations comme le tennis ou le football par exemple qui peuvent être à l'origine d'un accès aigu.^{21, 36}

III.2.2.3.2. Dyslipidémie

Une dyslipidémie est souvent fréquente chez les sujets goutteux. Ainsi, 50 à 75% des patients goutteux présentent une hypertriglycémie. Là encore, l'encouragement par le pharmacien d'une instauration de règles hygiéno-diététiques visant à faire perdre du poids permettent dans la plupart des cas une amélioration du bilan lipidique et de l'uricémie du patient. Le pharmacien pourra notamment conseiller la consommation d'acides gras insaturés contenus dans les huiles végétales (olive, noix ou colza), ainsi que celle de matière grasse allégée comme les yaourts allégés ou le lait demi-écrémé (cf tableau 10).^{5, 152-154}

III.2.2.3.3. Tabac & alcool

Toutes les initiatives d'arrêt du tabac par un patient goutteux poly pathologique ou non sera à encourager par le pharmacien, qui pourra l'accompagner dans cette démarche. De même, la consommation d'alcool sera à éviter en particulier des alcools forts et de la bière. La consommation de vin ou de champagne n'est pas proscrite, mais cette dernière devra se faire avec modération.^{21, 72, 152-154}

Ces conseils sont utiles pour le patient goutteux. Cependant, comme nous venons de le voir, ces conseils sont nombreux et demandent du temps pour être expliqués mais également pour que le patient puisse les comprendre et les retenir. Temps qui peut par moment manquer au comptoir lors de pic d'affluence notamment, avec un risque de transmission incomplète des informations au patient. Pour éviter cette situation, la proposition de réalisation d'un entretien pharmaceutique auprès du patient goutteux peut s'avérer utile et pertinente.

III.2.3. Accompagnement dans la goutte : l'entretien pharmaceutique

III.2.3.1. Objectif de l'entretien pharmaceutique

Les entretiens pharmaceutiques ont été initiés dans le cadre des nouvelles missions et rémunérations du pharmacien d'officine figurant dans la convention nationale des pharmaciens de 2012, faisant de ces derniers des acteurs incontournables dans l'éducation thérapeutique des patients chroniques. L'objectif de ces entretiens pharmaceutiques est de garantir une bonne adhésion des traitements et limiter le risque de iatrogénie médicamenteuse. ^{148-150, 155}

Ces entretiens entrent donc dans ces actions d'accompagnement du patient chronique et constituent l'un des principaux moyens permettant au pharmacien d'assurer la prise en charge personnalisée et optimale du patient. Ainsi, au cours de ces entretiens avec le patient, le pharmacien d'officine doit notamment permettre : ¹⁵⁰

- De renforcer les rôles de conseil, d'éducation et de prévention auprès du patient
- De valoriser l'expertise du pharmacien sur le médicament
- D'évaluer les connaissances du patient sur son/ses traitements
- De rechercher l'adhésion thérapeutique du patient et l'aider à s'approprier son/ses traitements
- D'évaluer, à terme, l'appropriation par le patient de son/ses traitements

III.2.3.2. Généralités et pathologies actuellement concernées

Un entretien pharmaceutique a lieu suite à une prise de rendez-vous effectuée entre le pharmacien d'officine et le patient, et ne peut être pratiqué qu'avec l'accord signé de ce dernier. Le patient est libre de choisir le pharmacien avec qui il souhaite participer à ce programme et il peut également désigner un autre pharmacien ou arrêter le programme à tout moment.

L'Assurance Maladie met à disposition des outils nécessaires à l'élaboration de ces entretiens, comme le guide d'accompagnement du patient qui constitue un référentiel à l'usage du pharmacien, ainsi qu'une fiche de suivi de l'entretien, qui constitue un support d'échange avec les patients (le pharmacien doit tenir cette fiche à disposition des autorités de contrôle).

Les premiers entretiens pharmaceutiques ont été mis en place en juin 2013 pour les patients sous anti-vitamine K (AVK). Ils ont été élargis le 29 juin 2016 à l'ensemble des

patients asthmatiques majeurs sous corticoïdes inhalés ainsi qu'aux patients majeurs sous anticoagulants oraux directs (AOD). Seuls les patients avec une prise de traitement d'une durée de 6 mois sont pris en charge par les organismes payeurs qui rémunèrent le pharmacien pour deux entretiens par an à hauteur de 40€ par patient.

Lors de l'initiation d'un AOD, ou de corticoïdes inhalés, le patient peut réaliser, s'il le souhaite, trois entretiens pharmaceutiques dans l'année si le premier est proposé dans les trois semaines qui suivent la première délivrance. Enfin, la durée de l'entretien pharmaceutique et leurs nombres sont fonction du degré de compréhension du patient.
148-150, 155

L'entretien pharmaceutique pourrait potentiellement être étendu à d'autres pathologies chroniques. Plusieurs essais ont été réalisés en France, avec pour exemple entre 2015 et 2016, la réalisation d'entretiens pharmaceutiques tests à destination des patients diabétiques de type 2, sur l'initiative de l'Union Régionale des Professionnels de Santé (URPS) des pharmaciens des Pays de la Loire.^{156, 157}

Ou encore dans l'HTA, la Société Française d'Hypertension Artérielle (SFHTA) souhaite aussi que les pharmaciens d'officine puissent assurer des entretiens pharmaceutiques. Dans cette optique, elle a constitué avec des pharmaciens d'officine un groupe de travail qui a élaboré en 2016 des recommandations pour conduire ces entretiens.^{158, 159}

III.2.3.3. Les engagements du pharmacien

Dans le cadre de la mise en place et du bon déroulement des entretiens pharmaceutiques, le pharmacien d'officine s'engage à assurer la confidentialité de l'entretien. Il doit pour se faire prévoir dans son officine un espace de confidentialité où il peut recevoir isolément les patients : cela peut être un bureau, une salle d'orthopédie adaptée aux entretiens ou encore une pièce spécialement prévue à cet effet.¹⁵⁰

Le personnel autorisé à mener un entretien pharmaceutique est composé du pharmacien titulaire et du ou des pharmaciens adjoints de l'officine. Le pharmacien titulaire et ses adjoints devront avoir reçu une formation ou avoir mis à niveau leurs connaissances sur les thèmes abordés ainsi que sur les techniques de réalisation de l'entretien pharmaceutique. Les autres catégories du personnel de l'officine ne seront pas concernées par la réalisation de ces entretiens mais devront tout de même y être sensibilisés, notamment les préparateurs en pharmacie, afin de pouvoir être à même d'orienter les patients éligibles vers un suivi par le pharmacien.¹⁵⁷

Le pharmacien s'engage également à respecter les principes suivants :¹⁵⁰

- Droits, devoirs et interdictions : le pharmacien doit notamment obtenir le consentement éclairé de l'assuré sur son intégration dans le dispositif d'accompagnement et s'interdire d'établir un diagnostic.
- Publicité et communication : le pharmacien doit s'abstenir d'utiliser tout support publicitaire qui ferait référence à la rémunération qu'il perçoit de l'Assurance Maladie pour assurer la mise en œuvre de l'accompagnement.
- Continuité de service de l'officine : le pharmacien doit veiller à garantir l'exercice personnel de sa profession. L'organisation de son officine doit ainsi lui permettre

à la fois d'accomplir ses actes professionnels ou d'en surveiller attentivement l'exécution et d'assurer l'accompagnement des patients.

III.2.3.4. Intérêt de l'entretien pharmaceutique dans la goutte

La goutte reste, comme nous l'avons vu dans cette thèse, encore trop perçue comme une simple maladie inflammatoire se traduisant par des crises aiguës. Et pourtant, il s'agit bien d'une pathologie chronique pouvant conduire à des complications sérieuses mettant en jeu à terme le pronostic fonctionnel et/ou vital du patient. La prise en charge thérapeutique associe traitement de crise, traitement de fond, mis en place de MHD et surveillance de l'uricémie avec comme objectif thérapeutique l'atteinte et le maintien d'une uricémie < 60 mg/L. ^{69, 96}

L'analyse de la littérature nous a montré que le niveau d'observance chez les patients goutteux ne dépassait pas 36,8%, résultat très insuffisant. Les raisons de ce constat sont multiples, mêlant facteurs propres aux patients, à ses connaissances et sa perception de la maladie et de ses traitements, à la présence de pathologies associées, ou encore aux facteurs liés à son environnement externe. ^{69, 96, 115}

Le traitement de fond bien plus que le traitement de crise est indispensable pour éradiquer les crises de goutte et éviter les atteintes multisystémiques de la maladie. Cependant, ces traitements nécessitent des précautions que ce soit pour éviter les risques de surdosages potentiellement fatales pour les traitements de crises à base de colchicine notamment, et l'intérêt d'une prise journalière du traitement hypo-uricémiant associée à un suivi régulier de l'uricémie afin d'apprécier l'efficacité du traitement de fond dans l'atteinte de l'objectif thérapeutique. ^{8, 21, 74, 83, 84}

La délivrance et l'explication au patient goutteux de l'ensemble des informations relatives à sa pathologie et à sa thérapeutique sont des éléments capitaux pour son appropriation et pour l'atteinte des objectifs thérapeutiques. En effet, un patient bien informé et bien encadré est un patient plus attentif et plus actif au regard des conseils de surveillance de son traitement et donc *in fine* sera un patient plus observant. L'entretien pharmaceutique réalisé par le pharmacien d'officine peut représenter une réponse à ce besoin d'information et d'accompagnement éducatif personnalisé du patient goutteux afin d'améliorer son adhésion thérapeutique.

Le pharmacien d'officine a su montrer son utilité et son efficacité en terme d'éducation, comme le montre l'étude de GIRAUD *et al*, menée en 2010 qui a montré que l'éducation par le pharmacien du patient asthmatique permettait de passer de 24% à 79% le nombre de patients ayant une technique optimale d'inhalation dans l'utilisation de corticoïdes inhalés. Autre exemple, dans l'HTA, les pharmaciens prennent en charge plus de neuf ordonnances de médicaments antihypertenseurs par jour en France. Ainsi, une méta-analyse publiée en 2014 a montré que l'intervention éducative du pharmacien ou en coopération avec d'autres professionnels de santé améliore la prise en charge de l'HTA chez ces patients. Certes, ces études possèdent des biais, mais elles soulignent la place qu'occupe le pharmacien dans l'éducation des patients atteints de maladies chroniques. Cette action d'accompagnement éducative proposée aux patients goutteux,

avec la réalisation d'entretien pharmaceutique, apparaît donc comme la meilleure pour répondre au mieux aux besoins du patient goutteux.^{158 - 160}

À ce jour, aucun entretien pharmaceutique n'a été réalisé dans la goutte de manière officielle en officine, ces derniers étant réservés aux patients asthmatiques ou sous anticoagulants, faisant l'objet de rémunération pour le pharmacien. Cette pathologie n'a en effet pas encore suscité suffisamment l'attention des autorités compétentes pour engager des mesures législatives visant à étendre cette pratique des entretiens auprès des patients goutteux.

Dans l'optique d'une possible réalisation d'un entretien pharmaceutique dans la goutte, une aide à la réalisation de ces actions d'accompagnement est proposée ci-après dans cette thèse. Y ont été pensées les modalités de mise en place de ces entretiens auprès de la population goutteuse, mais aussi un contenu reprenant les principaux axes à aborder avec le patient sur sa perception de sa maladie de ses traitements, des répercussions possibles sur son quotidien, ou encore des connaissances qu'il est important d'aborder avec lui, le tout dans un contexte d'échange constructif avec et pour le patient.

III.2.3.5. Mise en place d'un entretien pharmaceutique dans la goutte

III.2.3.5.1. Quels patients ?

Ce programme d'accompagnement serait réservé aux patients adultes goutteux pour lesquels un traitement de fond a été prescrit. La proposition de cet entretien peut être faite soit par un pharmacien titulaire ou adjoint soit sur initiative du patient.^{157, 159}

III.2.3.5.2. Quelles modalités ?

Avec son accord, le patient est orienté vers le(s) pharmacien(s) responsable(s) de la mise en place des entretiens pharmaceutiques de l'officine. Le pharmacien veillera à préciser au patient qu'aucun frais ne lui sera demandé et l'informer également du déroulement de l'entretien. Il remplira une fiche patient et il pourra lui remettre le cas échéant, des documents d'information sur la pathologie goutteuse si le pharmacien en a à disposition.^{157, 159}

III.2.3.5.3. Quelle préparation ?

Le pharmacien d'officine se doit de préparer l'entretien pharmaceutique avant d'accueillir le patient. Au moment de lui proposer, il vérifiera en amont l'existence d'un dossier pharmaceutique pour le patient et en prendra connaissance. Si le patient n'en possède pas, le pharmacien lui proposera alors la création.^{157, 159}

III.2.3.5.4. Quel déroulement ?

Le pharmacien explique au patient les différentes notions qui vont être abordées. L'entretien pharmaceutique débute par quelques questions pour évaluer les connaissances du patient sur la goutte et ses traitements, afin de cerner ses besoins. Ceci permet de définir avec lui les compétences à acquérir pendant l'entretien et les suivants.

^{157, 159}

III.2.3.6. Contenu et suivi d'un entretien pharmaceutique dans la goutte

III.2.3.6.1. L'entretien pharmaceutique dans la goutte

Cet entretien pharmaceutique dans la goutte a pour objectif de contribuer au bilan éducatif du patient. L'entretien est mené à l'aide de questions ouvertes pour permettre au patient d'exprimer ses connaissances, croyances et représentations de la goutte, de l'hyperuricémie et des différents traitements. Un questionnaire contenant un ensemble de questions types pourrait être fourni avec également un guide d'accompagnement pour le patient mais également pour le pharmacien afin de rendre l'entretien le plus efficient possible. ^{141, 142, 147, 150}

En effet, le pharmacien et le patient doivent collaborer pour que le patient puisse déterminer ses objectifs d'apprentissage. Cette démarche a pour but de redonner au patient la perception de contrôle et d'autodétermination. Chaque entretien pharmaceutique sera à individualiser selon le patient. Cependant il peut être préférable pour les deux parties d'aborder les axes proposés ci-après dans cette thèse. Le temps alloué à chacun des points est à adapter en fonction du patient.

a) La goutte du patient – ce que le patient a

Ici il sera important de : ^{69, 96, 99, 159}

- Discuter avec le patient de la goutte, et des autres pathologies associées éventuelles (HTA, diabète, cholestérol, etc.) et de leurs prises en charge médicamenteuse.
- Échanger avec le patient sur les conséquences que peut avoir la pathologie si elle n'est pas traitée : l'élévation constante de l'acide urique dans le sang dite hyperuricémie va entraîner toujours plus de crise de goutte chez ce patient qui à terme va aboutir à une destruction des articulations du patient. Les périodes espacées asymptomatiques entre chaque crise sans traitement ne veulent pas dire qu'il n'y a pas d'hyperuricémie ni de pathologie, bien au contraire. Cet acide urique va continuer à se déposer sous forme de cristaux dans les articulations à l'origine de nouvelles crises mais aussi va venir se déposer dans les reins ce qui peut conduire à la création de lithiase urique, sorte de calculs rénaux très douloureux, voire concourir à l'apparition d'une insuffisance rénale chronique chez le patient dont les conséquences peuvent être bien plus sévères. Enfin, l'hyperuricémie est aussi un marqueur indépendant d'élévation de la pression artérielle, et de nombreuses études ont mis en évidence un risque de mortalité cardiovasculaire plus élevé chez les patients goutteux. La prise d'un traitement de fond dit hypo-uricémiant à base d'allopurinol ou de febuxostat réduit de façon efficace l'uricémie, permettant à terme d'éviter la survenue de nouvelles crises mais également de diminuer les risques de complications.
- Préciser la définition de l'hyperuricémie : taux d'acide urique dans le sang supérieur à 60 mg/L persistant dans le temps et mesuré à l'issue d'un bilan sanguin sur ordonnance du médecin traitant.

b) Les représentations et croyances du patient – ce que le patient croit savoir

Cet axe permettra de : 69, 96, 99, 107, 159

- Discuter de la représentation que le patient a de sa maladie : de l'annonce, des changements intervenus depuis le diagnostic s'il y en a et de la place de la maladie dans le quotidien du patient.
- Parler du vécu des traitements prescrits : traitement de crise et traitement de fond en analysant la perception qu'a le patient de leurs efficacités et de leurs tolérances.

c) Les savoirs et connaissances du patient – ce que le patient sait

Ici le pharmacien pourra : 69, 96, 99, 107, 159

- Discuter de ce que le patient sait sur la goutte et des sources d'information qu'il utilise (média, internet, médecin ou autre) s'il en utilise.
- Discuter de la connaissance d'un objectif thérapeutique d'uricémie < 60 mg/L, de l'intérêt qu'aura le patient à l'atteindre et des bilans sanguins réguliers qu'il doit effectuer (2 par an)
- Mais aussi évaluer la connaissance de ses médicaments : le patient connaît-il son traitement ? Sait-il différencier le traitement de crise du traitement de fond ? Connaît-il le nom des principes actifs ? A quoi servent-ils ? Comprend-il l'ordonnance (schéma posologique, modalités de prise, prise ponctuelle, prise continue, durée) ? Sait-il gérer un oubli ? Éprouve-t-il des difficultés de gestion avec l'ensemble de ses traitements s'il a des pathologies associées ? A-t-il des difficultés de gestion avec les médicaments génériques ?
- Discuter des effets indésirables ressentis, susceptibles de modifier l'image que le patient a des traitements.
- Lister les autres médicaments prescrits pour les pathologies associées éventuelles ou pris en automédication par le patient, qui peuvent éventuellement interférer avec le traitement hypo-uricémiant (interactions médicamenteuses) ou avec l'uricémie du patient.
- Évoquer les traitements non médicamenteux qui contribuent à faire diminuer l'uricémie et promouvoir un régime alimentaire pauvre en purines, l'absence de consommation d'alcool fort, bières, sodas, de boire beaucoup d'eau, un poids optimal et la pratique d'une activité physique adaptée.

d) Vivre avec la goutte – comment le patient vit avec sa maladie

Dans cet axe, il sera question d' : 99, 108, 109, 159

- Évaluer le niveau d'adaptation du patient et le retentissement de la goutte sur sa qualité de vie (facteurs de stress, de vulnérabilité, de fragilité).
- Évaluer le niveau d'acceptation de la goutte (l'annonce de la maladie peut faire passer l'individu d'un statut de personne saine à celui de personne malade) et l'impact qu'a la maladie sur son mode de vie (professionnel, social, familial).

- Évaluer la motivation du patient à se soigner et son niveau d'observance sans jamais le juger.

e) Les projets et priorités d'apprentissage – ce qui motive le patient

Enfin, le pharmacien pourra repérer les antagonismes éventuels entre la maladie et ses complications éventuelles, son traitement et les projets de vie du patient à court, moyen ou long terme. La connaissance de ces projets est importante pour l'aider à renforcer sa motivation à apprendre et atteindre ses objectifs et notamment celui d'atteindre et conserver une uricémie < 60mg/L. ^{69, 96, 99, 159}

III.2.3.6.2. Le suivi de l'entretien pharmaceutique

À la suite de l'entretien, le pharmacien d'officine analysera les informations recueillies et rédigera une synthèse dont les points clés concernent l'optimisation de l'observance et les mesures régulières de l'uricémie associée pour atteindre l'objectif thérapeutique de 60mg/L. Cette synthèse résume les aptitudes du patient, les adaptations intervenues dans sa vie quotidienne, les difficultés à surmonter ou les problèmes à résoudre. Complémentaire du suivi médical, cette synthèse pourra être transmise au médecin traitant avec l'accord du patient.

Le pharmacien notera également ses éventuelles interrogations et les principales actions complémentaires sur lesquelles devrait porter un second entretien, par exemple en cas de modification du traitement hypo-uricémiant. ^{141, 142, 147, 150}

III.2.3.6.3. L'évaluation de l'entretien pharmaceutique

Chaque entretien pourra se conclure par une évaluation des acquis du patient. L'évaluation individuelle pourra porter entre autre sur l'amélioration de l'observance du traitement de fond, de l'intérêt de la prise du traitement de crise sur une courte durée ainsi que sur l'intérêt de mesurer l'uricémie. ^{141, 142, 147, 150}

L'impact de la mise en place des entretiens pharmaceutiques dans la goutte devra dans l'idéal être évalué sur des objectifs de santé publique.

III.2.4. Accompagnement dans la goutte : le suivi de l'observance

Le suivi de l'observance est une nouveauté qui a été introduite récemment avec l'avenant 8 de la convention nationale pharmaceutique pour les accompagnements s'inscrivant dans la durée, au-delà de l'année d'adhésion au dispositif.

Ce texte conventionnel permet désormais aux pharmaciens d'officine impliqués dans l'accompagnement pharmaceutique des patients chroniques et souhaitant inscrire cette démarche dans la durée, de les adapter sur le long terme en fonction du profil du patient.

La mise en place de ce suivi résultera de l'appréciation du pharmacien face au degré d'observance du patient goutteux et de la bonne compréhension de sa maladie, qui pourra ainsi conduire le pharmacien à lui proposer un bilan plus adapté à sa situation de patient « plus en maîtrise de son traitement ». Ce suivi pourra permettre de mieux

orienter l'accompagnement et favoriser le maintien des patients goutteux dans ce dispositif d'accompagnement.

Ces entretiens de suivi prennent la forme d'un échange entre le pharmacien et le patient sur la base d'un questionnaire comportant 6 questions. Les réponses formulées sont, soit « oui », soit « non ». ¹⁵⁰

Ces questions issues du questionnaire de GIRERD *et al*, sont renseignées ci-dessous (tableau 10) :

	OUI	NON
<i>Ce matin avez-vous oublié de prendre votre traitement ?</i>		
<i>Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?</i>		
<i>Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?</i>		
<i>Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?</i>		
<i>Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?</i>		
<i>Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?</i>		

Tableau 10 : Questionnaire d'évaluation de l'observance d'un traitement médicamenteux. ¹⁶¹

La situation du patient à l'égard de son traitement est classée ainsi : ¹⁶¹

- Lorsque aucune réponse « OUI » n'est notée, il n'y a pas de problème d'observance ;
- Lorsque 1 à 2 réponses « OUI » sont notées, il existe un minime problème d'observance (prise du médicament avec retard, 1 ou 2 oublis du traitement depuis la dernière consultation) ;
- Lorsque 3 réponses « OUI » ou plus sont notées, il existe une mauvaise observance avec plus de 3 oublis du traitement depuis la dernière consultation

Un score égal à 6 réponses « NON » confirmera au pharmacien le bienfondé de la mise en place du suivi de l'observance. Les scores entre 4 et 5 réponses « NON » et inférieur à 3, devront l'interpeller sur la pertinence du choix qui consisterait à alléger la fréquence des entretiens. De tels résultats devront également aider le patient à prendre conscience de la justification à maintenir la fréquence des entretiens pharmaceutiques. ¹⁵⁰

Cependant, ce questionnaire très général issu d'un document datant de 2001, n'est pas des plus adaptés pour un patient goutteux. En effet un patient souffrant de goutte est très souvent atteint de comorbidités associées, entraînant par conséquent une prise de médicaments multiples pour traiter toutes ses pathologies. Cet état de polymédication risque d'entraîner très souvent une réponse négative à la question numéro 6 « Pensez-

vous que vous avez trop de comprimés à prendre ? » faisant ainsi basculer le patient dans une catégorie de patients faiblement observant alors que ces patients peuvent avoir reçu une éducation et des informations suffisantes au regard de leur thérapeutique.

Cibler un médicament en particulier dans l'ensemble des traitements que peut prendre un patient gouteux peut s'avérer difficile à appréhender par le patient, mais permet ainsi au pharmacien de cibler la thématique de l'entretien de suivi. Aussi un questionnaire plus adapté au traitement de la goutte est proposé dans cette thèse ; toujours organisé sous forme de 6 questions, avec des questions formulées par « OUI » ou « NON » et un résultat de la situation du patient au regard de sa thérapeutique calqué sur le modèle initial.

Ces questions revisitées sont renseignées ci-dessous (tableau 11) :

	OUI	NON
<i>Ce matin avez-vous oublié de prendre votre traitement hypo-uricémiant qui correspond à votre traitement de fond ?</i>		
<i>Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?</i>		
<i>Pensez-vous que votre traitement hypo-uricémiant vous fait du bien ?</i>		
<i>Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement hypo-uricémiant parce que, certains jours, vous n'y avez pas pensé ?</i>		
<i>Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement hypo-uricémiant parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement n'a pas d'utilité ?</i>		
<i>Réalisez-vous régulièrement (tous les 6 mois) un bilan sanguin, pour mesurer votre taux d'acide urique dans le sang pour vérifier l'efficacité de votre traitement hypo-uricémiant ?</i>		

Tableau 11 : Questionnaire d'évaluation de l'observance d'un traitement hypo-uricémiant chez un patient gouteux

Ce questionnaire d'observance plus axé sur la prise du traitement de fond et la mesure de l'uricémie, sera plus adapté au patient gouteux, pour s'assurer de la bonne compréhension par ce dernier de l'intérêt de suivre ce traitement et d'en jauger l'efficacité via la réalisation du bilan sanguin. Cependant, cette proposition de questionnaire est à titre indicatif, le processus de validation scientifique d'un questionnaire d'observance étant complexe et beaucoup plus long à obtenir, ce dernier n'a donc aucune valeur scientifique en l'état.

En termes de modalité de suivi et d'instauration, pour toute initiative de réalisation d'entretien pharmaceutique dans la goutte en officine, lors de la première année d'accompagnement, le pharmacien pourra réaliser au moins deux entretiens, voire trois en fonction des besoins du patient. Les années suivantes pour s'inscrire dans une action de continuité et de durée, et s'il juge le patient apte à les suivre, il pourra réaliser un entretien pharmaceutique et deux suivis de l'observance. Ce modèle et cette fréquence

des entretiens s'inspire des modalités de mise en place des suivis d'observance contenue dans l'avenant 8 de la convention nationale pharmaceutique de 2012.¹⁵⁰

III.2.5. Points clés à aborder dans l'éducation d'un patient goutteux

Que ce soit dans des actions d'accompagnement au comptoir, avec les conseils associés à la délivrance d'ordonnance, ou lors d'initiative d'entretien pharmaceutique ou encore sur du plus long terme avec un suivi d'observance dans cette pathologie, il est important pour le pharmacien d'officine d'aborder avec le patient 4 points majeurs :^{69,96}

- La goutte est une maladie chronique invalidante qui ne touche pas uniquement les articulations mais aussi le cœur et le rein
- Un traitement de fond pris à vie et bien conduit entraîne la guérison de la maladie
- La survenue de crise lors de la mise en route du traitement de fond est une preuve d'efficacité du traitement. Elle doit être associée à un traitement symptomatique de crise à base de colchicine pendant 6 mois, s'il n'y a aucune contre-indication pour le patient.
- La surveillance du traitement repose sur une prise de sang deux fois par an pour doser de l'acide urique.

Si ces quatre messages sont délivrés ce sera déjà une avancée.

IV. Limites

IV.1. La goutte et la population goutteuse

L'ensemble de ces actions proposées peuvent se heurter à plusieurs difficultés pour une mise en place à court, moyen, voire au long terme. En effet, la goutte, comme cela a été abordé à plusieurs reprises dans cette thèse, souffre de nombreuses idées reçues : perçue comme une maladie vieille, démodée, rare et vaincue depuis des années, caractérisée essentiellement par des accès aigus, contrepartie d'une vie d'excès alimentaires en tout genre. Cette mauvaise image touche autant le grand public que la communauté médicale et universitaire. Il en résulte que cinquante ans après l'arrivée sur le marché français de l'allopurinol, la prise en charge de la goutte est encore loin d'être optimale.⁹⁶

Si nous nous connectons sur le site ameli.fr, la goutte, qui est une maladie chronique, ne figure pas dans la liste des affections longue durée exonérantes, signe d'une pathologie considérée comme non prioritaire pour les organismes de prise en charge. Sa forme tophacée sévère pourrait potentiellement rentrer dans les affections dites « hors liste » : cette section concerne les patients atteints d'une forme grave d'une maladie, ou d'une forme évolutive ou invalidante d'une maladie grave, ne figurant pas sur la liste des affections longue durée exonérantes. Ces maladies doivent comporter un traitement prolongé d'une durée prévisible supérieure à six mois et une thérapeutique particulièrement coûteuse. Mais cela ne concernerait que les patients atteints d'une

goutte sévère fortement invalidante non équilibrée voir non traitée depuis plusieurs années ou réfractaires aux traitements hypo-uricémiants, laissant de côté toutes les autres formes de goutte.¹⁶²

Par ailleurs, avec une prévalence estimée de 0,9% en France soit 600 000 patients, la goutte peut sembler moins prioritaire en terme de prise en charge que les 3,5 millions de diabétiques français ou les quelques 18 millions de patients hypertendus.^{9, 158, 163}

Pourtant, à l'inverse, d'autres pathologies rhumatologiques, comme par exemple la polyarthrite rhumatoïde qui touche 200 000 français, font l'objet d'une prise en charge beaucoup plus suivie et encadrée par l'Assurance Maladie. Ceci peut s'expliquer par le coût élevé des traitements de ces pathologies (dépassant les milliers d'euros pour certains), mais aussi par l'existence d'association de patients actives et dynamiques dans la PR avec l'exemple de l'Association Nationale de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde (ANDAR).

De telles associations de malades n'existent pas en France pour la goutte, ce qui souligne la mauvaise perception et le manque d'intérêt portés à cette pathologie dans notre pays, pouvant ralentir voire stopper les initiatives d'actions d'accompagnements des patients gouteux en officine sur un plan local, régional ou national.¹⁶⁴

IV.2. Formations pharmaceutiques

Le développement de ces démarches d'accompagnement auprès du patient gouteux s'inscrivent en partie dans le cadre des nouvelles missions du pharmacien d'officine, et ne peuvent se faire sans une formation appropriée sur la pathologie et sa thérapeutique, mais également sans l'acquisition de compétences nécessaires pour réaliser ces actions d'éducation thérapeutique (relation avec le patient, pédagogie, relation avec les autres acteurs de santé). En effet le niveau de connaissance et l'accès à l'information jouent un rôle important dans l'implication des pharmaciens d'officine dans les programmes d'éducation thérapeutique et d'accompagnement des patients.¹⁶⁵

La loi HPST a introduit le Développement Professionnel Continu (DPC) qui est, une formation continue des professionnels de santé (médecins, pharmaciens, etc.) visant à améliorer constamment la qualité et la sécurité des soins en France. Le DPC est à ce jour piloté par l'Agence nationale du DPC émanant de l'article 114 de la loi de Modernisation de notre système de santé parue au JO le 27 janvier 2016.^{166, 167}

Les objectifs du DPC sont multiples :¹⁶⁶

- En premier lieu, il s'agit du perfectionnement et de la mise à jour des connaissances des professionnels de santé, en parallèle des innovations constantes dans le domaine de la santé
- Prendre en compte dans ces actions de perfectionnement, les priorités de santé publique en insistant sur les pathologies chroniques qui influent fortement sur la qualité de vie des patients, ainsi que sur les dépenses de santé.

Or, la goutte ne fait actuellement pas partie des priorités de santé publique et aucun programme de DPC sur cette pathologie n'existe à ce jour. De manière générale, la goutte pâtie d'une mauvaise presse auprès du corps médical et universitaire, ce qui en fait une pathologie actuellement peu enseignée dans les cursus d'études de santé.⁹⁷

Néanmoins, une formation approfondie de la maladie s'impose pour les professionnels de santé compte-tenu de sa mauvaise prise en charge en France. Pour les médecins, plusieurs initiatives privées de laboratoires pharmaceutiques sont mises en place pour les former sur la pathologie dans le cadre d'actions de communication environnementale ciblées.^{123, 125, 168}

Le pharmacien d'officine ne bénéficie pas pour le moment de ces programmes de formation. Il reste donc les abstracts et les articles de presse spécialisée. Cette thèse d'exercice se propose d'être un élément de formation supplémentaire à disposition des pharmaciens qui s'intéresseraient à cette problématique.

En ce qui concernent les compétences à acquérir pour pouvoir mener des actions d'ETP à l'officine, les réformes portant sur les études de pharmacie ont permis d'intégrer au cursus officinal une formation pour devenir promoteur d'ETP à l'officine, organisée sur 40 heures d'enseignement.¹⁶⁹

Il existe en plus des Diplômes Universitaire (DU) permettant aux pharmaciens d'officine antérieurs à ces réformes de se former à l'ETP. Par exemple, le DU « management, qualité, éducation thérapeutique, entretiens pharmaceutiques : de la gestion de l'officine à la prise en charge de la maladie chronique » proposé au sein de l'Université de Bordeaux. De plus, certains organismes de DPC enregistrés auprès de l'Agence nationale du DPC se sont aussi spécialisés dans l'ETP, comme l'IPCEM ou EDUSANTE.

IV.3. Rémunération du Pharmacien d'officine

L'accompagnement des patients goutteux à l'officine n'est à ce jour pas proposé par l'Assurance Maladie. De ce fait, ces actions n'ouvrent droit à aucune rémunération pour les pharmaciens qui souhaitent initier cette démarche.

La rentabilité actuelle des programmes d'entretiens pharmaceutiques mis en place par l'Assurance Maladie n'est pas assurée et les retards de paiement des officines ayant réalisé le nombre entretiens annuels suffisants ouvrant droit à une rémunération s'accumulent. Ces actions d'accompagnement dans la goutte peuvent donc se heurter à des réticences de la part des officinaux, et ceci est d'autant plus vrai, au vu du contexte économique difficile que traverse le milieu officinal. Ce contexte économique est la conséquence d'une volonté de maîtrise des dépenses de santé, initiée depuis une dizaine d'années par le gouvernement, afin de réduire le déficit de la sécurité sociale. Les déremboursements successifs, la diminution du prix des médicaments remboursables et des génériques ainsi que la diminution de la marge du pharmacien sur chaque conditionnement, sont d'autant de mesures qui ont été prises pour réduire les coûts directs des médicaments.^{140, 170}

Pour tenter de palier à la perte financière des officinaux, l'avenant 5 de la Convention nationale pharmaceutique paru au JO le 02/12/2014, a défini un nouveau mode de rémunération pour le pharmacien avec l'introduction d'honoraires de dispensations regroupant un honoraire au conditionnement (facturé à l'Assurance Maladie lors de la délivrance de chaque conditionnement de médicaments remboursables) et un honoraire pour les ordonnances dites complexes (facturé à l'Assurance Maladie pour toute dispensation donnant lieu à l'exécution d'une prescription avec au moins 5 lignes différentes de médicaments remboursables). Selon l'USPO et l'UNPF, ces honoraires ont eu peu d'impact positif sur la perte qu'ont engendré ces diminutions des coûts de santé liés aux médicaments.^{171, 172}

D'un point de vue financier, la conjoncture n'est pas favorable à des actions d'accompagnement auprès des patients gouteux. Cependant, nous assistons à une réorganisation de l'exercice officinal pharmaceutique en France, qui crée de nouvelles missions pour le pharmacien, mais aussi de nouveaux besoins que ce soit en termes d'aménagement de l'officine mais également en termes d'équipe officinale, capable de répondre aux nouveaux enjeux de l'activité de la pharmacie.¹⁷³

Pour compenser les pertes de chiffre d'affaire induites par les mesures destinées à réduire les dépenses de santé, et répondre à ces évolutions de la pratique, le pharmacien doit innover, et pouvoir conquérir et fidéliser ses patients. Ces actions d'accompagnements élargies, même si elles ne sont pas soumises à rémunération, peuvent s'inscrire dans des actions de service avec, par un exemple, au sein d'une officine, un pharmacien adjoint dédié aux entretiens pharmaceutiques. La pharmacie pourrait ainsi proposer aux patients chroniques de l'officine dont les patients gouteux (dont la fréquence de visite à l'officine pour la prise du traitement de fond est plutôt régulière) de bénéficier de ces entretiens pharmaceutiques. Ces initiatives s'inscriraient dans une action de soutien et de continuité auprès du patient, allant au-delà de la simple délivrance d'ordonnance, aboutissant à plus de proximité avec le patient mais également à davantage de complémentarité entre ce dernier, son pharmacien, et son médecin traitant créant ainsi une véritable alliance thérapeutique. Si ces tentatives sont concluantes, le patient n'en sera que plus satisfait, observant mais également que plus confiant vis à vis de son pharmacien.

IV.4. Pratique officinale

Les actions d'accompagnement du patient gouteux proposées dans cette thèse doivent également pouvoir concorder avec la pratique officinale. Chaque officine est différente, que ce soit en termes de surface officinale, de personnel, de volonté de développement, etc. Ce qui entraîne des pratiques officinales différentes. Ainsi, les conseils aux comptoirs proposés dans cette thèse afin d'accompagner et de pouvoir répondre aux mieux aux interrogations des patients gouteux lors de la délivrance de leurs ordonnances peuvent déjà s'inscrire dans les missions actuelles du pharmacien. En revanche, la réalisation

d'entretiens pharmaceutiques et de suivi d'observance quels qu'ils soient peuvent être en contradiction avec la pratique de l'officine et ce pour plusieurs raisons.

IV.4.1. Le manque de place

Le prérequis initial pour réaliser ces entretiens pharmaceutiques est la mise en place d'un espace dédié assurant une totale confidentialité pour le patient lors de ces échanges. Certaines officines de par leur capacité d'accueil ne peuvent pas offrir cet espace, et ne seront donc pas en mesure de réaliser des entretiens pharmaceutiques.¹⁵⁰

IV.4.2. Le manque de temps

La réalisation d'entretien pharmaceutique nécessite une formation sur la pathologie et les traitements associés, mais également une formation sur la pratique même de l'éducation thérapeutique du patient. Ces formations demandent de leur allouer un certain temps pour leurs réalisations, temps que certains officinaux ne peuvent pas dégager.

Une autre raison est aussi la durée des entretiens réalisés. En effet, la réalisation de ces derniers est très chronophage. La durée peut dépasser souvent les 20 minutes réservées à ce rendez-vous, permettant aux patients de se sentir en confiance après quelques minutes. Cette durée les rend plus ouverts au dialogue et permet de multiplier les questions posées aux pharmaciens. Certaines officines ne peuvent pas réserver ce temps à la réalisation de ces entretiens, du fait de la rentabilité non assurée ou encore par manque de personnel.¹⁷⁴

IV.4.3. Le manque de personnel

Les actions d'accompagnement doivent être réalisées par un pharmacien titulaire ou un pharmacien adjoint. Toutefois, le pharmacien a le devoir d'être présent dans son officine pendant son activité. Ainsi ne pas avoir de pharmacien adjoint ou associé entravera sa capacité à mettre en place des entretiens pharmaceutiques, n'ayant pas la possibilité de quitter son officine pour se former à l'exception d'une fermeture journalière, fermeture étant à l'origine d'une perte de chiffre d'affaire (CA) pour l'officine ; ou encore ne pouvant pas laisser le comptoir inoccupé le temps de la réalisation de l'entretien pharmaceutique.^{157, 175}

IV.4.4. Le manque de demande

Certaines pharmacies peuvent également ne pas avoir de patients désireux ou demandeurs de réaliser ces entretiens. Il conviendra néanmoins au pharmacien de leur proposer leur réalisation s'il en a la capacité au sein de son officine, et si bien sûr il en juge la nécessité pour son ou ses patients.¹⁶⁹

IV.4.5. Le manque d'information ou méconnaissance des missions

L'entretien pharmaceutique devant être proposé par le pharmacien officinal aux patients, certains pharmaciens peuvent également manquer d'information sur la réalisation de ces derniers, que ce soit pour les AVK, AOD et asthme ou sur la possibilité de les étendre à d'autres pathologies chroniques (non rémunérés). Cependant, l'absence d'information entourant ces activités peut traduire un manque d'implication du ou des pharmaciens dans ces nouvelles missions.^{176, 177}

Bien que cette liste ne soit pas exhaustive, un certains nombres de barrières dans la pratique officinale peuvent freiner la réalisation des entretiens pharmaceutiques et donc de suivi d'observance au sein des officines. Il existe tout de même des officines réunissant tous les critères pour les réaliser, pouvant donc être en mesure de proposer un accompagnement de qualité aux patients souffrant de maladies chroniques autre que celles proposées par l'Assurance Maladie comme les patients gouteux.

IV.5. Coopération entre professionnels de santé

Ces actions d'accompagnement restent centrées autour d'un acteur principal, le patient. De plus, ces exemples d'application des nouvelles missions du pharmacien au patient gouteux ne représentent en rien des substitutions aux consultations médicales mais au contraire représentent un acte de complémentarité mettant en jeu les compétences de chaque professionnel de santé. Ce qui implique une coopération entre tous les acteurs de parcours de soin autour du patient.¹⁷⁸

L'article 51 de la loi HPST stipule que les professionnels de santé « *peuvent s'engager, à leur initiative, dans une démarche de coopération ayant pour objet d'opérer entre eux des transferts d'activités ou d'actes de soins ou de réorganiser leurs modes d'intervention auprès du patient. Ils interviennent dans les limites de leurs connaissances et de leur expérience ainsi que dans le cadre des protocoles définis aux articles L. 4011-2 et L. 4011-3* ». Cette coopération est primordiale pour le pharmacien afin d'aller au-delà des conseils du comptoir et pouvoir proposer la réalisation d'entretiens pharmaceutiques auprès d'un patient souffrant de goutte dans le but d'améliorer son observance.^{141, 178}

Or le cadre législatif a orienté cette évolution vers une substitution de tâches pouvant générer des tensions entre les différents intervenants. Les entretiens pharmaceutiques faisant ainsi suite aux précédentes discordes liées au droit de substitution accordé au pharmacien qui avait fait beaucoup de bruit chez les médecins généralistes notamment. Plus récemment, le projet d'ouvrir le droit à la vaccination pour les pharmaciens a, là encore provoqué, des réactions et de vifs débats au sein de la communauté médicale et pharmaceutique dans notre pays. Ces tensions sont apparues car ces différentes tâches font l'objet de luttes en fonction de leur technicité, leur pénibilité, leur rémunération mais aussi leur prestige, témoignant d'une lutte historique de pouvoir et de notoriété entre les différents professionnels de santé. Ces tensions peuvent ainsi freiner l'élargissement des actions d'éducation thérapeutique au sein des officines.¹⁷⁹

Et pourtant, si elles sont bien réalisées, ce sont de véritables « équipes de santé » qui peuvent ainsi prendre forme, pouvant potentiellement changer positivement les habitudes du patient. En effet, ce travail de concert où le médecin établit les diagnostics et prescrit un traitement adapté au patient, et où le pharmacien consolide la thérapeutique par un suivi du malade, chacun apportant ainsi son savoir-faire, constitue une vraie révolution dans la prise en charge des patients atteints de pathologies chroniques, comme la goutte.¹⁸⁰

CONCLUSION

Bien qu'ancienne, la goutte est une maladie chronique toujours d'actualité. Bien trop souvent négligée, mise de côté ou mal prise en charge, la goutte est à l'origine de nombreuses complications pour les patients : arthropathie sévère, insuffisance rénale chronique, augmentation de la mortalité cardiovasculaire. La goutte est une pathologie dont la prise en charge doit être revue et réalisée avec attention.

La prise en charge et l'observance du traitement se révèlent cependant très médiocres en France. Trop de médecins ne s'intéressent qu'au traitement des crises de goutte ; celles-ci doivent être bien entendu traitées, symbolisant la face visible et extrêmement douloureuse de la maladie, mais il ne faut pas oublier pour autant la nécessité de lutter contre l'hyperuricémie par l'atteinte de l'objectif thérapeutique, seule mesure à même de traiter la goutte, sous réserve d'une prise quotidienne régulière du traitement hypo-uricémiant. Il est donc également important de mesurer régulièrement l'uricémie du patient avec comme cible un abaissement du taux d'acide urique sanguin en dessous des 60 mg/L, seuil en-dessous duquel la dissolution des cristaux d'acide urique sera obtenue, les crises écartées et la santé des patients restaurée.

La mauvaise observance du patient goutteux est aussi la conséquence d'un manque d'information et d'encadrement de ce dernier. En effet, aucun succès ne peut être obtenu sans une relation de qualité et sans une éducation thérapeutique adaptée au patient. Cette observance peut donc être améliorée par l'éducation afin que le malade puisse comprendre sa pathologie et suivre sa médication. Grâce à l'ETP, le patient pourra reconnaître les signes annonciateurs d'un accès aigu, différencier les traitements de crises et les traitements de fond, adapter son alimentation pour éviter des apports excessifs en purines, mesurer l'efficacité de sa thérapeutique via le bilan sanguin, ou encore intégrer l'intérêt qu'il aura à pratiquer une activité physique et perdre du poids. Toutes ces compétences acquises concourent à l'efficacité du traitement, et doivent être régulièrement évaluées par le patient et les soignants.

Ce processus demande du temps et ne peut se résumer à la seule responsabilité du médecin. Le pharmacien d'officine à également un rôle à jouer dans cette prise en charge. Dans la deuxième partie de cette thèse, nous avons vu la place que peut occuper le pharmacien dans la détection de l'inobservance mais aussi les différents et nombreux conseils et informations qu'il peut délivrer au patient goutteux lors de sa venue à l'officine. Ces conseils encouragent l'observance et renforcent les messages prodigués par le médecin lors de la consultation.

Ces deux professionnels de santé doivent collaborer pour aider les patients goutteux dans leur quotidien en vue d'améliorer leur condition et leur qualité de vie. C'est dans cette optique qu'en 2009, la loi HPST a attribué de nouvelles missions au pharmacien d'officine, soulignant ainsi sa place en tant que professionnel de santé dans le parcours

de soin. Le pharmacien peut ainsi participer aux actions d'éducation thérapeutique et d'accompagnement des patients atteints de maladies chroniques via la réalisation d'entretiens pharmaceutiques et de suivi d'observance, pour les aider à acquérir et maintenir des compétences qui leur permettront de mieux gérer leur vie et d'assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge. Ainsi, le patient est placé au cœur d'une prise en charge pluridisciplinaire, médecin, pharmacien et patient formant ainsi une alliance pour mener à bien le projet thérapeutique du patient atteint de goutte. Cette collaboration entre professionnels de santé peine cependant à se mettre en place, prenant part aux troubles déjà existants entre médecins et pharmaciens dans un contexte de substitution des tâches médicales, de problématiques de rémunération, occasionnant les luttes de pouvoir et de notoriété entre ces deux professions. Et pourtant, ces actions d'accompagnement réalisées par le pharmacien ne se substituent en aucune façon aux consultations médicales, mais sont, au contraire, complémentaires de ces dernières.

Néanmoins, il est important de définir un cadre pour la réalisation de ces programmes d'ETP afin d'en assurer la qualité. À ce jour, la goutte ne fait pas partie des priorités de santé publique et les actions d'accompagnement officinal ciblées pour ces patients n'ouvrent pas le droit à une rémunération de l'Assurance Maladie pour le pharmacien. Toutefois, ces démarches peuvent s'inscrire dans une politique de service et de fidélisation des patients à l'officine, et cette thèse propose une feuille de route pour mener à bien ces entretiens dans cette pathologie.

Ces nouvelles missions octroyées au pharmacien, associées à ses actions pharmaceutiques initiales de conseils liés à l'ordonnance, font de lui un acteur primordial dans la prise charge du patient goutteux ; lui permettant ainsi de participer activement à son adhésion thérapeutique pour, *in fine*, obtenir une amélioration de son état de santé. Cette place prépondérante permet ainsi de valoriser la profession et de renforcer la confiance de ces patients vis-à-vis de leurs pharmaciens d'officine.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1) RICHETTE P, BARDIN T. Gout. The Lancet. Published Online 2010 ; 375 :318-28
- 2) KUNTZ D, LIOTE F. Goutte. Encyclopédie médico-chirurgicale 2003 : 17-270-A-10. Editions Scientifiques et médicales Elsevier.
- 3) LECA AP. Histoire illustrée de la rhumatologie. Les Editions Rogers Dacosta – Paris, 1984 ; p13-15
- 4) HALL AP, BERRY PE, DAWBER TR, MCNAMARA PM. Epidemiology of gout and hyperuricemia. AM J Med 1967; 42:27-37.
- 5) NUKI G, A SIMKIN P. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. Arthritis research and Therapy 2006.
- 6) CHALES G. De l'hyperuricémie à la goutte : épidémiologie de la goutte. Revue du rhumatisme Ed Française 2011 ; 78 : 109-115.
- 7) BARDIN T, RICHETTE P. Épidémiologie et génétique de la goutte. Presse Med. Elsevier Masson SAS, 2011, Vol. 40 : 830-835.
- 8) ROYER M, HOPPE E, LEGRAND E. Arthropathies microcristallines. La Revue du praticien, 2009, Vol 59 : 1451 – 1458.
- 9) RICHETTE P, BARDIN T. Enquête d'estimation de la prévalence en 2013 de la goutte en France (EQUIPAGE). Dossier de presse, 2014,1-22.
- 10) LE TREUT A. Cours de biochimie et biologie moléculaire de PCEM 2 médecine. Rennes. 2009.
- 11) SADERNE S. L'acide urique : une molécule physiologique pouvant être pathologique. Limoges : s.n., 2013. Thèse de doctorat de pharmacie.
- 12) HANG-KORNG EA. De l'hyperuricémie à la goutte : physiopathologie. Revue du rhumatisme Ed.Française 2011 ; 78: 103-108.
- 13) RAISONNIER A. Biochimie métabolique et Régulations DCEM3, Chap 3. Métabolisme des bases puriques. Faculté de médecine PIERRE et MARIE CURIE : s.n., 2003-2004. 42-63.
- 14) FERCHICHI M. Biochimie métabolique, métabolisme des acides nucléiques. Université virtuelle de Tunis. 2011
- 15) HANG-KORNG EA. Mechanism of gout inflammation. Presse Médicale Paris Fr 1983. Sept 2013 ; 40(9 Pt1) : 836-43.
- 16) SO A., THORENS B. Uric acid transport and disease. J Clin Invest 2010 ; 120 :1791-9
- 17) BORDIER L, BLANCHARD A, SARRET D, HERODY M, NEDELEC G, DUVIC C. Hypo-uricémie, un vieux sujet et de nouveaux concepts. Presse Med. Masson, 2004, Vol. 33: 555-63.
- 18) HOWELL RR, SEEGMILLER JE. Uricolysis by human leukocytes. Nature 1962 ; 196 :482-3.
- 19) KELLEY WN, WORTMANN RL. Gout and hyperuricemia. In: KELLEY WN, HARRIS ED, RUDDY S, SLEDGE GB. Textbook of rheumatology. Philadelphia : WB Saunders, 1997 : 1313-1351.
- 20) ZHANG W, DOHERTY M, PASCUAL E, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics. Ann Rheum Dis. 2006 ; 65 : 1301-1311
- 21) Site internet <http://www.crisedegoutte.com/>. Consulté le 25/07/2016

- 22) LAFFORGUE P, LEGRE V. Maladies et Grands Syndromes, Arthropathies microcristallines, Module Pluridisciplinaire n° 13 Rhumatologie, Chirurgie Orthopédique, Chirurgie Infantile, Faculté de Médecine de Marseille DCEM 3, 2005.
- 23) FUSI C, BONTEMPS F, LIOTE F. La goutte. Le moniteur formation 2012. Cahier 2 n° 2958.
- 24) HANG-KORNG EA. Urate microcrystal-induced inflammation. La Lettre du Rhumatologue. Sept 2012 ; 384 :10-14.
- 25) LIOTE F. Physiopathologie et traitement de l'inflammation goutteuse. Revue du rhumatisme Ed. Française 2011; 78: 122-128.
- 26) PASCART T, FLIPO RM. La goutte : présentations cliniques et diagnostic. Revue du Rhumatisme. Elsevier Masson, 2011, Vol. 78, pp. S116-S121.
- 27) LIOTE F. La goutte, pas si simple à prendre en charge : comment faire mieux ? RhumatoMG, 2009, vol 6 p 23-27.
- 28) PUNZI L, OLIVIERO F. Diagnostic pratique des arthropathies microcristallines. Revue du rhumatisme. 2006, 74, pp. 138-146 ;
- 29) SOMMERS J. La podagre : Les symptômes, les causes, le traitement, l'alimentation pour la podagre (goutte). Le traitement des articulations. 2015. Disponible sur le site internet : <http://traitement-articulations.eu/la-podagre-les-symptomes-les-causes-le-traitement-lalimentation-pour-la-podagre/> consulté le 29/07/2016.
- 30) WESTON A. Système immunitaire. Futura Santé. Disponible sur le site internet: <http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/dico/d/medecine-systeme-immunitaire-2722/> consulté le 26/07/2016.
- 31) PETRILLI V, MARTINON F. L'inflammasome, les maladies auto-inflammatoires et la goutte. Revue du Rhumatisme. Ed. Française 2007 ; 74 : 1240-1246
- 32) VALEIX N, GUILLOT X. Dossier hyperuricémie et goutte : maladie et traitement. Actualités pharmaceutiques. Mars 2013 n°524/ Edition Elsevier Masson.
- 33) CHAPMAN PT, *et al.* Endothelial activation in monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation: in vitro and in vivo studies on the roles of tumor necrosis factor alpha and interleukin-1. Arthritis Rheum 1997; 40: 955-965.
- 34) GOUGEROT-POCIDALO M, PRIN L, *et al.* Polynucléaires, monocytes et macrophage. Association des collègues des enseignants d'immunologie des universités de langue française. Disponible sur le site internet : <http://www.assim.refer.org>. Consulté le 26/07/2016
- 35) MANET MP. La goutte. Groupe hospitalier diaconesses croix saint Simon. 2015. Disponible sur le site internet : <http://www.hopital.dcss.org>. Consulté le 27/07/2016.
- 36) LIOTE F. Epidémiologie de la goutte. JBH santé. Réflexions Rhumatologiques, n°132, 2010 ; 14 : 11-14.
- 37) SINGH JA, REDDY SG, KUNDUKULAM J. Risk factor for gout and prevention: a systematic review of the literature. Curr Opin Rheumatol 2011; 23: 192-202.
- 38) CHOI HK. A prescription for lifestyle change in patients with hyperuricemia and gout. Curr Opin Rheumatol 2010; 22:165-172.
- 39) CHOI HK, ATKINSON K, KARLSON EW, *et al.* Alcohol intake and risk of incident gout in men : a prospective study. Lancet 2004; 363: 1277-1281.
- 40) ZIMMET P, ALBERTI G, SHAW J. Nouvelle définition globale du syndrome métabolique. Diabetes Voice 2005; 50: 31-33.

- 41) FLIPO RM, ERRIEAU G, PERRISSIN L, LEURS I. Caractéristiques actuelles de la goutte en France : résultats de l'étude CACTUS, in 24^{ème} congrès français de rhumatologie. 2011, Société Française de Rhumatologie : Paris.
- 42) MERRIMEN TR, DALBETH N, The genetic basis of hyperuricaemia and gout. *Revue du Rhumatisme*. Elsevier Masson 2010 ; 77 : 328-334.
- 43) DEHGAN A, KOTTGEN A, YANG Q, HWANG SJ, 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* 2008; 372: 1953-1961.
- 44) BARDIN T., COHEN-SOLAL A. Goutte et pathologies cardiovasculaires. *Revue du Rhumatisme*. Elsevier Masson, 2011, Vol. 78, pp. S129-S133.
- 45) IZZEDINE H., DERAY G. Acide urique et fonction rénale. *Revue du Rhumatisme*. Elsevier Masson, 2011, Vol. 78, pp. S134-S141.
- 46) ARNAUD M, BERTIN P, TREVES R, BUXERAUD J, TIXIER M. Métabolisme des purines. Goutte. EMC Endocrinologie et nutrition. Université Paris-Descartes, 2009 : 1-19.
- 47) Courtesy of MENARINI Group, 2016.
- 48) LIOTE F. La goutte, une pathologie en voie d'expansion. *Rhumatos* vol 5, 2008 n°41
- 49) ALLARD A, BARDIN T. Hyperuricémie et risque cardiovasculaire. In : KAHN M, BARDIN T, MEYER O, ORCEL P, LIOTÉ F, editor. *L'actualité rhumatologique*. Paris : Elsevier ; 2009. P. 297-306.
- 50) HARVARD T. H. CHAN SCHOOL OF PUBLIC HEALTH. Site internet : <https://www.hsph.harvard.edu/hpfs/index.html>. Consulté le 02/08/2016.
- 51) CHOI HK *et al*. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study. *Arch Intern Med* 2005 ; 165(7): 742-8.
- 52) CHOI HK, CURHAN G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation* 2007 ; 116 : 894-900.
- 53) KRISHMAN E, SVEDSEN K. Neaton JD, *et al*. Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. *Arch Intern Med* 2008 ; 168 : 1104- 1110.
- 54) Prescrire. Petit manuel de pharmacovigilance et de pharmacologie clinique. 2011. Disponible sur le site internet : <http://www.prescrire.org/fr/101/325/47318/0/positiondetails.aspx>. Consulté le 02/08/2016.
- 55) MAZZALI M, HUGHES J, KIM YG, *et al*. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001 ; 38 : 1101-1106.
- 56) MAZZALI M, KANELIS J, HAN L, *et al*. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *AM J Physiol Renal Physiol* 2002 ; 282 : 991-997.
- 57) FEIG DI, KANG DH, JOHNSON RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1811-1821.
- 58) Adapté de FEIG D, *et al*. The Role of Uric Acid in the Pathogenesis of Hypertension in the Young. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2012; 14(6): 346-52.
- 59) CORRY DB, ESLAMI P, YAMAMOTO K, *et al*. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2008 ; 26 :269-75
- 60) KRISHMAN E. Reduced Glomerular Fonction and Prevalence of Gout: NHANES 2009-10. *Plos One* 2012; 7 (11): 1-9.

- 61) DAUDON M. Epidémiologie actuelle de la lithiase rénale en France. *Annales d'Urologies* 2005; 39; 209-231.
- 62) KRAMER HJ, CHOI HK, ATKINSON K, *et al.* The association between gout and nephrolithiasis in men: The Health Professionals' Follow-up Study. *Kidney Int* 2003; 64: 1022.
- 63) JOHNSON RJ, KIVLIGHN SD, KIM YG, *et al.* Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 225.
- 64) HANG-KORNG EA. Analyse des nouvelles recommandations dans la prise en charge de la goutte. *Rhumatos*, 2016; 114: 42-48.
- 65) JANSSENS HM, FRANSEN J, VAND DE LISDONK EH, *et al.* A diagnostic rule for acute gouty arthritis I primary care without joint fluid analysis. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1120-1126.
- 66) OTTAVIANI S, BARDIN T, RICHETTE P. Usefulness of ultrasonography for gout. *Joint Bone Spine* 2012;79: 441-445.
- 67) LE GALLOU T, COIFFIER G. La goutte : mise au point 2015. Première partie : diagnostic. John Libbery Eurotext. *Medecine*; Juin 2015: 260-264.
- 68) DANA GEORGESCU. Le rôle de l'échographie du genou dans les arthropathies microcristallines. Service de Rhumatologie CHU Grenoble. Université Joseph Fournier. 2014.
- 69) RICHETTE P, DOHERTY M, PASCUAL E, *et al.* 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2016 ;0 :1-14.
- 70) ZANDMAN-GODDARD G, *et al.* Rheumatology (Oxford). Rates of adhérence and persistence with allopurinol therapy among gout patients in Israel. 2013 Jun ;52(6) :1126-31.
- 71) REACH G. Treatment adherence in patients with gout. *Joint Bone Spine* 78(2011)456-459
- 72) Adapté de : ZHANG W., DOHERTY M., PASCUAL E., *et al.* EULAR evidence based recommandations for gout. Part II : Management. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2006 ; 65 : 1312-1324
- 73) TAUSCHE AK, JANSEN TL, SCHRÖDER H-E, *et al.* Gout – Current diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106 :549-55.
- 74) VIDAL.FR
- 75) Site internet : <https://www.illicopharma.com/medicaments-antigoutteux/13353-colchimax-20cpr-3400930244906.html>. Consulté le 10/08/2016.
- 76) Site internet : <http://www.pharmaetudes.com/ressources/cours%20internat/section5/21-Medicaments%20de%20la%20goutte.pdf>. Consulté le 10/08/2016.
- 77) TERKELTAUB RA, FURST DE, BENNETT K, *et al.* High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare : Twenty four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 1060-1068.
- 78) JORDAN KM, CAMERON JS, SNAITH M, *et al.* British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group (SGAWG): British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford)* 2007 ; 46 : 1372-1374.
- 79) JOUZEAU JY, DAOUPHARS M, BENANI A, NETTER P. Pharmacologie et classification des inhibiteurs de la cyclooxygenase. *Gastroenterol Clin Biol.* Masson, Paris. 2004 ;28 : C7-C17.
- 80) VIDAL RECOS

- 81) RICHETTE P, OTTAVIANI S, BARDIN T. Goutte : actualité 2010 - Les nouveaux traitements de la goutte. JBH Santé. Réflexions Rhumatologiques, n°132, 2010 ; 15-16.
- 82) PHAM T. Gout and hyperuricemia. La Lettre du Rhumatologue. N 368 ; 2011 : 54-55.
- 83) RICHETTE P. Goutte : mise en place et suivi du traitement hypo-uricémiant. Revue du rhumatisme Ed. Française 2011 ; 78 : 142-147.
- 84) KHANNA *et al.* 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 2: Therapy and Antiinflammatory Prophylaxis of Acute Gouty Arthritis. [éd.] American College of Rheumatology. Arthritis Care & Research. Octobre 2012, Vol. 64, 10, pp. 1447-1461.
- 85) CHALES G. Prise en charge de la goutte – Impliquer les patients. ImpactMédecine 2010. TAP 331 :1-2.
- 86) BODIN M, RICHETTE P. Les traitements de la goutte. Rhumatos, 2016 ; 114 : 49-50.
- 87) Adapté de la figure 1 de RICHETTE P, OTTAVIANI S, BARDIN T. Goutte : actualité 2010 - Les nouveaux traitements de la goutte. JBH Santé. Réflexions Rhumatologiques, n°132, 2010 ; 15-16.
- 88) REACH G. Treatment adherence in patients with gout. Joint Bone Spine, 2011 ; 78 : 456-459.
- 89) TERKELTAUB R. Colchicine update: 2008. Sem Arthritis Rheum, 2009; 38: 411-419
- 90) ANSM. Répertoire des spécialités pharmaceutiques. Disponible sur le site internet: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/>. Consulté le 21/08/2016
- 91) FANG W, *et al.* The management of gout at an academic healthcare center in Beijing: a physician survey. J Rheumatol, 2006 ;33 :2041-9
- 92) GANSON J, KELLY SJ, SCARLETT E. Control of hyperuricemia in subjects with refractory gout, and induction of antibody against poly ethylene glycol (PEG), in a phase I trial of subcutaneous PEGylated urate oxidase. Arthritis Res Ther, 2006 ; 8 : R12.
- 93) SUNDY JS, GANSON NJ, KELLY SJ, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous PEGylated recombinant mammalian urate oxidase in patients with refractory gout. Arthritis Rheum, 2007; 56 :1021-1028.
- 94) VACHERET M. La différenciation comme stratégie de défense face à l'arrivée d'un nouveau concurrent – Exemple de l'ADENURIC® des laboratoires MENARINI et du lesinurad du laboratoire ASTRAZENECA. Thèse professionnelle, MSc Marketing – HEC Paris, 2015: 65-67.
- 95) ASTRAZENECA. ZURAMPIC lesinurad approved by US FDA for patients with gout. Press releases 2015. Disponible sur le site internet : <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2015/ZURAMPIC-lesinurad-approved-by-US-FDA-for-patients-with-gout-22122015.html>. Consulté le 21/08/2016.
- 96) BARDIN T. Actualités sur la goutte. Revue du rhumatisme Ed. Française 2011 ; 78 : 148-149.
- 97) REACH G. L'observance dans la goutte. Revue du Rhumatisme 2011 ; 78 : 319-323.
- 98) SABATE E. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva: World Health Organization. 2003. Disponible en ligne : <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf>. Consulté le 16 octobre 2016.
- 99) MIRAMOND M. Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des dyslipidémies : de la sécurisation à l'accompagnement. Grenoble: S.N. 2012. Thèse de doctorat de pharmacie.
- 100) Rapport de l'Académie Nationale de Pharmacie. Observance des traitements médicamenteux en France. 2015
- 101) LAMOUREUX A, MAGNAN A, VERVLOET D. Compliance, observance ou adhésion thérapeutique : de quoi parlons-nous ? Rev Mal Respir. 2005; (22):31R-34.
- 102) IMS-CRP. Améliorer l'observance. Traiter mieux et moins cher. <http://lecrip.org/2014/11/12/ameliorer-lobservance-traiter-mieux-et-moins-cher-etude-ims-health-crip/>. Site consulté le 07/11/2016

- 103) DOULAS D. Les enjeux d'une observance. Site internet : www.upsadi.fr/edito/les-enjeux-dune-bonne-observance/. Site consulté le 04/11/2016
- 104) GRIMALDI A. L'observance : le défi de la maladie chronique. Rev Méd Interne. Janv 2009; 30 : 1R-2.
- 105) BENOIT M, PON J, ZIMMERMANN MA. Comment évaluer la qualité de l'observance ? L'Encéphale. 2009. Supplément 3, 87-90.
- 106) TOURETTE-TURGIS C. La consultation d'aide à l'observance des traitements de l'infection à VIH : l'approche MOTHIV : accompagnement et éducation thérapeutique. Comment dire, 2007.
- 107) BECKER MH. The Health belief model and personal health behaviour. Thorofare (New Jersey), Charles B. Slack. 1974.
- 108) BAUDRANT-BOGA M. Penser autrement le comportement d'adhésion du patient au traitement médicamenteux : modélisation d'une intervention éducative ciblant le patient et ses médicaments dans le but de développer des compétences mobilisables au quotidien – Application au patient diabétique de type 2. Grenoble : s.n., 2010. Thèse de doctorat de pharmacie.
- 109) CLAXTON AJ, CRAMER J, PIERCE C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin Ther 2001 ;23:1296-1310.
- 110) DELBOSQ L. Observance des traitements chroniques dans le contexte de substitution par génériques : rôle du pharmacien d'officine. Bordeaux : s.n, 2015. Thèse de doctorat en pharmacie
- 111) REACH G. Clinique de l'observance, l'exemple des diabetes. Paris : John Libbey Eurotext ; 2006.
- 112) REACH G. Une théorie du soin. Paris : Les Belles Lettres ; 2010.
- 113) EPSTEIN RM *et al.* Communicating evidence for participatory decision making. JAMA. 2004 ; 291 (19): 2359 – 2366.
- 114) BAUMANN M, BAUMANN C, AUBRY C, ALLA F. Echelle des attitudes des médecins generalists et des pharmaciens d'officine favorisant l'observance thérapeutique. Revue médicale de l'assurance maladie. 2005 ; 361 :23-33.
- 115) BRIESACHER BA, ANDRADE SE, FOUAYZI H, *et al.* Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. Pharmacotherapy 2008;28: 437-43
- 116) RIEDEL AA, NELSON M, JOSEPH-RIDGE N, *et al.* Compliance with allopurinol therapy among managed care enrollees with gout: a retrospective analysis of administrative claims. The journal of Rheumatology 2004; 31(8): 1575-1581.
- 117) HALPERN R, MODY RR, FULDEORE MJ, *et al.* Impact of conformance with urate-lowering drug on serum urate and gout-related healthcare costs: administrative claims analysis. Current Medical Research and Opinion 2009; 25(7): 1711-1719.
- 118) ZANDMAN-GODDARD G, AMITAL H, SHAMRAYEVSKY N, *et al.* Rates of adherence and persistence with allopurinol therapy among gout patients in Israël. Rheumatology 2013; 52(6): 1126-1131.
- 119) FLIPO RM, MARTINEZ L, MAIGRET P, REACH G. Management of gout in primary care: what are the factors associated with adherence? Results from the ADAGIO cohort. EULAR 2016. Topic 12: Rheumatoid arthritis – comorbidity and clinical aspects.
- 120) DOGHRAJJI PP, *et al.* Management of gout in the real world: current practice versus guideline recommendations. Tailors & Francis Online. 2015: 106-114
- 121) KHANNA P, *et al.* A world of hurt: failure to achieve treatment goals in patients with gout requires a paradigm shift. Post grad Med. 2016; 128(1): 34-40.
- 122) RODDY E, *et al.* Concordance of the management of chronic gout in UK primary care population with the EULAR gout recommendations. Ann Rheum Dis. 2007; 66(10): 1311-1315.
- 123) LIOTE F. Goutte et inertie clinique. Rhumatos, 2016; 114 : 39-41.
- 124) LIOTE F, *et al.* GOSPEL: prospective survey of gout in France. Part I: design and patient characteristics (n = 1003). Joint Bone Spine 2012; 79: 464-470.

- 125) REACH G. Clinical inertia, uncertainly and individualized guidelines. *Diabetes Metab* 2014; 40: 241-245
- 126) STRAIN WD, *et al.* Time to do more: addressing clinical inertia in the management of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2014 ; 2015: 302-312.
- 127) BROOK AR, *et al.* The economic burden of gout on an employed of population. Taylor and Francis online. 2006: 1381-1389.
- 128) EDWARDS NL, *et al.* Work productivity loss due to flares in patients with chronic gout refractory to conventional therapy. *J Med Econ.* 2011; 14(1): 5-10.
- 129) PARK H, *et al.* Evaluation of health care costs and utilization patterns for patient with gout. *Clin Ther.* 2012; (34 (3)) : 640-652.
- 130) SICRAS-MAINAR E, *et al.* Resource use and economic impact of patients with gout: a multicenter population wide study. *Rheumatol Cli.* 2013; 9(2): 94-100.
- 131) MAZIERE M. Avenir de l'officine : l'enquête qui rassure. *Le Quotidien du Pharmacien* n°3305. Novembre 2016 : page 2. Disponible sur le site internet : www.lequotidiendupharmacien.fr
- 132) BOUET P, *et al.* Atlas de la démographie médicale en France, situation au 1er janvier 2016. Conseil National de l'Ordre des Médecins. 2016.
- 133) Ordre national des pharmaciens. La démographie des pharmaciens. 2016. Disponible sur le site internet : www.ordre.pharmacien.fr/Le---pharmacien/Le---metier---du---pharmacien/La---demographie---des---pharmaciens. Consulté le 9 décembre 2016
- 134) FOURNIER T, POULAIN JP. Les déterminants sociaux du non-suivi des régimes alimentaires. *Cah. Nutr. Diét.* 2008 ; 43(2): 97-104
- 135) DAVID P-M, LOCHER F. Évolution de la pratique pharmaceutique en contexte de redéfinition des territoires de la santé : ce que les sciences humaines et sociales peuvent apporter à la formation du pharmacien. *Ann Pharm Fr.* juill 2010; 68(4):205-211.
- 136) KUCCUK G. Prescription de comprimés à couper chez le sujet âgé : étude de la fréquence et des raisons dans plusieurs hôpitaux de la région parisienne. Université de Paris Descartes. 2013. Thèse de doctorat en pharmacie.
- 137) LEGIFRANCE. Décret n° 2012 - 1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicament à usage humain. Disponible sur le site internet : <http://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2012/9/28/AFSP1232111D/jo/texte>. Consulté le 10/12/16
- 138) SINNOTT SJ, *et al.* The effect of copayments for prescription on adherence to prescription medicines in publicly insured populations. A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE* 2013; 8 : 1-11.
- 139) MEGERLIN F. La notion d'Opinion Pharmaceutique : actualité et prospective, un concept nouveau pour identifier et valoriser le travail de fond du pharmacien d'officine : *Droit & pharmacie actualités.* 1998; 32 : 1737-40.
- 140) Rapport de M. Rioli. Le pharmacien dans le parcours de soins. Juillet 2009.
- 141) Loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relatives aux patients, à la santé et aux territoires. *Journal officiel de la République Française* du 22 juillet 2009
- 142) DEGUARA C. Loi HPST: les entretiens pharmaceutiques et leur mise en place en midi-pyrénées. Toulouse. 2014. Thèse de doctorat de pharmacie.
- 143) Rapport de l'OMS-Europe, publié en 1996, Therapeutic Patient Education – Continuing Education Programmes for Health Care Providers in the field of Chronic Disease, traduit en français en 1998
- 144) Ordre National des Pharmaciens. L'éducation thérapeutique. Article mis à jour le 31 mars 2015. Disponible sur le site internet: www.ordre.pharmacien.fr

- 145) Education thérapeutique du patient : Comment la proposer et la réaliser ? Guide de la Haute Autorité de Santé http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_comment_la_proposer_et_la_realiser_-_recommandations_juin_2007.pdf
- 146) Loi n° 2011-1906 du 21 décembre 2011 de financement de la sécurité sociale 2012. Journal Officiel de la République Française du 21 décembre 2011.
- 147) Assurance Maladie. Convention nationale des pharmaciens titulaires d'officine. Article mis à jour le 9 juillet 2013. Disponible sur le site: www.ameli.fr
- 148) Assurance Maladie. Avenant n°1 à la convention nationale. Article mis à jour le 3 octobre 2016. Disponible sur le site : www.ameli.fr
- 149) Assurance Maladie. Avenant n°4 à la convention nationale. Article mis à jour le 3 octobre 2016. Disponible sur le site : www.ameli.fr
- 150) Assurance Maladie. Avenant n°8 à la convention nationale. Article mis à jour le 3 octobre 2016. Disponible sur le site : www.ameli.fr
- 151) LEGIFRANCE. Article L1161-3. Disponible sur le site internet : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000020891762&dateTexte=&categorieLien=cid>. Consulté le 26 décembre 2016
- 152) CHOI HK *et al.* Purine-Rich Foods, Dairy and Protein Intake, and the Risk of Gout in Men. *N Engl J Med* 2004; 350 (11): 1093-1103.
- 153) CHOI HK *et al.* Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet* 2004; 363(9417): 1277-1281.
- 154) CHOI HK *et al.* Fructose-Rich Beverages and Risk of Gout in Women. *JAMA*, 2010; 304(20): 2270-2278.
- 155) OBSERVIA. Succès de la plateforme Bbservia pour les entretiens pharmaceutique Site internet : <http://www.celtipharm.com/Pages/Actualites/2016/12/Succes-de-la-plateforme-Observia-pour-les-entretiens-pharmaceutiques.aspx>. Consulté le 15 janvier 2016
- 156) LE GAC B. Synthèse des résultats de l'évaluation du projet « Suivi et accompagnement du patient diabétique de type 2 par le pharmacien d'officine ». URPS Pharmaciens des Pays de la Loire. Août 2016
- 157) Union des Syndicats de Pharmacies d'Officine. Les patients sous anticoagulants oraux guide n°1. 2013
- 158) TUTIN C, LOPEZ-SUBLET M, *et al.* Hypertension artérielle – Observance, des solutions pour améliorer la prise en charge. *EGORA*, 2017 ; 122 : 19-22.
- 159) LUPAU D, *et al.* Les entretiens pharmaceutiques dans l'hypertension artérielle à l'officine. 2016. Texte téléchargeable sur le site de la SFHTA. www.sfhta.eu
- 160) GIRAUD V, ALLAERT FA, ROCHE N. Inhaler technique and asthma: feasibility and acceptability of training by pharmacists. *Respir Med*. 2011; 105(12):1815-22.
- 161) GIRERD X, HANON O, ANAGNOSTOPOULOS K. Evaluation de l'observance du traitement anti-hypertenseur par un questionnaire: mise au point et utilisation dans un service spécialisé. *Presse médicale*. 2001 ; 30 : 1044-48.
- 162) Assurance Maladie. Site internet : <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/exercer-au-quotidien/les-affections-de-longue-duree/qu-est-ce-qu-une-affection-de-longue-duree/les-ald-exonerantes.php>. Consulté le 20/01/2017
- 163) Fédération des diabétiques. Site internet : <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete/chiffres-france>. Consulté le 20/01/2017
- 164) JORGENSEN C. Polyarthrite rhumatoïde. Institut national de la santé et de la recherche médicale. 2011. Disponible sur le site internet : <http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/polyarthrite-rhumatoide>. Consulté le 20/01/2017

- 165) DAVID PM, LOCHER F. Évolution de la pratique pharmaceutique en contexte de redéfinition des territoires de la santé : ce que les sciences humaines et sociales peuvent apporter à la formation du pharmacien. *Ann Pharm Fr.* 2010; 68(4):205- 211.
- 166) Haute Autorité de Santé. Développement professionnel continu. 2014. Disponible sur le site internet : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1288556/fr/developpement-professionnel-continu-dpc
- 167) Legifrance. Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. Disponible sur le site internet : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000031912641&categorieLien=id>
- 168) BARDIN T, fauvel jp, *et al.* Regards croisés de 4 spécialités médicale sur la prise en charge de l'hypuricémie avec dépôts d'urate : vers un objectif commun? Communiqué de presse. Laboratoires MENARINI & IPSEN. Février 2016
- 169) D'ELBE M. La place du pharmacien d'officine dans le parcours de soin du patient. Enquête en région aquitaine sur les activités de coopérations. Bordeaux. 2015. Thèse de doctorat de pharmacie.
- 170) MICAS C. Suivi des AVK : un retard de paiement « inacceptable ». *Le Quotidien du Pharmacien.* 2014. Disponible sur le site internet : <http://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite/article/2014/10/20/suivi-des-avk-un-retard-de-paiement-inacceptable-188796>
- 171) Assurance Maladie. Avenant n°5 à la convention nationale. Article mis à jour le 19 décembre ; 2014. Disponible sur le site internet : www.ameli.fr
- 172) BASCHET-VERNET M. Pharmaciens d'officine : un honoraire contre-productif. *Pharmanalyses* ; 2015. Disponible sur le site internet : <http://pharmanalyses.fr/pharmaciens-dofficine-un-honoraire-contreproductif/>
- 173) CHARRONDIERE H. La pharmacie d'officine : nouveaux défis, nouvelles opportunités de croissance à l'horizon 2017. *Les Echos*; 2015. Disponible sur le site internet : <https://www.lesechos-etudes.fr/news/2015/06/26/la-pharmacie-dofficine-nouveaux-defis-nouvelles-opportunités-de-croissance-lhorizon-2017/>
- 174) Académie Nationale de Médecine. L'éducation thérapeutique du patient (ETP), une pièce maîtresse pour répondre aux nouveaux besoins de la médecine. 2013 : 12
- 175) Legifrance. Article L5125-21 du code de la santé publique. 2016
- 176) BANZET V. La consultation pharmaceutique du diabétique: Expérience et attentes des pharmaciens au sein du réseau de la Maison du diabète et de la nutrition de Nancy et 54. Université de Nancy ;2008. Thèse de doctorat de pharmacie.
- 177) LADAURADE A. Tabac et grossesse : enquête auprès des femmes enceintes du Sud Ouest de Toulouse. Université Paul Sabatier ; 2006. Thèse de doctorat de pharmacie.
- 178) Ordre national des pharmaciens. Coopérations entre professionnels de santé : les modalités concrètes. Juin 2012 (15).
- 179) LEBRUN AL. Vaccination : le torchon brule entre médecins et pharmaciens. *MG France.* 2016.
- 180) CUNEO L. Mon pharmacien, mon médecin et moi. *Le Point santé.* 2012

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURE 1 : REPRESENTATION HISTORIQUE DE LA GOUTTE. ⁴	25
FIGURE 2 : LES DEUX FORMES DE L'ACIDE URIQUE : LIBRE ET IONISEE. ¹¹	27
FIGURE 3 : FORMATION DE L'ACIDE URIQUE ¹¹	29
FIGURE 4 : CATABOLISME DES PURINES EN ACIDE URIQUE. ¹¹	31
FIGURE 5 : ELIMINATION RENALE	32
FIGURE 6 : REGULATION CELLULAIRE DE L'ACIDE URIQUE AU NIVEAU RENAL	32
FIGURE 7 : FLUCTUATION DE L'ACIDE URIQUE AU SEIN DE L'ORGANISME CHEZ LE SUJET SAIN. ¹¹	33
FIGURE 8 : ÉVOLUTION DE LA GOUTTE SANS PRISE EN CHARGE	35
FIGURE 9 : PHYSIOPATHOLOGIE D'UN ACCES GOUTTEUX	39
FIGURE 10 : ACCES AIGU, ARTICULATION METATARSO-PHALANGIENNE DU GROS ORTEIL. ²⁹	42
FIGURE 11 : LOCALISATION D'UN TOPHUS SUR L'HELIX. ²	49
FIGURE 12 : LOCALISATIONS MULTIPLES DE TOPHI. ⁴⁷	49
FIGURE 13 : DESTRUCTIONS TOTALES DES ARTICULATIONS INTER-PHALANGIENNES DES PIEDS CHEZ UN PATIENT GOUTTEUX CHRONIQUE. ⁴⁷	50
FIGURE 14 : DESTRUCTIONS ARTICULAIRES DUES A UN TOPHUS. ⁴⁷	50
FIGURE 15 : MODELE DE DYSFONCTIONS ENDOTHELIALES INDUITES PAR L'ACIDE URIQUE A L'ORIGINE D'UNE HYPERTENSION ARTERIELLE. ⁵⁸	53
FIGURE 16 : MODELISATION DE CALCULS RENAU	54
FIGURE 17 : MODELISATION D'UNE COUPE LONGITUDINALE DE REINS - FOCUS ANATOMIQUE SUR LES NEPHRONS	55
FIGURE 18 : MODELISATION DU CERCLE VICIEUX EXISTANT ENTRE HYPERURICEMIE, GOUTTE ET INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE. ⁴⁵	57
FIGURE 20 : AMAS DE CRISTAUX D'URATE MONOSODIQUE OBSERVES AU MICROSCOPE AVEC COMPENSATEUR ROUGE DE PREMIER ORDRE (DROITE)	61
FIGURE 19 : AMAS DE CRISTAUX D'URATE MONOSODIQUE OBSERVES AU MICROSCOPE EN LUMIERE POLARISEE (GAUCHE)	61
FIGURE 21 : IMAGE EN DOUBLE CONTOUR D'UNE ARTICULATION	62
FIGURE 22 : CLICHE ECHOGRAPHIQUE AVEC PRESENCE DE TOPHUS. ⁶⁸	62
FIGURE 23 : POINTS CLES DES RECOMMANDATIONS EULAR POUR LA PRISE EN CHARGE DE LA GOUTTE. ⁷²	67
FIGURE 24 : COCHICINE OPOCALCIUM®. ⁷⁵	68
FIGURE 25 : COLCHIMAX®. ⁷⁵	68
FIGURE 26 : VOLTARENE®. ⁷⁵	73
FIGURE 27 : SPEDIFEN®. ⁷⁵	73
FIGURE 28 : TOPREC®. ⁷⁵	73
FIGURE 29 : APRANAX®. ⁷⁵	73
FIGURE 30 : INDOCID®. ⁷⁵	73
FIGURE 31 : MEDICAMENTS HYPO-URICEMIANTS ET LEURS MODES D'ACTIONS. ⁸⁷	79
FIGURE 32 : ZYLORIC®. ⁷⁵	81
FIGURE 33 : ÉRUPTION BULLEUSE. ⁴⁷	82
FIGURE 34 & FIGURE 35 : VICTIME DU SYNDROME DE LYELL PROVOQUE PAR LA PRISE D'ALLOPURINOL. ⁴⁷	83
FIGURE 36 : ADENURIC®. ⁴⁷	84
FIGURE 37 : SYNDROME DE DRESS. ⁴⁷	86
FIGURE 38 : POINTS CLES DE LA PRISE EN CHARGE DE LA GOUTTE. ⁸⁰	90

TABLE DES TABLEAUX

TABLEAU 1: DEFINITION GLOBALE DU SYNDROME METABOLIQUE DE LA IDF. ⁴⁰	46
TABLEAU 2 : NOUVELLES RECOMMANDATIONS EULAR POUR LE DIAGNOSTIC DE GOUTTE	60
TABLEAU 3 : NOUVELLES RECOMMANDATIONS EULAR DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA GOUTTE...65	
TABLEAU 4 : NOUVELLES RECOMMANDATIONS EULAR DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA GOUTTE (SUITE). ⁶⁹	66
TABLEAU 5 : MODALITE D'ADMINISTRATION DES AINS. ⁷⁴	74
TABLEAU 6 : ADAPTATION POSOLOGIQUE DE L'ALLOPURINOL CHEZ L'IR. ⁷⁴	82
TABLEAU 7 : RAPPORT DE MEDICATION POSSESSION RATIO DANS SEPT MALADIES CHRONIQUES. ⁹⁷	104
TABLEAU 8 : FREQUENCE DE LA NON OBSERVANCE DANS LA GOUTTE.....	106
TABLEAU 9 : CONSEILS ALIMENTAIRES DANS LA GOUTTE. ^{72, 152-154}	133
TABLEAU 10 : QUESTIONNAIRE D'EVALUATION DE L'OBSERVANCE D'UN TRAITEMENT MEDICAMENTEUX. ¹⁶¹	142
TABLEAU 11 : QUESTIONNAIRE D'EVALUATION DE L'OBSERVANCE D'UN TRAITEMENT HYPO- URICEMIANANT CHEZ UN PATIENT GOUTTEUX	143

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maitres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

- ∞ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- ∞ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- ∞ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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.



VACHERET Mathias

TH. D. Pharmacie : Bordeaux / 2017 : n° 35

Résumé :

Bien qu'ancienne, la goutte est une maladie chronique toujours d'actualité. Bien trop souvent négligée, mise de côté ou mal prise en charge, la goutte est à l'origine de nombreuses complications pour les patients : arthropathie sévère, insuffisance rénale chronique, augmentation de la mortalité cardiovasculaire. Avec une observance des patients goutteux au plus bas la goutte est devenue une pathologie dont la prise en charge doit être revue et réalisée avec attention.

Le pharmacien d'officine est aujourd'hui un professionnel de santé dont les missions se sont développées suite à la parution de la loi HPST et de la signature de la convention pharmaceutique de 2012. Il peut maintenant prendre part aux actions d'éducation thérapeutique et d'accompagnement de patients souffrants de pathologies chroniques.

L'objectif de cette thèse est de mettre en avant les actions que peut mettre en œuvre le pharmacien dans son officine pour accroître l'adhésion thérapeutique des patients goutteux.

Titre en anglais :

Pharmacist's role in adherence of patient with gout

Discipline : Sciences Pharmaceutiques

Mots clés :

Goutte, acide urique, hyperuricémie, complications, traitement de crise, traitement hypo-uricémiant, mesures hygiéno-diététiques, objectif thérapeutique, observance, pharmacien, comptoir, entretiens pharmaceutiques, coopération.

UFR des Sciences Pharmaceutiques Université de Bordeaux

146, Rue Léo Saignat

33 076 Bordeaux Cedex