



HAL
open science

La goutte : nouveautés en 2020 et particularités en Polynésie Française

Heval Vatea Demirtas

► **To cite this version:**

Heval Vatea Demirtas. La goutte : nouveautés en 2020 et particularités en Polynésie Française. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03043861

HAL Id: dumas-03043861

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03043861>

Submitted on 7 Dec 2020

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.

THESE POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par DEMIRTAS Heval Vatea

Né le 23 juin 1994 à Tahiti

Le 2 Novembre 2020

**LA GOUTTE : NOUVEAUTÉS EN 2020 ET PARTICULARITÉS EN
POLYNÉSIE FRANÇAISE**

Sous la direction de : Dr. AMOUROUX Françoise

Membres du jury :

Pr. AULOIS-GRIOT Marine, Professeur des Universités

Dr. AMOUROUX Françoise, Professeur associé

Dr. MIREMONT-SALAMÉ Ghada, Praticien hospitalier

Président du jury

Membre du jury

Membre du jury

REMERCIEMENTS

A **Mme AMOUROUX Françoise**, pour avoir pris la direction de ma thèse et d'y avoir consacré le temps nécessaire afin de relire et d'apporter vos corrections à mes travaux.

A **Mme AULOIS-GRIOT Marine**, pour avoir accepté de présider cette thèse. C'est un honneur de vous avoir comme membre et président de mon jury.

A **Mme MIREMONT-SALAMÉ Ghada**, pour votre participation en tant que membre de ce jury et vos enseignements lors de mon stage hospitalier au centre de pharmacovigilance. Je suis très fier de pouvoir vous compter parmi mon jury.

A ma famille,

Mes parents, pour leur soutien infailible tout au long de ma vie,

Mes sœurs, mes tontons, taties, grands-parents, cousins et cousines sur qui j'ai toujours pu compter, pour leur joie de vivre et l'influence positive qu'ils ont sur moi au quotidien,

A mes amis,

Kelvin, Pauline, Caroline, Hine, Heimana, Utia, Brice, Oriane, Wendy, Wilfried, David, Albain, Alexis, Sophie, Nithida, Hugo, Margot, Arthur, Anthony, et tous les autres, pour les moments inoubliables passés ensemble,

Aux personnes avec qui j'ai eu l'occasion de travailler jusqu'à présent,

Sibylle, Soledad et Eléonore, pour m'avoir formé pendant six mois avec bienveillance et professionnalisme,

Maryse, Freddy, Prudence, Guilda, Nathalie, Maeva, Tania, Ahaia, Angie et Teura, pour l'ambiance accueillante de la pharmacie Tautiare,

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	2
LISTE DES FIGURES	5
LISTE DES TABLEAUX.....	6
LISTE DES ABRÉVIATIONS	7
INTRODUCTION.....	9
PARTIE 1 La maladie	11
1. Histoire de la goutte.....	11
1.1 La goutte pendant l'Antiquité	11
1.2 La goutte au Moyen-âge	12
1.3 La goutte à l'époque Moderne et Contemporaine	12
2. Physiopathologie de la goutte	13
2.1 Acide urique.....	13
2.2 Hyperuricémie	31
2.3 La goutte.....	37
3.Épidémiologie	55
3.1 Hyperuricémie et goutte.....	55
3.2 Goutte primitive et goutte secondaire	55
3.3 Facteurs de risque	55
3.4 La goutte dans le monde : comparatif	59
PARTIE 2 : La prise en charge de la goutte.....	60
1. Objectifs et recommandations	60
1.1 Objectifs du traitement et de la prise en charge	60
1.2 Evolution des recommandations à travers le monde	60
1.3 Efficacité de la prise en charge actuelle et défauts	64
2. Traitement de la crise aiguë (128)	66
2.1 Utilisation de glace.....	66
2.2 Molécules du traitement de la crise aiguë.....	67
2.3 Efficacité, tolérance et toxicité des molécules	70
3. Traitement de la goutte chronique (129)	72
3.1 Règles hygiéno-diététiques.....	72
3.2 Molécules hypo-uricémiantes.....	73

3.3 Efficacité, tolérance et toxicité des molécules hypo-uricémiantes.....	75
3.4 Prophylaxie anti-inflammatoire dans la goutte.....	75
4. Autres traitements	75
4.1 Phytothérapie	75
4.2 Probiotiques	76
4.3 Homéopathie	77
5. Molécules abandonnées, molécules non disponibles en France et molécules à l'essai.....	77
5.1 Inhibiteurs de la xanthine oxydase.....	77
5.2 Uricases	78
5.3 Uricosuriques	79
5.4 Antagonistes de l'IL-1	80
5.5 Autres	80

Partie 3 : La goutte et ses particularités en Polynésie française..... 82

1. Le problème de l'obésité et de l'alimentation en Polynésie française	82
1.1 Part génétique de l'obésité et de la goutte.....	82
1.2 Part comportementale de l'obésité et de la goutte.....	84
2. Autres particularités de la Polynésie française	96
2.1 L'éducation et la communication	96
2.2 L'observance des patients	98
2.3 Le système de soin	100
2.4 La géographie.....	103
2.5 Les manifestations cliniques	107
2.6 Incidence sur la goutte	107
3. Amélioration de la prise en charge officinale de la goutte	108
3.1 Éducation du patient	108
3.2 Réforme de l'activité officinale et amélioration de l'offre de soins.....	110
4. Les dépenses de santé concernant la goutte.....	111
4.1 Dépenses de santé en Polynésie	111
4.2 Coût de l'inobservance	112

CONCLUSION 114

BIBLIOGRAPHIE 115

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Orteil enflé et bulbe du colchique	11
Figure 2: Cristaux d'acide urique au microscope non polarisé (gauche) et polarisé (droite).....	12
Figure 3 : Métabolisation de l'acide urique selon les espèces (17)	13
Figure 4: Structure de l'acide urique et de l'ion urate (20-22).....	14
Figure 5: Urate de sodium (20)	14
Figure 6: Structure des purines (28).....	15
Figure 7: Structure d'un nucléotide(30)	15
Figure 8: Voie exogène de synthèse des bases puriques (19).....	16
Figure 9: Structure du Ribose-5-Phosphate et de l'IMP (37)	17
Figure 10: Synthèse du PRPP par la ribose-phosphate diphosphokinase (28).....	17
Figure 11: Synthèse du 5-PRA par la PAT	18
Figure 12: Synthèse du GAR par la GAR synthétase	18
Figure 13: Synthèse du FGAR par la GAR Formyltransférase	19
Figure 14: Synthèse du FGAM par la FGAM synthase.....	19
Figure 15: Synthèse de l'AIR par l'AIR synthase	20
Figure 16: Synthèse du CAIR par l'AIR carboxylase.....	20
Figure 17: Synthèse du SAICAR par la SAICAR synthase.....	21
Figure 18: Synthèse de l'AICAR par l'Adénylosuccinate lyase.....	21
Figure 19: Synthèse du FAICAR par l'AICAR Formyltransférase.....	22
Figure 20: Synthèse de l'IMP par l'IMP cyclohydrolase	22
Figure 21: Noyau purique de l'IMP et origine de ses atomes (34-36)	22
Figure 22: Synthèse de l'IMP simplifiée (34,35)	23
Figure 23: Synthèse de l'AMP et du GMP (34,35)	24
Figure 24: Catabolisme des nucléotides.....	26
Figure 25: Schéma général simplifié de la synthèse d'acide urique (34,35).....	26
Figure 26: Excrétion rénale de l'acide urique (39).....	28
Figure 27: Transport de l'acide urique dans les cellules tubulaires du rein (11,23,38,40-43).....	29
Figure 28: Pool miscible de l'acide urique (32)	30
Figure 29: Les différentes phases de la goutte	38
Figure 30: Accès typique de mono-arthrite goutteuse (82).....	39
Figure 31: Complications de la goutte (32)	41
Figure 32: Mécanismes de l'accès aigu goutteux	44
Figure 33: Cristaux d'acide urique au microscope à lumière polarisée (32).....	52
Figure 34: Double contour visible à l'échographie au niveau de la métatarso-phalangienne 1 droite en coupe longitudinale dorsale (103).....	52
Figure 35: Radiographie avec lésions osseuses (32).....	53
Figure 36: Radio contre scanner DECT (48,104)	53
Figure 37: Goutte et arthrite septique (51,105).....	54
Figure 38: Recommandations pour la prise en charge de la crise de goutte par la SFR (128)	66
Figure 39: Recommandations pour le traitement hypo-uricémiant par la SFR (129).....	72
Figure 40: Pirogue à double coque des îles Tonga (245)	83
Figure 41: Plats polynésiens divers.....	86
Figure 42: Détail des dépenses alimentaires des ménages polynésiens selon la CSP du chef de ménage en 2015	94
Figure 43: Connaissance du français dans la population Polynésienne par tranche d'âge en 2017 ..	97

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Solubilité de l'acide urique et de l'urée à 20°C dans l'eau (20,24)	14
Tableau 2 : Hyperuricémies primaires et secondaires.....	32
Tableau 3: Teneur en acide urique de certains aliments (33)	34
Tableau 4: Critères de Rome 1963 (88)	45
Tableau 5: Critères de New York 1966 (88).....	45
Tableau 6: Critères de l'ACR 1977 (88).....	46
Tableau 7: Recommandations de l'EULAR 2006	47
Tableau 8: Classification CGD 2010	48
Tableau 9: Score de Nijmegen 2014	48
Tableau 10: Critères ACR/EULAR 2015	49
Tableau 11: Recommandations de l'EULAR 2018.....	50
Tableau 12: Valeurs normales du laboratoire de biochimie de l'université de Sorbonne (101)	51
Tableau 13: Molécules du traitement de la crise aiguë de goutte	69
Tableau 14: Tableau d'équivalence des corticoïdes oraux (144).....	70
Tableau 15: Fréquence des effets indésirables (142)	70
Tableau 16: Molécules hypo-uricémiantes.....	74
Tableau 17: Surpoids, obésité, diabète de type II et goutte en France et en Polynésie (123,124,236-241)	82
Tableau 18: Apports macro-caloriques recommandés et apports en Polynésie et en France (260, 262,263)	85
Tableau 19: Comparaison des fruits et légumes courants à Tahiti (Prix supermarché) aux fruits et légumes de France (Site en ligne) en juillet 2020	88
Tableau 20: Dépenses mensuelles moyennes par ménage selon la CSP du chef de ménage en 2015	89
Tableau 21: Dépenses mensuelles moyennes par UC selon la CSP du chef de ménage en 2015.....	90
Tableau 22: Objectifs macro-caloriques recommandés par l'ANSES.....	90
Tableau 23: Proposition de régime n°1	91
Tableau 24: Proposition de régime n°2	91
Tableau 25: Comparaison des principaux médicaments de la goutte en France et en Polynésie (289)	102
Tableau 26: Répartition géographique des habitants et des principales structures de soins en Polynésie française (294-297)	106
Tableau 27: Dépenses de santé en France et en Polynésie en 2018	111
Tableau 28: Consommation des médicaments antigoutteux par année de soin en Polynésie.....	111
Tableau 29: Consommation des médicaments antigoutteux par spécialité et par année.....	112

LISTE DES ABRÉVIATIONS

5-PRA	5-Phosphoribosyl amine	GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony stimulating factor
ACR	American college of rheumatology	GMP	Guanosine monophosphate
ADN	Acide désoxyribonucléique	GPRD	General Practice Research Database
ADP	Adénosine diphosphate	GTP	Guanosine triphosphate
AICAR	Amino-imidazole carboxamide ribonucléotide	HAS	Haute autorité de santé
AINS	Anti inflammatoire non stéroïdien	HD	Honoraires de dispensation
AIR	Amido-imidazole ribonucléotide	HGPRT	Hypoxanthine-Guanine phosphoribosyl transférase
ALD/LM	Affection longue durée/Longue maladie	HMGB1	High mobility group box 1
AM	Assurance maladie	HPFS	Health and professionals follow up study
AMP	Adénosine monophosphate	HTA	Hypertension artérielle
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique	IC	Intervalle de confiance
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation	IL-1 β	Interleukine 1 Beta
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament	IL-6	Interleukine 6
AP-1	Activator protein 1	IL-8	Interleukine 8
APRT	Adénosine phosphoribosyl transférase	IMC	Indice de masse corporelle
ARA II	Antagonistes du récepteur à l'angiotensine II	IMP	Inosine monophosphate
ARN	Acide ribonucléique	INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
ASC	Apoptosis-associated speck like protein containing a CARD	ISPF	Institut statistique de la Polynésie française
ASMR	Amélioration du service médical rendu	J.C	Jésus Christ
ATP	Adénosine triphosphate	LM/ALD	Longue maladie/Affection longue durée
CAIR	Carboxy-amino-imidazole	MAPK	Mitogen activated protein kinase
CGD	Chronic gout disease	MLKL	Mixed lineage kinase domain like
CHPF	Centre hospitalier de la Polynésie française	MPR	Medical possession ratio
CO ₂	Dioxyde de carbone	NAD	Nicotinamide adénine dinucléotide
COX2	Cyclo oxygénase 2	NADP	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
CPS	Caisse de Prévoyance Sociale	NET	Neutrophil Extracellular Traps
CRP	Protéine C réactive	NHIS	National Health Interview Survey
CSP	Catégorie socio-professionnelle	NRL	Nod like receptors
DAMP	Danger associated molecular pattern	NZ	Nouvelle Zélande
EP	Entretiens pharmaceutiques	OMS	Organisation mondiale de la santé
ERK	Extracellular signal regulated kinase	PAT	PRPP Glutamyl amidotransférase
EULAR	European league against rheumatology	PDC	Proportion of days covered
FAICAR	Formylaminoimidazole carboxamide ribonucléotide	PF	Polynésie française
FCP	Francs pacifique	PFHT	Prix fabricant hors taxe
FDA	Food and Drug Administration	pKa	Constante d'acidité
FGAM	Formylglycinamide ribonucléotide	PRPP	Phosphoribosylpyrophosphate
FGAR	Formylglycinamide ribonucléotide	PRR	Pattern recognition receptors
GAR	Glycinamide ribonucléotide	R-5-P	Ribose 5 phosphate
GDP	Guanosine diphosphate	ROSP	Rémunération sur objectif de santé publique
		RR	Risque relatif

SAICAR Amino-imidazole succinylcarboxamide
ribonucléotide

SFR Société française de Rhumatologie

SMR Service médical rendu

THF Tétrahydrofolate

TLR Toll like receptors

TNF α Tumeur necrosis factor alpha

TSH Thyroestimuline

TTC Toutes taxes comprises

TVA Taxe sur la valeur ajoutée

UC Unité de consommation

UK United Kingdom

UMS Urate monosodique

USA United States of America

XMP Xanthosine monophosphate

XPF Francs pacifique

INTRODUCTION

La goutte est une pathologie inflammatoire caractérisée par des crises douloureuses au niveau des articulations dont la plus touchée est celle du gros orteil. D'autres articulations peuvent être atteintes comme la cheville, le genou, le doigt, le coude ou le poignet. En l'absence de traitement, les crises durent en moyenne une à deux semaines en touchant une ou plusieurs articulations à la fois. Elles se manifestent par une douleur et une inflammation de la région articulaire, avec une difficulté à bouger celle-ci et à s'appuyer dessus. Ces crises souvent d'apparition nocturnes sont liées à un trouble du métabolisme de l'acide urique.

L'acide urique est le métabolite ultime de la dégradation des purines chez l'homme. Il possède une valeur de saturation dans le sang au-delà de laquelle il va cristalliser, c'est pour cela qu'on parle de goutte micro-cristalline. Si la production d'acide urique est trop importante ou son élimination par les reins trop faible, il va y avoir une hyperuricémie, c'est à dire un excès d'acide urique dans le sang, et formation des cristaux qui vont se déposer dans les tissus et déclencher les crises de goutte. L'hyperuricémie est donc le facteur de risque principal de la goutte.

Les autres facteurs qui interviennent dans la maladie goutteuse sont les prédispositions génétiques, l'âge, le sexe, les habitudes alimentaires, certains médicaments et des pathologies associées à des troubles de l'uricémie. On remarque que les cas de goutte sont plus fréquents dans certaines familles et populations. La grande majorité du temps, elle touche les hommes, et les premières crises de goutte se déclenchent vers l'âge de trente ans.

Considérée comme bénigne, la maladie goutteuse est plus complexe qu'on ne le pense. Elle est souvent associée à l'hypertension, l'obésité et le diabète. Sans traitement, elle évolue avec des complications comme des destructions articulaires dues aux dépôts de cristaux d'acide urique dans les articulations. Ces cristaux vont également se déposer dans les autres tissus comme la peau et les reins, entraînant ce qu'on appelle respectivement des *tophi* et une néphropathie goutteuse.

Cette pathologie en augmentation constante ces dernières années est devenue l'une des arthropathies inflammatoires les plus fréquentes dans les pays occidentaux. On attribue cette progression aux changements alimentaires et au vieillissement de la population, l'alimentation moderne plus calorique et plus grasse favorisant l'expression de prédispositions génétiques.

Cette progression est très récente alors que la goutte est une maladie ancienne, puisque sa découverte remonte à l'Antiquité : dès le cinquième siècle avant J.C, Hippocrate va associer cette pathologie invalidante qui empêche de marcher au terme *podagre* qui signifie « pris par le pied comme dans un piège ». Les descriptions et études de cette maladie depuis sa découverte ont été nombreuses et beaucoup de scientifiques se sont penchés dessus pour aboutir à nos connaissances actuelles.

L'objectif de cette thèse est de faire une synthèse de l'ensemble des connaissances sur cette pathologie afin de servir d'outil pour permettre une meilleure prise en charge par le pharmacien d'officine. J'ai choisi la goutte en particulier car c'est une pathologie dont la prévalence en Polynésie française est nettement supérieure à la moyenne métropolitaine. Étant confronté à cette affection quotidiennement, ce travail me servira précieusement durant toutes mes années d'exercice.

Cette thèse sera divisée en trois parties :

Dans une première partie nous verrons la pathologie dans son ensemble, son histoire, sa physiopathologie et son épidémiologie.

Dans une deuxième partie nous aborderons son traitement avec les recommandations de prises en charge, les molécules disponibles et les futurs traitements à venir.

Dans la dernière partie, nous verrons quelles sont les particularités de la goutte en Polynésie française et quelle est la place du pharmacien d'officine dans sa prise en charge.

PARTIE 1 La maladie

1. Histoire de la goutte

1.1 La goutte pendant l'Antiquité

La goutte a été décrite pour la première fois en 2640 avant J.C par les Égyptiens. On l'appelait la « maladie des rois » car elle se manifestait après des repas très fournis en viandes et alcools que seuls les plus riches pouvaient s'octroyer. La goutte était donc déjà associée dans l'Antiquité aux habitudes alimentaires.

Au cinquième siècle avant J.C, Hippocrate décrivait la maladie comme « la maladie qui empêche de marcher ». Il utilisait le mot grec *podagra* (podagre en français) qui signifiait « animal pris au piège par le pied » pour désigner la maladie ou une personne goutteuse. Il nota aussi que la « *podagra* » touchait préférentiellement les hommes, et qu'elle n'affectait pas les enfants ni les femmes non ménopausées. (1)

Hippocrate proposait un régime alimentaire et la prise d'*hellebore* blanche, une plante à propriétés analgésiques de la famille des Colchicacées. (2)

Au premier siècle après J.C, en se basant sur les travaux d'Hippocrate, Galien décrivit les tophi comme la manifestation d'une « *podagra* » de longue date et affirma que les femmes étaient peu susceptibles d'être affectées par cette maladie. (3)

Galien proposait des pansements faits de divers ingrédients comme de la mandragore, des câpres et de la jusquiame en application sur les zones douloureuses. Pour la phase aiguë, il donnait des comprimés à base d'aloë et des crèmes avec des graines de *conium*, des champignons et de la cervelle de cerf. (2)

Toujours au même siècle, Rufus d'Ephèse évoquait les complications systémiques possibles de la goutte et disait que les organes internes pouvaient être mortellement atteints par l'humeur goutteuse.

Il recommandait la diète en plus de saignées et des lavements, ainsi que de l'exercice physique comme des promenades ou de l'équitation. (4)

Dans l'Antiquité, la théorie des signatures partait du principe que si une plante ou une partie d'une plante ressemblait à une partie du corps humain, alors elle pouvait servir à soigner les maux qui touchaient cette partie du corps humain. Le bulbe du colchique fût comparé à l'orteil enflé du goutteux. (5)

Au IVe siècle, le médecin byzantin Actuarius, utilisa du colchique pour soulager des affections articulaires. (2)



Figure 1: Orteil enflé et bulbe du colchique

1.2 La goutte au Moyen-âge

Au VI^e siècle, Alexandre de Tralles utilisa du colchique pour le traitement de la « *podagra* »

En raison de sa toxicité, son utilisation fût abandonnée pendant plusieurs siècles. (2)

Au IX^e siècle, dérivé du latin *gutta*, le mot goutte fut employé pour définir un rhumatisme alors associé à une humeur nocive tombant « goutte à goutte » de la tête dans les articulations. Le terme goutte fut utilisé pour décrire les divers rhumatismes pendant plusieurs siècles.

Au XVI^e siècle, Ambroise Paré, un médecin de la Renaissance, remplaça le mot podagre par le mot goutte qui devint le terme spécifique de cette pathologie. (6)

1.3 La goutte à l'époque Moderne et Contemporaine

En 1679, Anthon Van Leeuwenhoek, l'inventeur du microscope, décrit pour la première fois les cristaux d'urate de sodium présent dans un tophus. Bien que ne connaissant pas la nature et la composition chimique de ces cristaux, il décrit tout de même leur apparence en forme d'aiguilles. (7)

En 1683, Thomas Sydenham, un médecin anglais lui-même goutteux, décrit précisément la goutte dans son livre *De podagra et Hydrope*, et il la différencie des autres formes d'arthrites. (3,8)

En 1776, Carl Scheele décrit l'acide urique comme l'acide caractéristique de l'urine et des calculs urinaires. (9)

En 1797, Wollaston montre que les cristaux de la goutte sont en fait des cristaux d'acide urique. (3)

En 1820, deux chimistes français, Pierre Joseph Pelletier et Joseph Bienaimé Caventou isolent la colchicine du colchique. Sa structure est identifiée 3 ans plus tard et elle reste à ce jour la molécule majeure dans le traitement des crises aiguës de goutte. (10,11)

En 1848, Alfred Baring Garrod démontre l'augmentation de l'uricémie chez les patients atteints de goutte.

En 1854, il développe le test du fil qui permet de mesurer la quantité d'acide urique dans le sérum.

En 1859, il démontre la présence de cristaux d'urate de sodium dans le cartilage articulaire d'un goutteux. Il émet l'hypothèse que les cristaux sont la cause et non la conséquence de l'inflammation. Son fils, Archibald Garrod, formulera l'hypothèse que la goutte est héréditaire et liée à un trouble du métabolisme. (3,12)

En 1947, découverte du Probenécide, un médicament uricosurique. La molécule démontre une efficacité dans le traitement de la goutte. (13)

En 1961, Daniel Mc Carthy et Joseph Hollander mettent en évidence au microscope à lumière polarisée la présence de cristaux d'urate de sodium dans le liquide synovial du goutteux. (11)

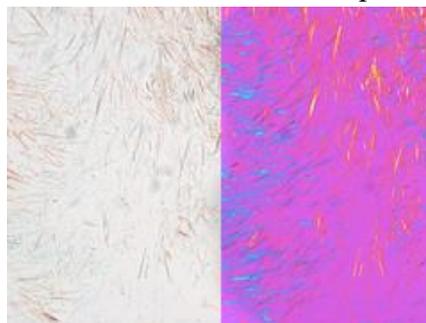


Figure 2: Cristaux d'acide urique au microscope non polarisé (gauche) et polarisé (droite)

En 1966, la FDA approuve l'utilisation de l'allopurinol, inhibiteur de la xanthine oxydase, pour le traitement de l'hyperuricémie. L'allopurinol obtient de très bons résultats dans le traitement de la goutte. (1,3,14,15)

En 2010, l'Adenuric (fébuxostat) fait son apparition, utilisée en alternative à l'allopurinol, en France. (16)

2. Physiopathologie de la goutte

2.1 Acide urique

Comme vu lors de notre introduction, l'hyperuricémie est le facteur de risque majeur de la crise de goutte, nous allons donc détailler dans ce chapitre le fonctionnement de l'acide urique dans son intégralité, de sa synthèse à son élimination. Nous passerons également en revue les différentes propriétés physico-chimiques de l'acide urique, tous ces éléments étant essentiels pour comprendre le fonctionnement de la goutte et ses traitements, que nous aborderons dans la suite de notre travail.

2.1.1 Définition

L'acide urique est une molécule évacuée par voie urinaire chez l'homme. Chez les oiseaux et les reptiles, la molécule est évacuée dans les selles. Chez les autres mammifères, l'acide urique est transformé en allantoïne par l'uricase, enzyme hépatique que l'homme a perdu au cours de l'évolution. Chez d'autres espèces, l'allantoïne est ensuite métabolisée en urée qui est éliminée via les urines. A noter que l'uricase est retrouvée chez certaines bactéries présentes dans la flore intestinale de l'homme. (17-19)

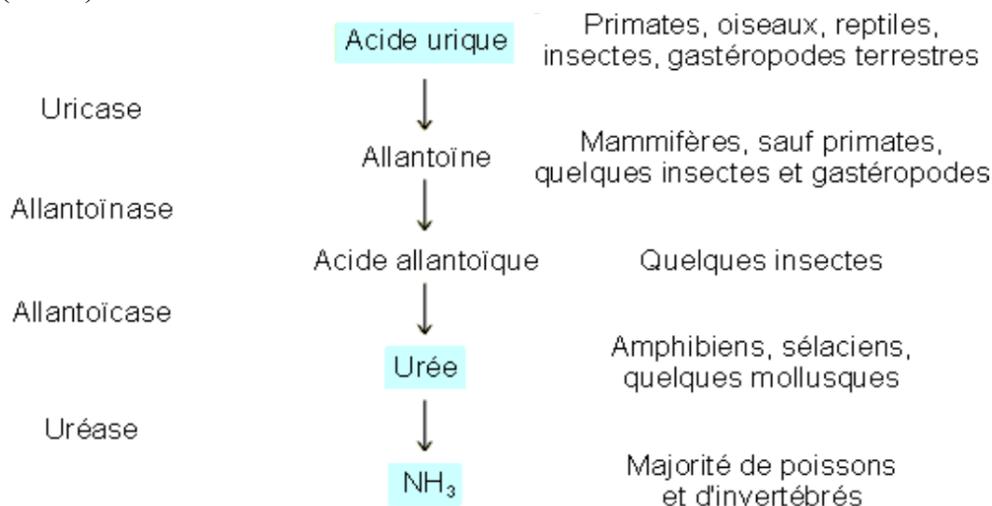


Figure 3 : Métabolisation de l'acide urique selon les espèces (17)

2.1.2 Propriétés physico-chimiques

L'acide urique est un composé chimique de formule brute C₅H₄O₃N₄ aussi appelé 2,6,8 trihydroxypurine. Il est composé d'un noyau pyrimidique et d'un noyau imidazole. (20)

C'est un acide faible de pKa 5,75 qu'on peut retrouver sous plusieurs formes : la forme moléculaire et la forme ionisée. La forme moléculaire présente un tautomérisme céto-éno, la forme céto étant la plus stable et la plus représentée. (20,21)

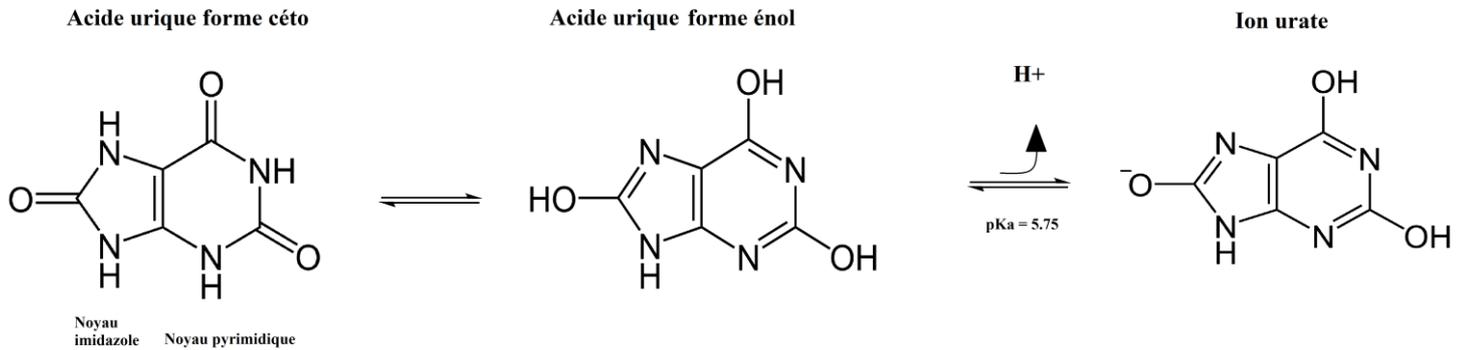


Figure 4: Structure de l'acide urique et de l'ion urate (20-22)

Selon le pH auquel on se trouve, l'équilibre sera déplacé vers la formation de la forme moléculaire si $\text{pH} < \text{pKa}$ et vers la formation de la forme ionisée si $\text{pH} > \text{pKa}$. Au pH physiologique sanguin (7,35 – 7,45) et à 37°C, l'acide urique est presque entièrement sous forme ionisée, on dit que c'est la forme dominante. La forme ionisée et la forme moléculaire sont peu solubles dans l'eau, la forme ionisée étant la plus soluble des deux. (21,23)

Solubilité dans l'eau à 20°C	
Acide urique	60mg/L
Urée	1080g/L

Tableau 1: Solubilité de l'acide urique et de l'urée à 20°C dans l'eau (20,24)

La forme ionisée peut s'associer avec des atomes de sodium qui sont sous forme de cations Na^+ pour former des sels d'urate de sodium qui sont moins solubles que la forme urate seule. Cette forme peut cristalliser et c'est celle qu'on retrouve dans la goutte lorsque les cristaux s'accumulent dans le liquide synovial des articulations. Ces cristaux peuvent s'accumuler dans d'autres tissus comme dans les reins, et l'acide urique peut également précipiter dans les urines sous la forme de calculs et provoquer des lithiases urinaires. (21,23,25,26)

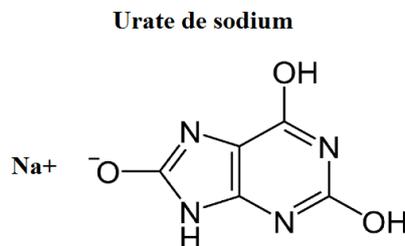


Figure 5: Urate de sodium (20)

2.1.3 Synthèse de l'acide urique

2.1.3.1 Introduction aux purines

L'acide urique n'a pas de rôle physiologique dans l'organisme humain, si ce n'est de permettre d'éliminer les atomes d'azote. L'acide urique peut également être utilisé en tant qu'indicateur de mort cellulaire. (18)

Les purines sont des molécules constituées d'un noyau pyrimidine et d'un noyau imidazole, on parle de double noyau aromatique ou de noyau purique. Le noyau purique a pour formule brute $C_5H_4N_4$.

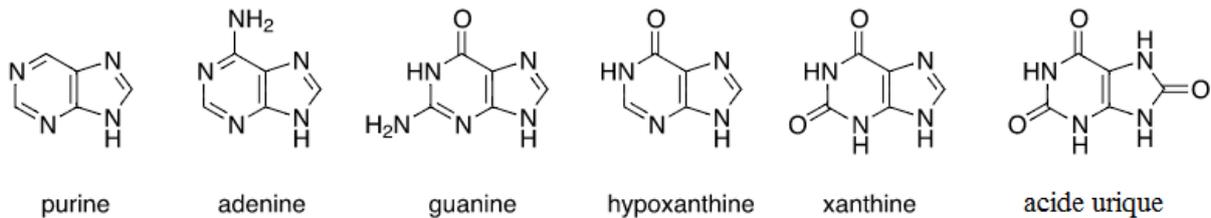


Figure 6: Structure des purines (28)

Les bases puriques sont des purines et il en existe deux : l'Adénine et la Guanine. L'Adénine est composée d'un noyau purique dont le carbone numéro 6 est substitué par une fonction amine. La Guanine est composée d'un noyau purique dont le carbone numéro 6 est substitué par une fonction cétone et le carbone numéro 2 par une fonction amine. (27)

2.1.3.2 Rôles et origines des bases puriques

Les bases puriques jouent plusieurs rôles fondamentaux dans l'organisme : Avec les autres bases azotées, les pyrimidines, ce sont des composants des acides nucléiques : l'ADN et l'ARN. Les bases azotées forment des nucléosides lorsqu'elles sont attachées à un ose : soit le ribose dans l'ARN, soit le désoxyribose dans l'ADN et lorsque ces nucléosides sont combinés à un ou plusieurs groupements phosphates on parle de nucléotides. L'ADN et l'ARN sont des polymères de nucléotides.

Pour rappel, l'ADN et l'ARN jouent un rôle de stockage, d'expression et de transmission de l'information génétique. (29)

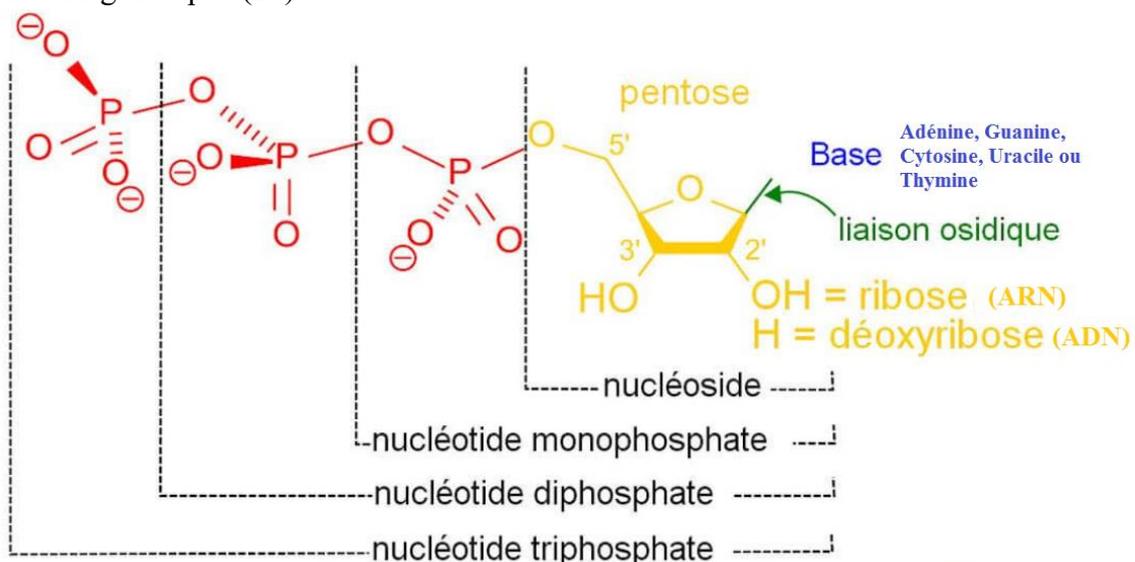


Figure 7: Structure d'un nucléotide(30)

En plus de cela, les bases puriques jouent également différents rôles sous forme de nucléosides ou nucléotides. On les retrouvent dans l'ATP, ou Adénosine triphosphate, qui est un nucléotide servant à fournir de l'énergie aux cellules, mais aussi dans les coenzymes qui permettent de catalyser des réactions, comme le coenzyme A, le NADP⁺ et le NAD⁺ et dans des transmetteurs de messages intracellulaires comme l'AMPc ou le GMP. (29)

Ces bases puriques ont plusieurs origines possibles : deux origines endogènes avec la purinosynthèse de novo et la dégradation des acides nucléiques endogènes ainsi qu'une origine exogène avec la dégradation des acides nucléiques fournis par l'alimentation. (19)

2.1.3.3 Voie exogène de la synthèse des purines

La voie exogène représente en moyenne 20% des apports en purines. Les acides nucléiques issus de l'alimentation sont métabolisés par différentes enzymes successives pour obtenir des bases puriques, la Guanine et l'Adénine . Les enzymes entrant en jeu dans ces réactions sont des nucléases, des nucléotidases puis des nucléosidases. (19,31,32)

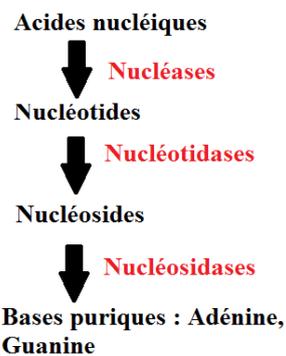


Figure 8: Voie exogène de synthèse des bases puriques (19)

Selon le régime alimentaire de chacun, cet apport en purine peut augmenter et constituer un facteur de risque important dans la goutte. Il existe des aliments riches en purines comme les viandes rouges, la bière et d'autres que nous verrons plus tard. (33)

2.1.3.4 Voie endogène de synthèse : la voie de récupération

La voie de récupération est moins importante que la purinosynthèse de novo et représente environ 20% de la synthèse purique totale. Elle fonctionne de la même manière que la synthèse exogène avec une action de plusieurs enzymes successives sur des acides nucléiques provenant de la lyse ou du renouvellement cellulaire pour former les bases puriques. (19,32,34)

2.1.3.5 Voie endogène de synthèse : la purinosynthèse de novo

2.1.3.5.1 Synthèse de l'IMP à partir du Ribose-5-Phosphate

La purinosynthèse de novo a principalement lieu dans le foie. Elle va dans un premier temps créer une molécule d'IMP, ou Inosine monophosphate, en partant du Ribose-5-Phosphate (R-5-P).

Pour rappel, le R-5-P est une molécule issue de la voie des pentoses phosphates, une des voies métaboliques principales de l'organisme servant à produire de l'énergie.

Cette synthèse d'IMP va servir à constituer le noyau purique en faisant intervenir d'autres molécules qui vont céder leurs atomes. Elle fait intervenir au total 11 enzymes différentes, dont les deux premières sont régulées par des phénomènes de rétrocontrôles. (34-36)

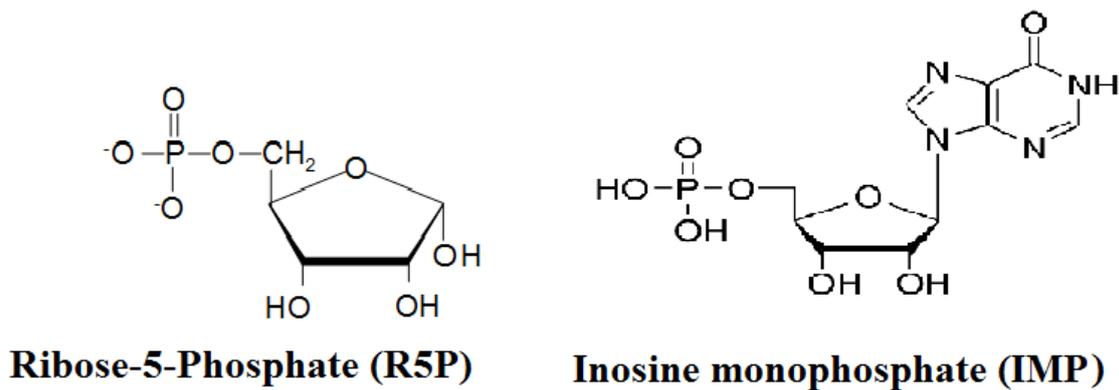


Figure 9: Structure du Ribose-5-Phosphate et de l'IMP (37)

Etape 1 : Formation du PRPP

La première enzyme intervenant est la Ribose-phosphate diphosphokinase (aussi appelée PRPP synthétase) qui va transformer le R-5-P en PRPP, ou phosphoribosylpyrophosphate. L'enzyme transfère 2 phosphates d'une molécule d'ATP sur le R-5-P. Cette réaction est régulée par des effets de rétrocontrôle : La présence d'ADP (Adénosine diphosphate) et GDP (Guanosine diphosphate) inhibe la ribose-phosphate diphosphokinase.

Le PRPP est un substrat qui intervient dans plusieurs voies de synthèses différentes et est considéré comme un carrefour métabolique car il peut conduire soit à la synthèse des purines, soit à la synthèse des pyrimidines. (34,35)

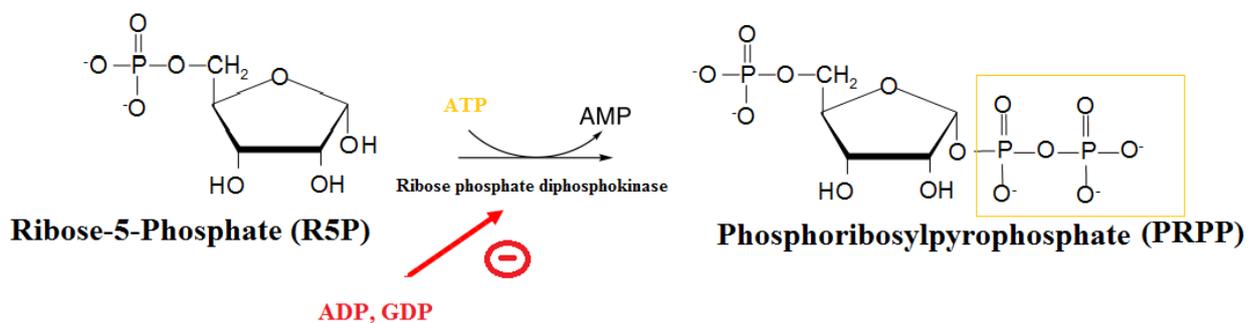


Figure 10: Synthèse du PRPP par la ribose-phosphate diphosphokinase (28)

Etape 2 : Formation du 5-PRA

La deuxième enzyme intervenant est la PRPP glutamyl amidotransférase (PAT) qui transfère une fonction amide provenant d'un acide aminé de glutamine sur le PRPP, formant du 5-Phosphoribosyl amine (5-PRA) et du glutamate. Cette réaction permet l'intégration du premier atome qui constituera plus tard le squelette du noyau purique, c'est l'atome d'azote N₉.

Cette réaction est également régulée par des rétrocontrôles : l'enzyme PAT est inhibée par l'IMP, le GMP et l'AMP qui sont des produits des réactions enzymatiques qui surviennent après celle-ci. (34,35)

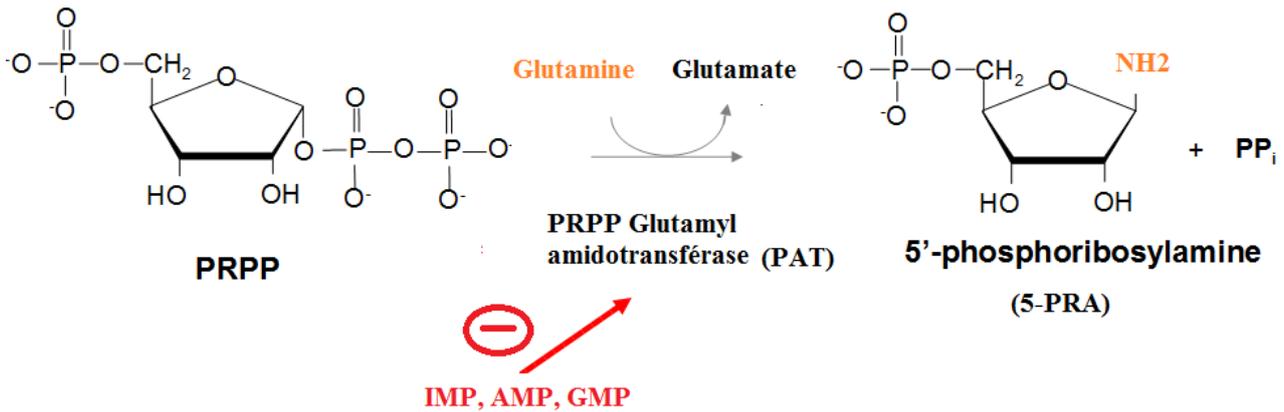


Figure 11: Synthèse du 5-PRA par la PAT

Etape 3 : Formation du GAR

La Phosphoribosylamine-glycine ligase (PRA Glycine ligase ou GAR synthétase) transforme la 5-PRA en glycinamide ribonucléotide (GAR). La réaction fait intervenir de la glycine et de l'ATP. Cette réaction permet d'intégrer 3 atomes du noyau purique : les carbones C₄ et C₅ et l'azote N₆. (34,35)

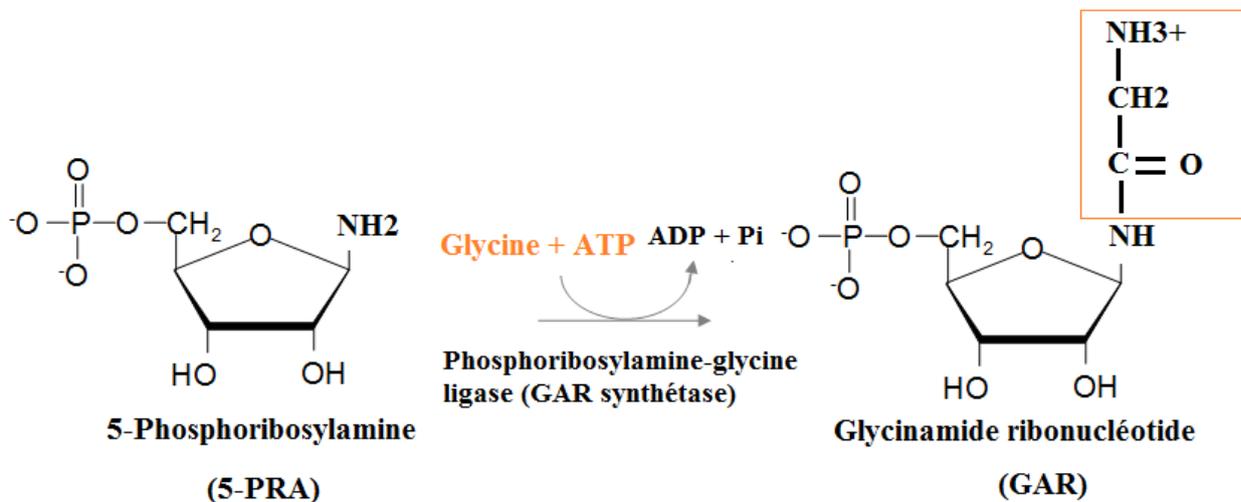


Figure 12: Synthèse du GAR par la GAR synthétase

Etape 4 : Formation du FGAR.

La Phosphoribosylglycinamide formyltransférase (GAR Formyltransférase) forme du Formylglycinamide ribonucléotide (FGAR). La réaction fait intervenir du formyl-tétrahydrofolate (Formyl-THF) qui va céder son groupe formyl. Cette étape permet d'intégrer le carbone C₈. (34,35)

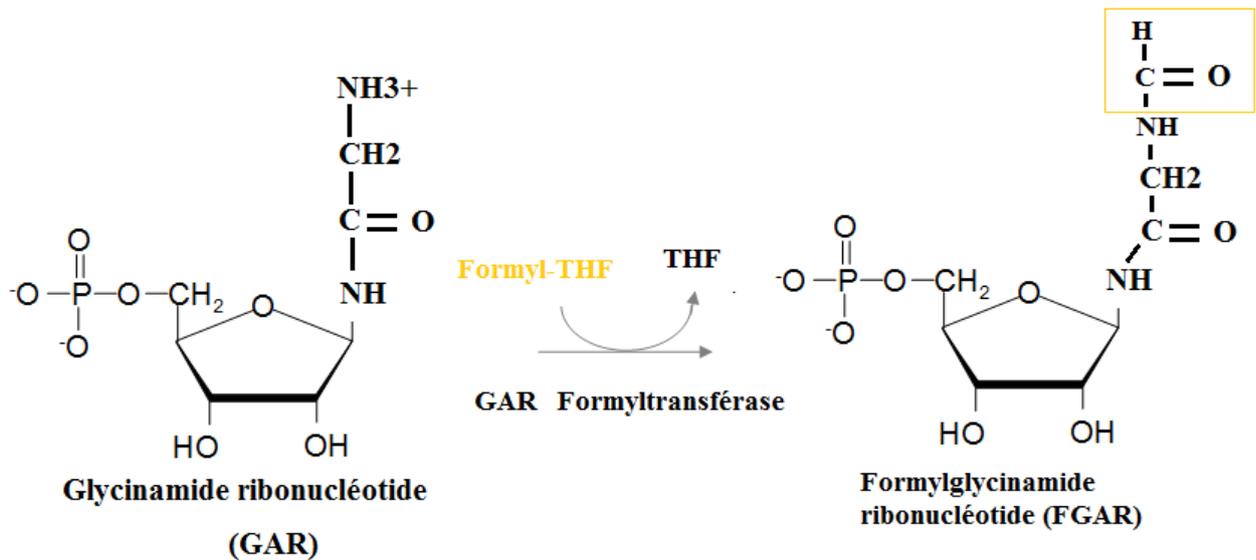


Figure 13: Synthèse du FGAR par la GAR Formyltransférase

Etape 5 : Formation du FGAM.

La phosphoribosylformylglycinamide synthase transfère un azote d'un deuxième acide aminé de glutamine pour donner du FormylGlycinAmidine ribonucléotide (FGAM). La réaction fait également intervenir de l'ATP. Elle permet d'intégrer l'azote N₃. (34,35)

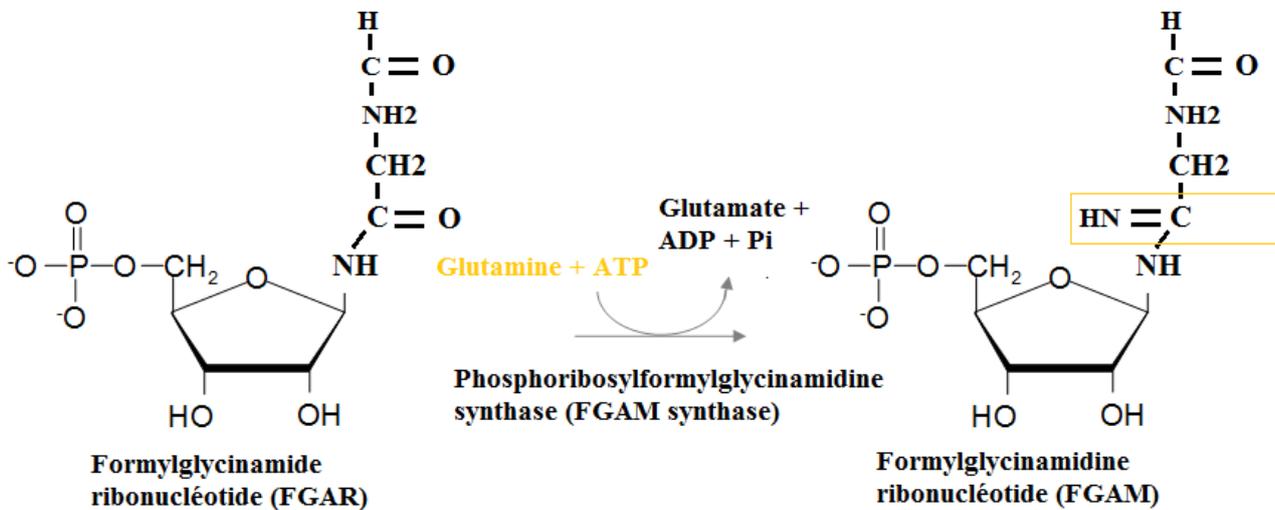


Figure 14: Synthèse du FGAM par la FGAM synthase

Etape 6 : Formation de l'AIR.

La phosphoribosylformylglycinamide cyclo-ligase ou phosphoribosyl-amino-imidazole synthase (AIR synthase) fait intervenir une molécule d'ATP et forme un Amino-Imidazole ribonucléotide. On a donc la formation du premier des deux noyaux d'une purine : le noyau imidazole. (34,35)

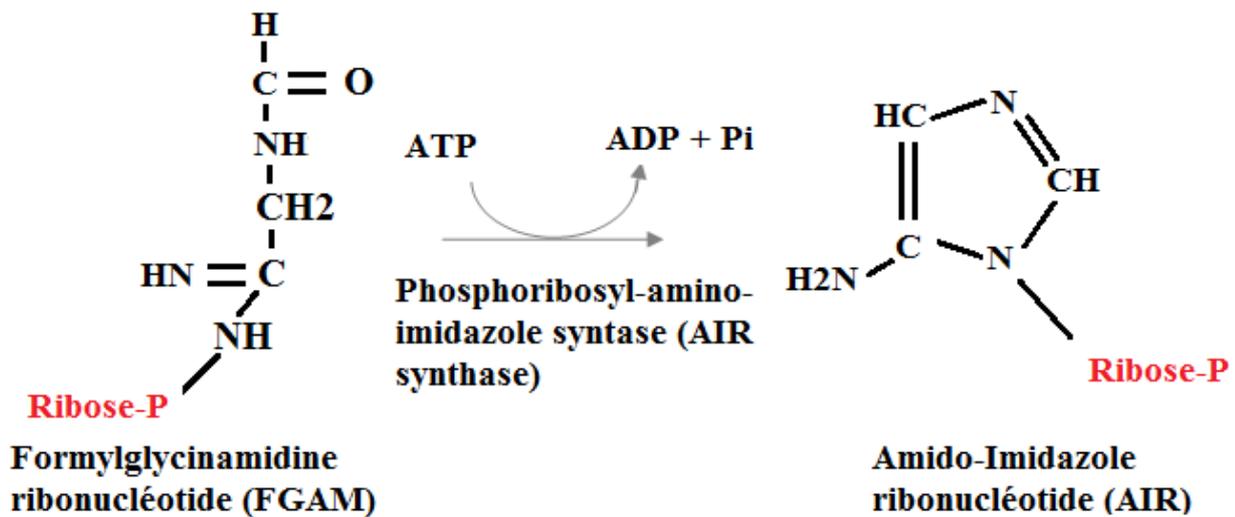


Figure 15: Synthèse de l'AIR par l'AIR synthase

Etape 7 : Formation de CAIR

Les étapes n°7 à 11 vont servir à la formation du deuxième noyau qui forme les purines : le noyau pyrimidique. La phosphoribosylamino-imidazole carboxylase (AIR carboxylase) va fixer un CO₂ sous forme de bicarbonate HCO₃⁻ à notre Amido-Imidazole ribonucléotide pour former du Carboxyamino-imidazole (CAIR). On a alors l'introduction du carbone C₆. (34,35)

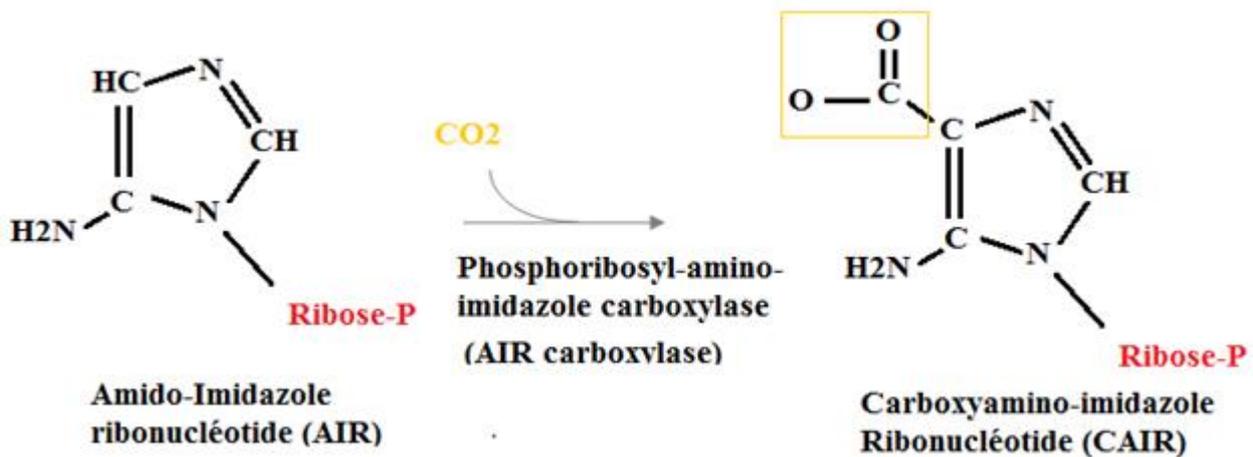


Figure 16: Synthèse du CAIR par l'AIR carboxylase

Etape 8 : Synthèse du SAICAIR.

La phosphoribosylaminoimidazole-succinocarboxamide synthase (SAICAIR synthase) permet d'introduire l'atome d'azote N₁. Elle fait intervenir une molécule d'aspartate et une molécule d'ATP. (34,35)

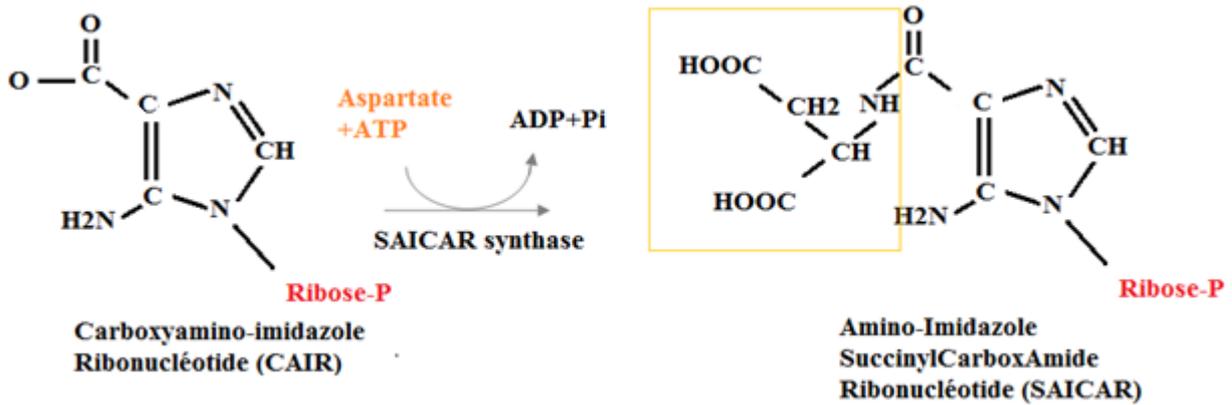


Figure 17: Synthèse du SAICAR par la SAICAR synthase

Etape 9 : Synthèse de l'AICAR.

L'adénylosuccinate lyase va transformer notre SAICAR en Amino-Imidazole Carboxamide Ribonucléotide (AICAR) en retirant une molécule de fumarate. (34,35)

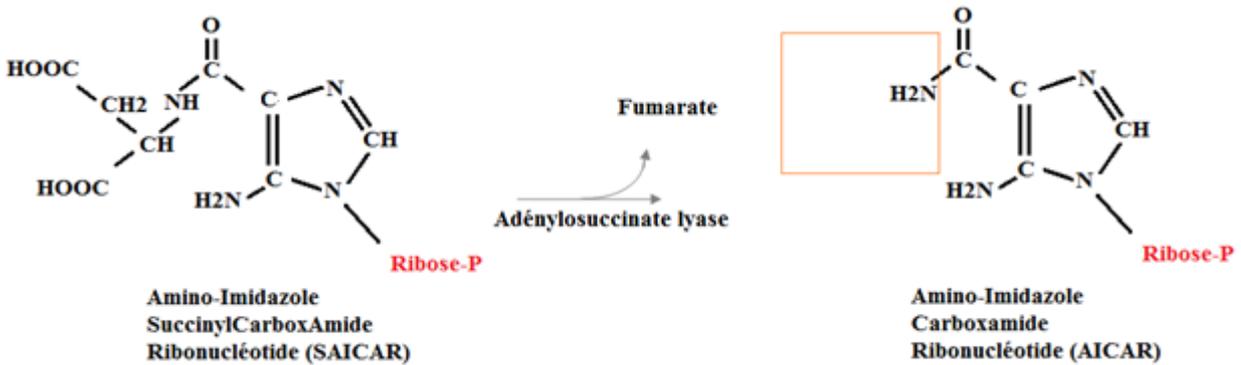


Figure 18: Synthèse de l'AICAR par l'Adénylosuccinate lyase

Etape 10 : Formation du FAICAR

On a une deuxième molécule de formyl-THF qui va céder son groupement formyl à l'AICAR. L'enzyme en charge de la réaction est la phosphoribosylaminoimidazolecarboxamide formyltransférase (AICAR formyltransférase). Elle permet d'intégrer le dernier atome manquant à notre noyau purique : l'atome de carbone C₂.(34,35)

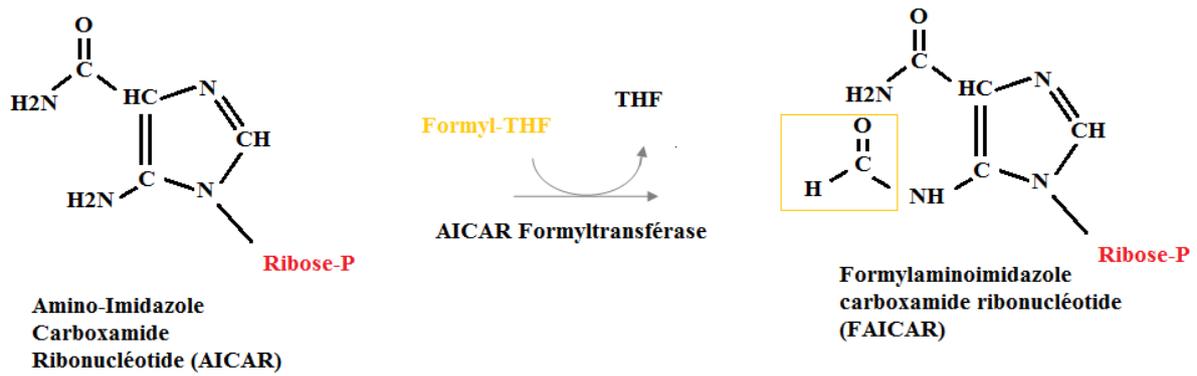


Figure 19: Synthèse du FAICAR par l'AICAR Formyltransférase

Etape 11 : Formation de l'IMP

C'est la dernière étape de la synthèse de l'IMP. L'enzyme IMP cyclohydrolase ou IMP synthase, ferme le cycle par déshydratation, le carbone C₂ se lie à l'atome d'azote N₁ et on obtient le noyau pyrimidique. La base purique ainsi obtenue est l'hypoxanthine. (34,35)

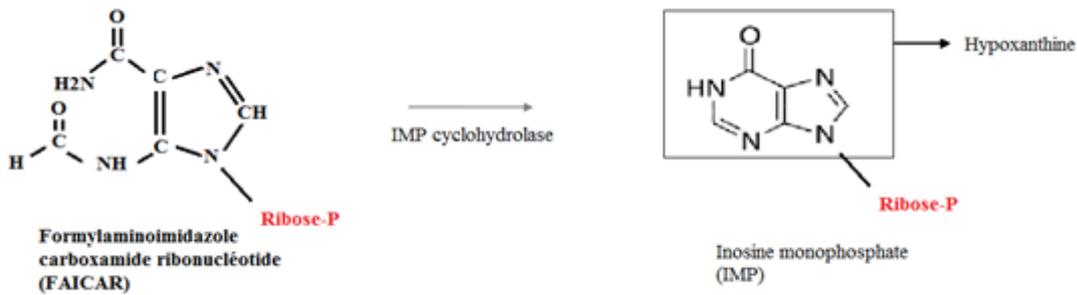


Figure 20: Synthèse de l'IMP par l'IMP cyclohydrolase

Au total, pour former de l'IMP à partir du Ribose-5-phosphate, il faut 11 réactions enzymatiques. Elle nécessite 5 ATP, deux Glutamines, deux Formyl-THF, une Glycine, un CO₂ et un Aspartate. (34,35)

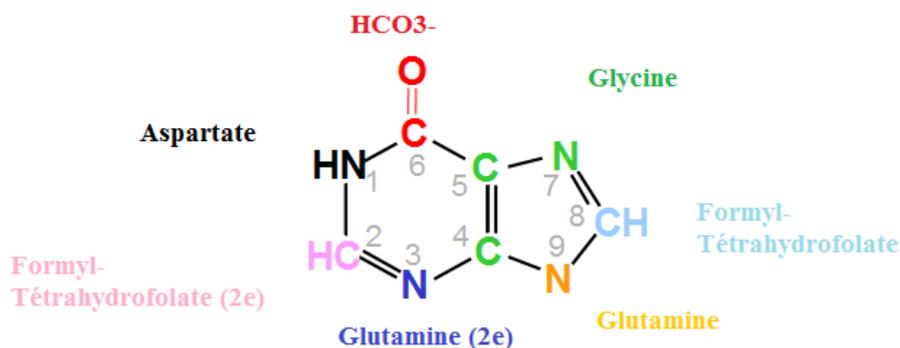
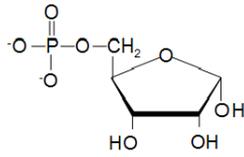
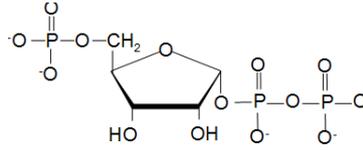


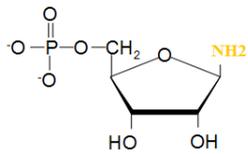
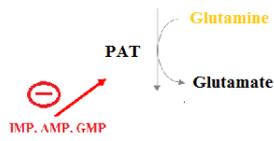
Figure 21: Noyau purique de l'IMP et origine de ses atomes (34-36)



Ribose-5-Phosphate (R5P)

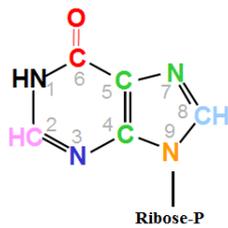
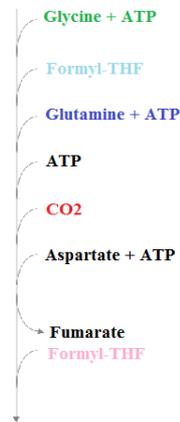


PRPP



5-Phosphoribosylamine

(5-PRA)



Inosine monophosphate (IMP)

Figure 22: Synthèse de l'IMP simplifiée (34,35)

2.1.3.5.2 Synthèse des bases puriques à partir de l'IMP

Nous allons maintenant voir la deuxième partie de la synthèse des bases puriques. Les deux bases puriques, l'Adénine et la Guanine, sont toutes deux obtenues à partir de l'IMP. Les bases puriques Adénine et Guanine, comme l'IMP, seront liées à un Ribose phosphate : On obtiendra l'AMP (Adénosine monophosphate) et le GMP (Guanosine monophosphate). L'obtention de l'AMP et GMP constitue une bifurcation. Afin que l'AMP et le GMP soient obtenus en quantités proportionnelles, il y a un système de réaction croisée : la synthèse d'AMP nécessite du GTP (obtenu à partir de GMP) et la synthèse de GMP nécessite de l'ATP (obtenu à partir de l'AMP). En plus de cela, il y a des rétrocontrôles enzymatiques en place pour que l'AMP et le GMP inhibent respectivement leur propre synthèse. (34,35)

Synthèse de l'AMP :

Deux étapes conduisent à la formation de l'AMP. Une première étape catalysée par l'Adénylosuccinate synthétase transforme l'IMP en Adénylosuccinate. La deuxième étape catalysée par l'Adénylosuccinate lyase transforme l'Adénylosuccinate en AMP. Au final, on a remplacé la fonction cétone attachée au carbone C₆ par une fonction Amine NH₂ pour avoir l'AMP. Il y a une enzyme qui produit la réaction inverse et qui redonne de l'IMP à partir de l'AMP. Cette enzyme, l'AMP désaminase, est activée en présence d'ATP, c'est un mécanisme supplémentaire pour réguler la synthèse d'AMP et GMP en proportions équivalentes. En cas d'excès d'ATP, cette enzyme retransforme l'AMP en IMP qui va pouvoir donner du GMP à la place. (34,35)

Synthèse de GMP :

Deux étapes sont aussi nécessaires. L'IMP déshydrogénase transforme l'IMP en Xanthosine monophosphate (XMP) en accrochant une fonction cétone au carbone C₂ du noyau purique. Une deuxième réaction faisant intervenir la GMP synthase transforme le XMP en GMP en remplaçant la fonction cétone précédemment ajoutée par une fonction amine. (34,35)

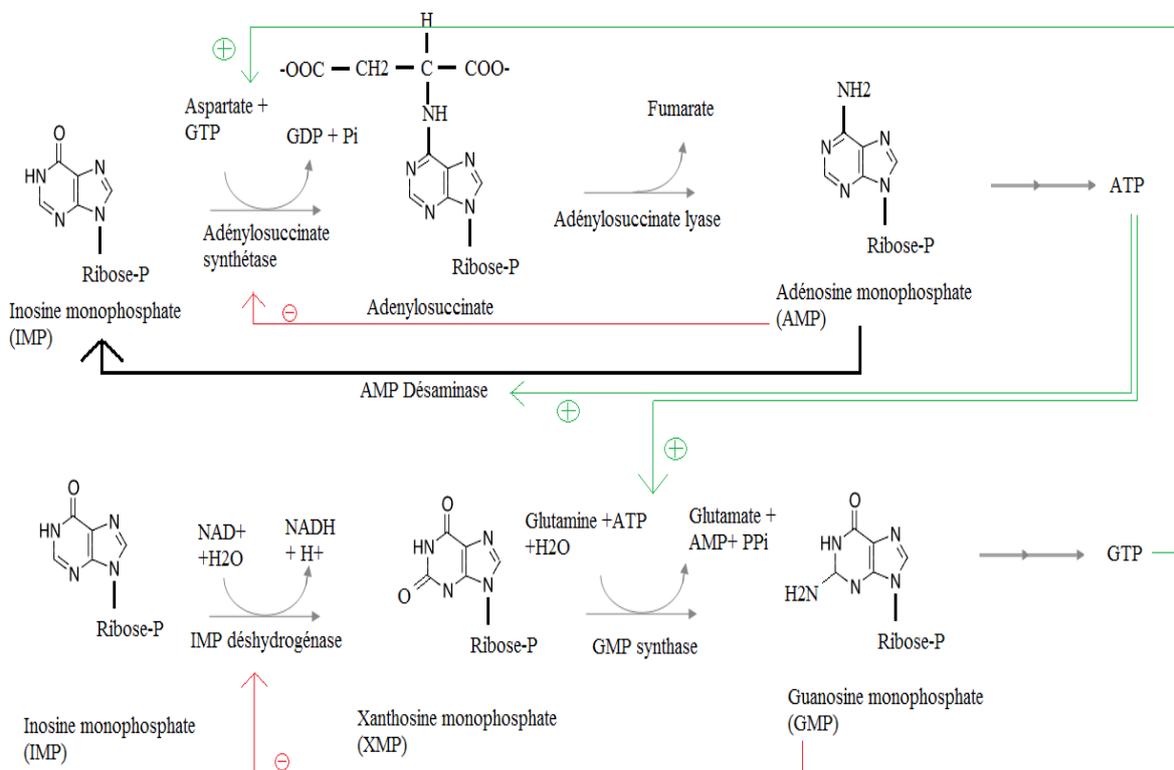


Figure 23: Synthèse de l'AMP et du GMP (34,35)

2.1.3.5.3 Voie de sauvetage des bases puriques

Il existe une voie de sauvetage des bases puriques permettant d'économiser de l'énergie aux cellules, car la purinosynthèse de novo est coûteuse en énergie. La voie de sauvetage permet de prendre les bases puriques libres d'Adénine, de Guanine et d'Hypoxanthine et les transforme respectivement en AMP, GMP et IMP qui sont leurs nucléotides correspondants.

Deux enzymes sont responsables des réactions de sauvetage :

L'Adénosine phosphoribosyl transférase (APRT) transforme l'adénine et du PRPP en AMP.

L'Hypoxanthine-Guanine phosphoribosyl transférase (HGPRT) transforme l'Hypoxanthine ou de la Guanine avec du PRPP en IMP ou GMP.

De la même manière que pour la voie de synthèse de l'AMP et du GMP, un processus de régulation est en place pour équilibrer les proportions d'AMP et de GMP. Un excès dans la voie AMP inhibe l'enzyme APRT et un excès dans la voie GMP inhibe l'HGPRT.

Il existe aussi une enzyme qui permet de transformer un nucléoside, l'Adénosine, en AMP. C'est l'Adénosine kinase qui se charge de cette réaction en présence d'ATP. (34,35)

2.1.3.6 Catabolisme des purines et formation de l'acide urique

Nous allons maintenant voir les réactions qui conduisent à la formation d'acide urique à partir des différents nucléotides que nous avons vu jusqu'ici, à savoir l'IMP, l'ADP, le GDP et le XMP. Les réactions qui suivent se font essentiellement dans le foie.

Pour obtenir l'acide urique à partir d'un de nos nucléotides, on a au moins 3 enzymes différentes qui interviennent, qui sont : une nucléotidase, une purine nucléoside phosphorylase ou nucléosidase, et la xanthine oxydase.

Le cas le plus simple est celui du XMP, ou Xanthosine monophosphate. La nucléotidase transforme notre nucléotide XMP en nucléoside Xanthosine. Ensuite la purine nucléotide phosphorylase transforme notre nucléoside Xanthosine en base libre, la Xanthine. Enfin, la Xanthine oxydase catalyse la dernière réaction qui mène à l'acide urique, en instaurant une fonction cétone sur le carbone C₈.

Dans le cas de l'IMP, une étape se rajoute, la base libre de l'IMP, l'hypoxanthine, est transformée en Xanthine par la Xanthine oxydase avant d'être transformé en acide urique toujours par la même enzyme qui intervient deux fois dans ce cas-ci.

Le GMP a aussi une étape supplémentaire avec sa base libre, la Guanine, qui est transformée en Xanthine par la Guanine désaminase.

Et enfin l'AMP est transformée en acide urique en rejoignant la voie de catabolisation de l'IMP : Soit au stade de nucléotide en se transformant en IMP, soit au stade de nucléoside en étant métabolisée en Inosine.

Dans le premier cas l'AMP désaminase transforme l'AMP en IMP, comme vu sur la figure 25, et le processus continue comme pour la catabolisation de l'IMP, soit une nucléotidase transforme l'AMP en nucléoside, l'Adénosine, qui va être transformée en Inosine par l'Adénosine et continuer comme sur la voie de l'IMP. (34,35)

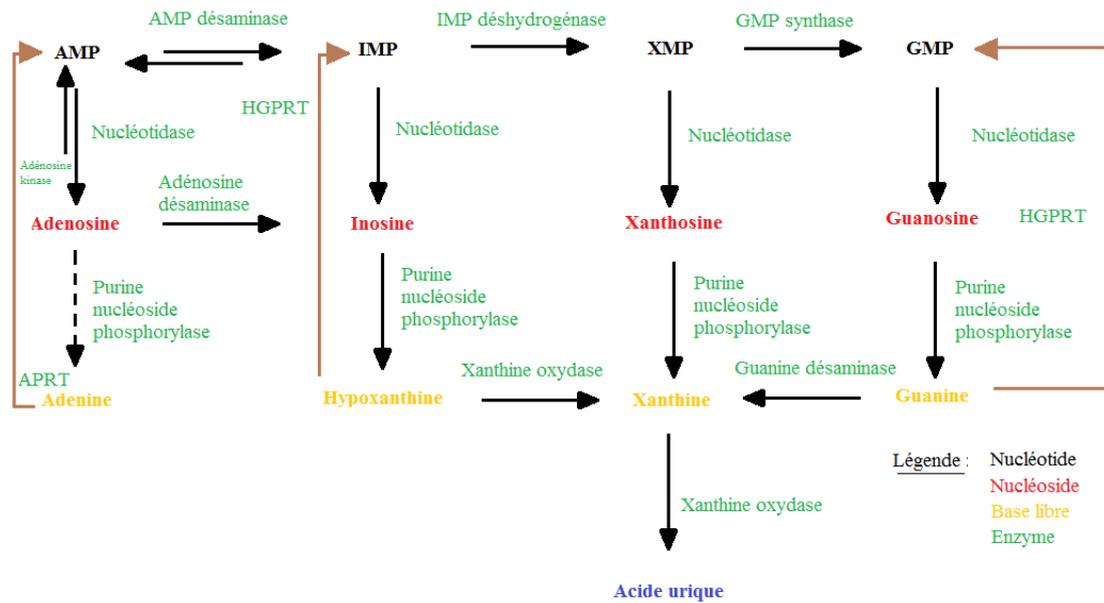


Figure 24: Catabolisme des nucléotides

2.1.3.7 Schéma général de la synthèse de l'acide urique

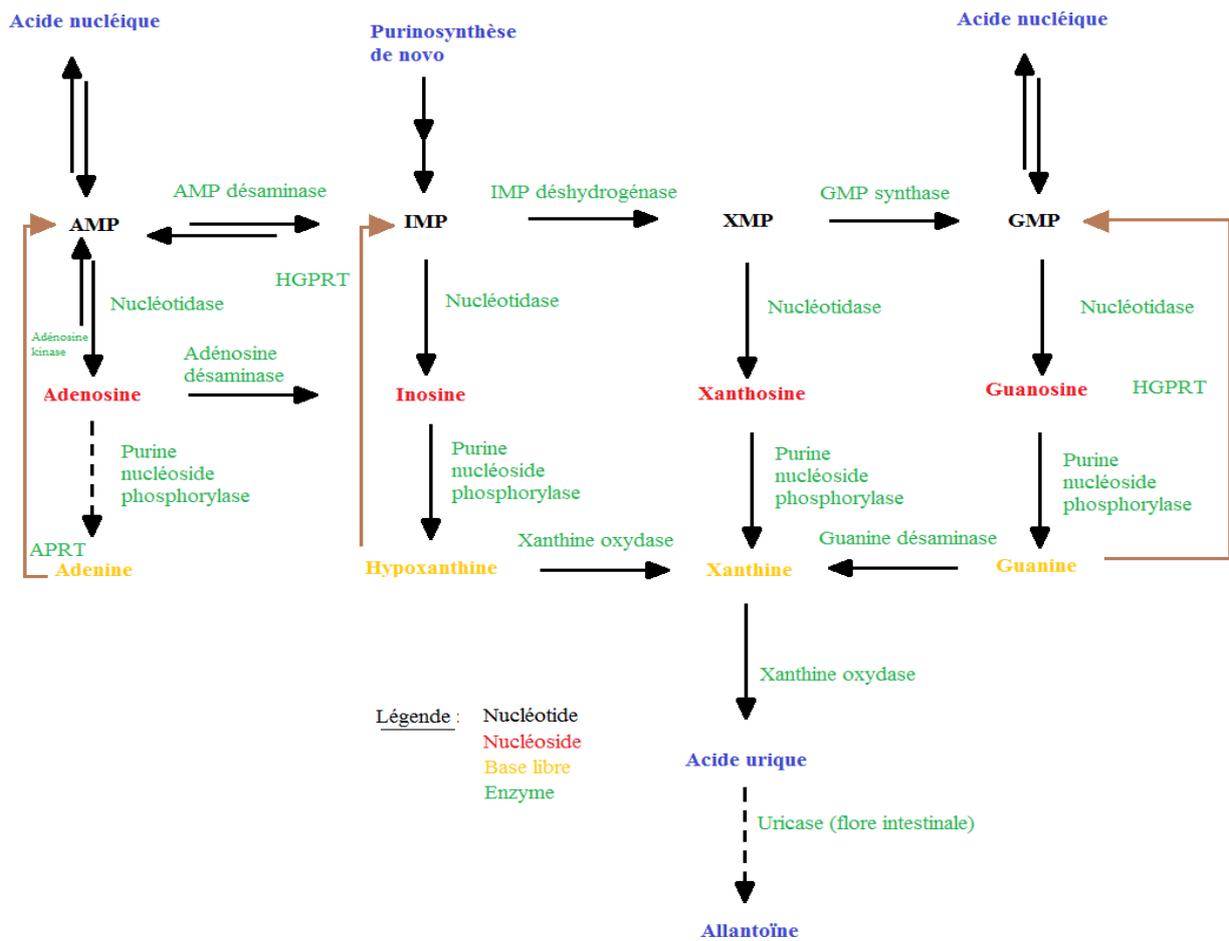


Figure 25: Schéma général simplifié de la synthèse d'acide urique (34,35)

La synthèse de l'acide urique est relativement complexe et fait intervenir beaucoup de réactions enzymatiques différentes. Le métabolisme des purines est strictement régulé au vu de son importance pour le fonctionnement de l'organisme étant donné leur indispensabilité pour former l'ADN et l'ARN.

2.1.4 Elimination de l'acide urique

Nous allons maintenant voir comment l'acide urique est éliminé de l'organisme. Pour rappel, celui-ci est un déchet azoté qui doit être éliminé car sa surcharge et la cristallisation en cristaux d'urate de sodium est pathologique. Comprendre comment l'acide urique est éliminé, et les éventuels troubles liés à son élimination sont très important pour comprendre la pathologie goutteuse, au même titre que sa synthèse que nous venons d'exposer, car ce qui va déterminer la concentration en acide urique dans le sang est l'équilibre entre sa synthèse et son élimination.

L'acide urique est éliminé de deux manières chez l'homme:

Par les reins en grande majorité, environ 70% de l'élimination, et les 30% restants via l'intestin grâce à la flore intestinale qui possède l'uricase qui permet de transformer l'acide urique en allantoïne. (19,32)

2.1.4.1 Elimination rénale

2.1.4.1.1 Rappel

C'est la voie principale d'élimination de l'acide urique, l'un des rôles principaux des reins étant d'éliminer par voie urinaire les déchets produits par l'organisme. On va avoir 4 étapes différentes qui sont les étapes habituelles lors de l'élimination par voie rénale : La filtration glomérulaire, la réabsorption et la sécrétion tubulaire, et en dernier l'excrétion rénale. Ces étapes font intervenir des transporteurs qui permettent les échanges entre le sang et l'urine.

2.1.4.1.2 Etapes de l'élimination rénale de l'acide urique

Etape 1: L'acide urique sanguin arrive au glomérule par des artérioles afférentes, il est filtré dans sa quasi-totalité car il est très peu lié aux protéines plasmatiques.

Etape 2: Réabsorption dans la cellule, environ 99% de l'acide urique est réabsorbé.

Etape 3: Sécrétion, environ 50% de l'acide urique est sécrété dans la lumière du tube.

Etape 4: Pour l'acide urique, il y a une deuxième réabsorption dite post-sécrétoire, 40% de l'acide urique est réabsorbé.

Etape 5: Les 10% restants d'acide urique sont excrétés du rein et sont éliminés par voie urinaire. (38)

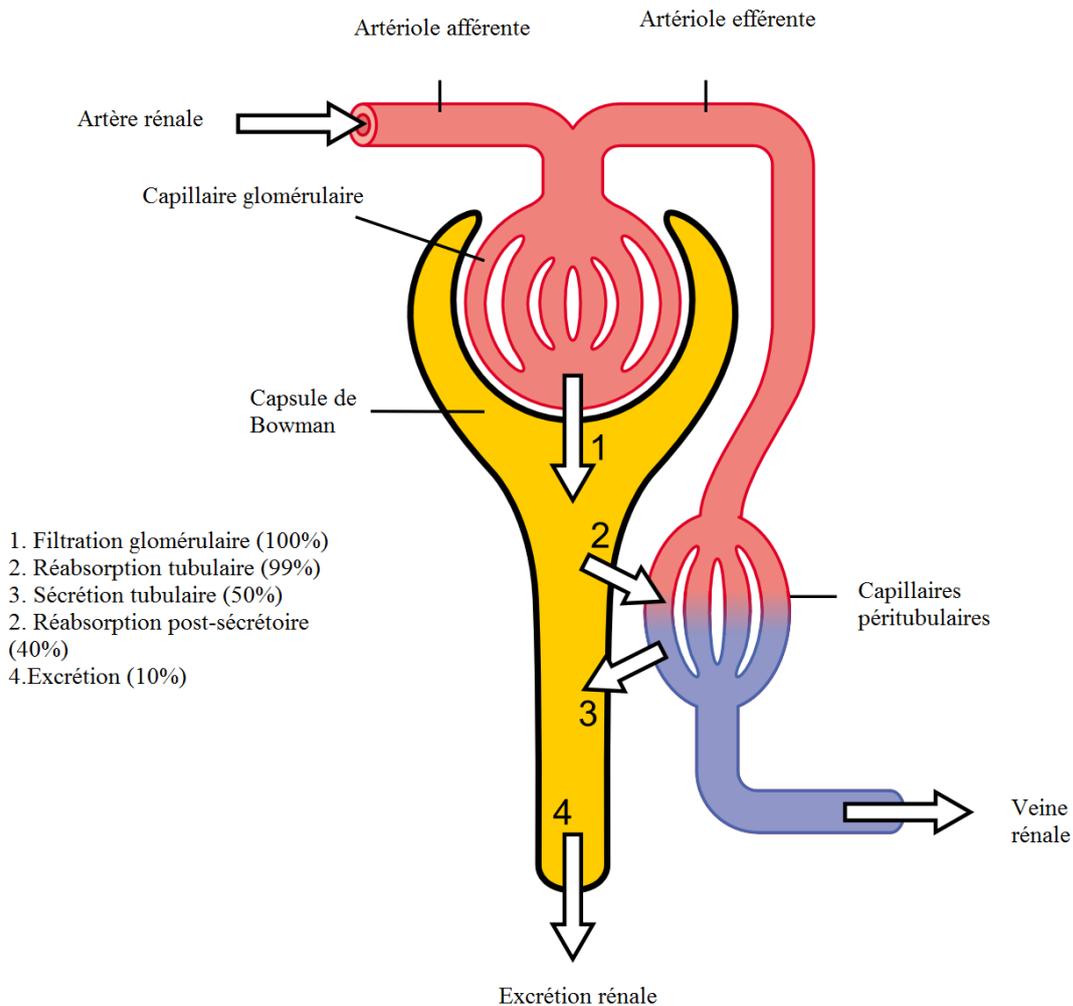


Figure 26: Excrétion rénale de l'acide urique (39)

2.1.4.1.3 Transporteurs et co-transporteurs impliqués

Nous allons distinguer les transporteurs en plusieurs catégories : les transporteurs au pôle apical de la cellule tubulaire, qui gèrent les transports entre la cellule et la lumière tubulaire dans un sens et dans l'autre, et les transporteurs au pôle basal qui gèrent les transports entre le sang et la cellule tubulaire. On parlera de transporteurs lorsque le transporteur en question se charge du transport de l'acide urique et de co-transporteurs qui sont des transporteurs associés en chargeant du transport d'autres molécules afin de préserver l'électroneutralité.

2.1.4.1.4 Transporteurs et co-transporteurs au pôle basal

Les transporteurs OAT1 et OAT3 font sortir l'acide urique de la cellule en échange de sodium Na^+ et d'un anion dicarboxylique via le co-transporteur SLC13A3.

Le transporteur GLUT9 qu'on retrouve aux deux pôles de la cellule fait transporter l'acide urique vers le compartiment sanguin. Il est codé par le gène SLC2A9v1 pour la partie apicale. (38,40)

2.1.4.1.5 Transporteurs et co-transporteurs au pôle apical

Au pôle apical, on va séparer en deux parties les transporteurs et co-transporteurs : ceux en charge de la réabsorption et ceux en charge de la sécrétion.

Réabsorption :

On a les transporteurs URAT1, OAT4 et GLUT9 qui font rentrer l'acide urique dans la cellule. Les co-transporteurs entrant en jeu sont le SLC5A8 et le SLC5A12, ils font entrer du sodium Na⁺ et des anions monocarboxyliques. URAT1 est codé par le gène SLC22A12 et OAT4 est codé par le gène SLC22A11.

Le transporteur GLUT9 au pôle apical fait entrer de l'acide urique dans la cellule, il est codé par le gène SLC2A9v2.

Sécrétion :

Plusieurs transporteurs entrent en jeu lors de la sécrétion tubulaire : MRP4, NPT1 et BCRP. MRP4 est codé par le gène ABCC4, NPT1 par le gène SLC17A1 et BCRP par le gène ABCG2.(11,23,38,40-43)

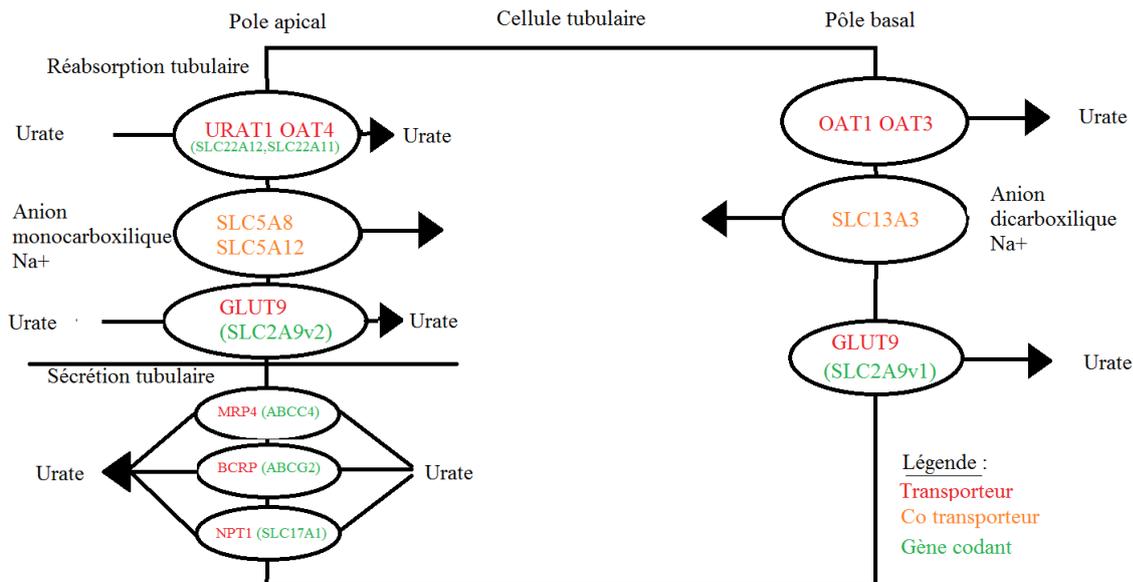


Figure 27: Transport de l'acide urique dans les cellules tubulaires du rein (11,23,38,40-43)

2.1.4.1.6 Régulation des transports

Les variations génétiques de URAT1, BCRP, NPT1 et OAT4 sont associées à des modifications de l'uricémie.

Les transporteurs de l'acide urique ne sont pas des transporteurs exclusifs, il peut y avoir un effet d'inhibition compétitive par d'autres molécules utilisant les mêmes transporteurs, comme par exemple l'URAT1 qui transporte également le pyrazinamide, l'acide nicotinique et le lactate.

Autre exemple, OAT1 transporte également plusieurs médicaments comme les AINS et le furosémide. OAT3 transporte des statines et des antihistaminiques.

D'une autre manière, des médicaments vont aussi inhiber directement certains transporteurs, comme par exemple le probénécide qui est un médicament uricosurique, que nous verrons plus en détail plus tard, inhibe les transporteurs OAT 1 et 3, diminuant ainsi la réabsorption de l'acide urique. Autre exemple, le lopinavir et le ritonavir sont des inhibiteurs faibles des transporteurs OAT1, OAT3 et MRP4.

De manière plus générale, les facteurs qui vont influencer l'efficacité de la fonction rénale vont impacter l'élimination de l'acide urique. Nous verrons plus en détail ces facteurs dans une partie ultérieure. (11,23,38,40-43)

2.1.4.2 Elimination intestinale

L'uricase permet de transformer l'acide urique en allantoïne. Cette enzyme a disparu chez les primates mais on peut la retrouver dans les bactéries de notre flore intestinale. Cette élimination par la flore intestinale bien qu'elle ne représente que 30 % de la fraction éliminée n'est pas insignifiante et des traitements par des uricases ont été envisagés et testés. (32)

En France, une uricase qui n'a pas l'AMM pour la goutte a prouvé son efficacité sur la baisse de l'uricémie. C'est la rasburicase, Fasturtec®, et elle a l'AMM dans la prévention du syndrome de lyse. Son utilisation dans la goutte est toutefois limitée à cause de sa demi-vie trop courte et ses effets indésirables d'immunogénicité.

Aux Etats-Unis, une autre uricase, la pégloticase Krystexxa® est utilisée à la dose de 8mg toutes les deux semaines pour les patients avec une goutte chronique intolérants aux hypo-uricémiants habituels. (44,45)

2.1.5 Equilibre entre synthèse et élimination de l'acide urique

La concentration en acide urique sanguine résulte du bilan entre sa synthèse et son élimination. On appelle pool miscible d'acide urique la quantité d'acide urique échangeable dans l'organisme. Ce pool moyen se situe à environ 1000mg par jour. Parmi les différents apports, nous avons les apports d'origine exogène qui représentent environ 125mg/jour, des apports d'origine endogène qui sont divisés en deux parties : le catabolisme des acides nucléiques cellulaires donne 75mg/jour et la purinosynthèse de novo 400mg/jour. Pour l'élimination, on a le rein qui élimine entre 400 à 450mg/jour et l'intestin qui élimine entre 150 à 200mg/j.

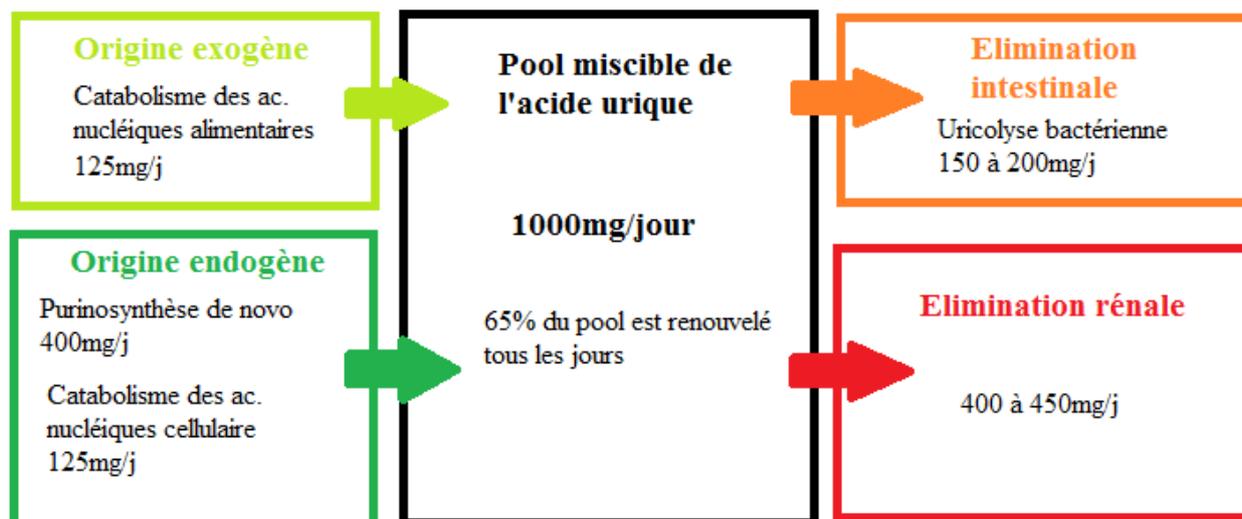


Figure 28: Pool miscible de l'acide urique (32)

Ces chiffres sont variables d'un individu à l'autre et la documentation bibliographique le montre car les chiffres varient selon les sources (11,23,26,32). Ce qu'il faut surtout retenir ce sont les proportions des entrées et sorties, et que dans les cas pathologiques comme la goutte, le pool miscible est fortement augmenté, soit par une augmentation des apports ou une diminution de l'élimination, soit par les deux mécanismes combinés. Dans la goutte primitive, 30% des cas sont dus à une diminution de l'élimination rénale et 70% des cas sont dus à une combinaison entre diminution de l'élimination rénale et augmentation de la purinosynthèse.

Nous allons maintenant aborder l'hyperuricémie. Nous avons vu que les facteurs entrant en jeu dans

la régulation de l'uricémie sont nombreux, comme l'alimentation, la fonction rénale, les médicaments, la génétique, et des modulations de ces facteurs peuvent conduire à une hyperuricémie. (26,32,46)

2.2 Hyperuricémie

2.2.1 Définition et valeurs de référence

L'hyperuricémie se définit par une concentration excessive d'acide urique dans le sang. Elle résulte d'un excès d'apport d'origine endogène ou exogène, d'un défaut d'élimination ou d'une combinaison des deux mécanismes. (32,47,48)

On distingue deux façons de déterminer la seuil d'hyperuricémie :

La première façon se base sur la définition chimique qui dicte que l'hyperuricémie, c'est la concentration d'acide urique à laquelle on dépasse le point de solubilité de l'urate de sodium dans le sang. A un pH de 7,4 et une température de 37°C, cette valeur est de 68mg/L ou bien 416umol/L. (48,49) Dans les parties du corps périphériques où la température est inférieure, cette valeur diminue et est de 60mg/L ou 360umol/L. (48, 50)

La deuxième est une définition fonctionnelle qui est décrite comme la concentration d'acide urique dans le sang au-delà de laquelle il existe un risque de goutte.

Chez l'homme, cette valeur est: >70mg/L ou >420umol/L

Chez la femme, cette valeur est: >60mg/L ou >360umol/L. (47,51)

Les valeurs normales de l'uricémie sont:

Chez l'homme : entre 34 et 70mg/L

Chez la femme : entre 24 et 60mg/L (52)

Ces valeurs peuvent légèrement varier d'un laboratoire d'analyse à l'autre selon la méthode de dosage utilisée. (49)

L'hyperuricémie est le facteur de risque majeur de la goutte et le risque de goutte augmente avec l'uricémie et la durée de celle-ci. (53,54) Pour autant, une hyperuricémie ne va pas obligatoirement déclencher une goutte, une personne hyperuricémique peut rester asymptomatique toute sa vie. (55)

La femme sera moins à risque de goutte avant la ménopause car les estrogènes ont un effet uricosurique en favorisant l'excrétion rénale de l'acide urique par l'expression de transporteurs rénaux comme URAT1 et GLUT9. (56)

2.2.2 Causes de l'hyperuricémie

On peut classer les hyperuricémies de deux manières différentes. On va parler soit d'hyperuricémie primaire et d'hyperuricémie secondaire, soit d'hyperuricémie due à une hyperproduction d'acide urique, soit due à une hypo-excrétion d'acide urique. Les hyperuricémies primaires représentent la majorité des cas et sont dues à une atteinte primaire du métabolisme de purines ou de l'élimination de l'acide urique. Les hyperuricémies secondaires sont liées à une pathologie ayant un effet sur le métabolisme de l'acide urique, à l'alimentation ou à la prise de médicaments. (34)

Pour distinguer une hyperproduction d'une hypo-excrétion, on va mesurer la clairance rénale de l'acide urique: En cas d'hypo-excrétion par défaut d'élimination rénale, elle sera diminuée et en cas d'hyperproduction, elle sera augmentée.

	Hyperuricémie par excès de production (25%)	Hyperuricémie par défaut d'élimination rénale (75%)
Hyperuricémie primaire/primitive	<p>1. <u>Origine idiopathique</u></p> <p>2. <u>Troubles métaboliques enzymatiques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Déficit total HGPRT (maladie de Lesh Nyhan) -Déficit partiel HGPRT (syndrome de Kelley-Seegmiller) -Hyperactivité de la PRPPS -Hyperactivité de la PAT -Hyperactivité de la xanthine oxydase 	<p>1. <u>Origine idiopathique</u></p> <p>2. <u>Polymorphisme génétique des transporteurs rénaux de l'acide urique</u></p>
Hyperuricémie secondaire	<p>1. <u>Excès alimentaires</u></p> <p>2. <u>Origine iatrogène</u></p> <p>3. <u>Pathologies</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Maladies myélo et lympho-prolifératives -Anémies hémolytiques -Leucémies aiguës et chroniques -Maladie de Kahler -Maladie de Pager -Psoriasis étendu -Déficit en glucose-6-phosphatase -Déficit en fructose-1-phosphate aldolase 	<p>1. <u>Atteintes rénales</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - IRC <p>2. <u>Origine iatrogène</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Diurétiques -Cyclosporine et Tacrolimus -Salicylés faible dose -Bétabloquants -Pyrazinamide, Ethambutol -Autres <p>3. <u>Autres pathologies</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Hypothyroïdie -Hyperparathyroïdie -Sarcoïdose -Hyperinsulinisme, diabète -SIADH <p>4. <u>Autres étiologies</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Déshydratation -Acide lactique -Corps cétoniques -Don de rein

Tableau 2 : Hyperuricémies primaires et secondaires

2.2.2.1 Hyperuricémie liée à une hyperproduction d'acide urique

Elle représente 25% des hyperuricémies.

2.2.2.1.1 Hyperuricémie liée à une hyperproduction d'acide urique primaire

2.2.2.1.1.1 Origine idiopathique

La cause reste inexpliquée, on observe une augmentation de la purinosynthèse de novo. Elle est très fréquente. (23)

2.2.2.1.1.2 Liés à des troubles métaboliques enzymatiques

On va avoir soit des déficits enzymatiques, soit des problèmes au niveau des régulations et feedback de certaines enzymes clés intervenant dans la synthèse de l'acide urique. Ces hyperuricémies restent rares.(11)

Parmi ces troubles, on observe:

- Un déficit sévère en HGPRT à l'origine de la maladie de Lesh Nyhan. L'HGPRT est une enzyme qui sert dans la voie de sauvetage des bases puriques (voir figure 25). Ce déficit est lié au chromosome X, on a une voie de récupération insuffisante, donc les bases puriques ne sont pas récupérées pour redonner de l'AMP et du GMP, qui sont des inhibiteurs de la PAT. On a donc une levée d'inhibition de la PAT et une augmentation de la production de bases puriques qui seront dégradées en acide urique. En clinique, on observe chez le petit garçon un retard mental, un tophus, des mouvements anormaux, une hyperuricémie élevée et une uraturie augmentée.(34)

- Un déficit partiel en HGPRT, à l'origine du syndrome de Kelley-Seegmiller. On observe en clinique des lithiases uriques, des néphropathies liées à l'acide urique, des infections urinaires, et après la puberté des crises de goutte avec tophi. On ne retrouve pas de retards mentaux comme dans Lesh Nyhan, mais on a des degrés variables de troubles de l'attention et les mouvements anormaux peuvent être absents. (57)

-Une activité augmentée de la PRPP synthétase suite à une mutation du gène codant cette enzyme. C'est une maladie liée au chromosome X. Deux mécanismes possibles, soit un site catalytique hyperactif, soit une insensibilité aux rétrocontrôles inhibiteurs par l'ADP et le GDP. Les enfants de sexe masculin et les jeunes adultes présentent une hyperuricémie, des lithiases urinaires et la goutte.(34)

- Activité augmentée de la PAT par mutation du gène qui la code. La PAT devient insensible aux rétrocontrôles par l'AMP, le GMP et l'IMP. On observe une augmentation de la purinosynthèse de novo. (34)

- Activité augmentée de la xanthine oxydase qui entraîne une augmentation de la production d'acide urique. (23)

2.2.2.1.2 Hyperuricémie liée à une hyperproduction d'acide urique secondaire

2.2.2.1.2.1 Excès d'apport alimentaire

Divers aliments peuvent faire augmenter l'uricémie, en général de manière directe via leur apport élevé en purines mais aussi dans le cas du fructose de manière indirecte en modifiant les réserves d'ATP. (50,58)

Pour faire diminuer l'uricémie, il convient d'éviter les aliments riches en purines qui sont :

- Les abats : ris de veau, rognons, foie, cervelle, tripes, cœur, langue
- Les charcuteries

- Les viandes séchées et fumées
- Les extraits de viande et bouillons de viande
- Les poissons : sardine, anchois, hareng, truite, carpe, brochet, saumon, anguille, maquereau, thon

Il faut aussi éviter le fructose présent dans la plupart des boissons sucrées comme les jus de fruits et sodas. Un régime antigoutteux peut faire baisser l'uricémie de 10mg/L. (51)

Aliment	Mg / 100g	Aliment	Mg / 100g
Ris de veau	990	Veau	115
Anchois	465	Bœuf	110
Sardine	360	Poulet	100
Foie et rognon de veau	280	Mouton	80
Hareng	200	Jambon	75
Cervelle	195	Épinards	70
Truite et carpe	165	Champignons	70
Saumon	130	Légumineuses	50
Porc	125	Chou-fleur	50
		Asperges	50

Tableau 3: Teneur en acide urique de certains aliments (33)

2.2.2.1.2.2 Origine iatrogène

On retrouve les diverses chimiothérapies avec les agents alkylants, les antimétabolites, les antimitotiques, les antimétabolites. Ces traitements entraînent une lyse cellulaire importante et une dégradation importante des acides nucléiques via la voie de synthèse endogène de récupération. D'autres traitements induisant une forte lyse cellulaire comme la radiothérapie peuvent être à l'origine d'une hyperuricémie. (48)

2.2.2.1.2.3 Pathologies

On retrouve les pathologies qui causent un grand renouvellement tissulaire:

- Les maladies myélo et lympho-prolifératives comme la polyglobulie, la leucémie myéloïde chronique, la splénomégalie myéloïde
- Les anémies hémolytiques chroniques et mégaloblastiques
- Les leucémies aiguës et chroniques,
- La maladie de Kahler ou myélome multiple
- La maladie de Gaucher
- La maladie de Paget

- Le psoriasis étendu (34)

Et les pathologies qui sont liées à un trouble du métabolisme glucidique :

- Le déficit en glucose-6-phosphatase qui donne la maladie de Von Gierke. Normalement, la glucose-6-phosphatase transforme le glucose-6-phosphate en glucose. Dans la maladie de Von Gierke, on a une accumulation de glucose-6-phosphate du au déficit de cette enzyme, ce qui entraîne une augmentation de la voie des pentoses phosphates et une augmentation de la production de PRPP et donc de purines. Cela entraîne des anomalies biologiques comme une acidose lactique, une hyperlipidémie et une hyperuricémie. La maladie évolue avec des arthrites goutteuses et des atteintes rénales. (59)

-Le déficit en fructose-1-phosphate aldolase ou intolérance héréditaire au fructose entraîne une dégradation augmentée des bases puriques en agissant indirectement sur les réserves d'ATP. Normalement, la fructose-1-phosphate aldolase clive le fructose-1-phosphate en glycéraldéhyde et en dihydroxyacétone phosphate. Un déficit de cette enzyme entraîne une accumulation du fructose-1-phosphate et une diminution des quantités de phosphate libres. Cette diminution de phosphates libres activerait l'AMP désaminase qui régénère de l'IMP à partir d'AMP et entraînerait une augmentation de la dégradation des bases puriques. (23,60)

2.2.2.2 Hyperuricémie liée à un défaut d'élimination rénale de l'acide urique

Elle représente 75% des hyperuricémies. 3 mécanismes entrent en jeu :

- Diminution de la filtration glomérulaire
- Augmentation de la réabsorption tubulaire
- Diminution de la sécrétion tubulaire de l'acide urique. (34)

2.2.2.2.1. Hyperuricémie liée à un défaut d'élimination rénale de l'acide urique primaire

2.2.2.2.1.1 Primaire idiopathique

La clairance de la créatinine est normale mais on observe une diminution de la clairance de l'acide urique. (23)

2.2.2.2.1.2 Liée à un polymorphisme génétique des transporteurs rénaux de l'acide urique

On retrouve un polymorphisme qui touche les récepteurs de l'urate comme URAT-1 codé par SLC22A12, GLUT-9 codé par SLC2A9 et ABCG2. (48)

Une variance du gène codant pour GLUT-9 dans la population d'ascendance polynésienne conduit à un risque plus élevé de goutte. (49)

Une étude a montré une l'association entre le polymorphisme de différents gènes et l'hyperuricémie ainsi que la goutte. Les gènes sont SLC2A9 (GLUT-9), ABCG2 et SLC17A3. (61)

Une variance du gène codant pour URAT-1 a été associé à une sous excrétion de l'acide urique et une hyperuricémie chez les Allemands caucasiens. (62)

2.2.2.2.2 Hyperuricémie liée à un défaut d'élimination rénale secondaire

2.2.2.2.2.1 Atteinte rénale

L'insuffisance rénale chronique cause une diminution du débit de filtration glomérulaire et des fonctions tubulaires et entraîne une diminution de l'élimination de l'acide urique. (63) Les causes d'insuffisance rénale chronique sont multiples, on retrouve les maladies glomérulaires avec glomérulonéphrites et atteintes glomérulaires liées à des maladies générales comme le diabète, les

néphropathies interstitielles chroniques avec les pyélonéphrites à répétition, les intoxications chimiques comme l'intoxication au plomb, les maladies vasculaires dues à l'hypertension artérielle et les maladies congénitales et héréditaires.

Maladies glomérulaires :

- Glomérulonéphrites qui sont des affections souvent d'origine inflammatoire du glomérule.
- Atteintes glomérulaires liées à des maladies générales comme le diabète qui cause des microangiopathies au niveau des glomérules rénaux.

Néphropathies interstitielles :

- Pyélonéphrites récidivantes qui sont des infections rénales le plus souvent dues à *Escherichia Coli*. Les infections à répétition causent une inflammation du tissu interstitiel.
- La néphropathie saturnine due à une intoxication au plomb avec une atteinte de la partie tubulaire du rein. (63,64)

Maladies vasculaires :

- L'hypertension artérielle chronique qui entraîne avec le temps une sclérose des vaisseaux sanguins du rein et une hypoperfusion rénale.
- La néphropathie gravidique qui entraîne une diminution de la perfusion sanguine du rein chez la femme enceinte. On a une diminution de l'élimination glomérulaire et tubulaire. (65)

Maladies congénitales et héréditaires :

- La néphropathie uratique familiale qui touche le gène de l'uromoduline qui code pour la protéine de Tamm-Horsfall. Cette protéine est encore mal comprise mais on suppose qu'elle participe aux transports de molécules. La maladie est caractérisée par une hypo-excrétion uratique et d'une hyperuricémie. (66,67)
- La polykystose rénale qui est une maladie héréditaire très fréquente (1/1000), caractérisée par le développement progressif de multiples kystes dans les reins, qui entraîne une compression et une fibrose progressive du parenchyme rénal. C'est une néphropathie tubulo-interstitielle. (68)
- La néphropathie amyloïde est une maladie causant des dépôts extracellulaires de fibrille, plusieurs formes différentes existent dont des formes héréditaires. Ces dépôts peuvent aboutir à une insuffisance rénale. (69)
- Le syndrome d'Alport qui est une maladie héréditaire liée à l'X caractérisée par une hématurie, une surdité de perception et une insuffisance rénale. (70,71)

2.2.2.2.2 Origine iatrogène (50,63)

Plusieurs médicaments diminuent l'excrétion rénale de l'acide urique, parmi lesquels :

- Les diurétiques. Leur effet hyperuricémiant s'explique par leur effet hypovolémiant et par une action sur la réabsorption tubulaire. L'augmentation de l'uricémie est dose dépendante. Les diurétiques concernés sont les diurétiques de l'anse et les diurétiques thiazidiques. La goutte des diurétiques touche surtout la femme âgée traitée au long cours. (50) Les diurétiques épargneurs de potassium ne semblent pas augmenter le risque de goutte. (72) L'hyperuricémie démarre après quelques jours et est réversible à l'arrêt du traitement. (73)
- La Ciclosporine et le Tacrolimus qui sont des inhibiteurs de la calcineurine et qui augmentent l'uricémie en diminuant la sécrétion tubulaire de l'acide urique. On la retrouve fréquemment dans la goutte des transplantés avec le Tacrolimus. Chez les transplantés rénaux et cardiaques, on a une forte proportion de patients hyperuricémiques car on a association de Ciclosporine/Tacrolimus et de diurétiques prescrits en concomitance pour traiter l'hypertension artérielle. Les gouttes des

transplantés sont des gouttes sévères tophacées. (50)

-Les salicylés à faible dose font augmenter l'uricémie en diminuant la sécrétion tubulaire de l'acide urique. A dose intermédiaire, il semblerait que les concentrations en salicylés diminuent à la fois la sécrétion et la réabsorption pour qu'il n'y ait quasiment pas de changement, et à doses élevées, les deux mécanismes ont toujours lieu mais en proportions différentes et il en résulte un effet uricosurique. (74)

- Les bêtabloquants réduisent l'élimination de l'acide urique. Le mécanisme semble être la réduction du taux de filtration glomérulaire. (73,75)

-Pyrazinamide et Ethambutol. Ces antibiotiques antituberculeux diminuent la clairance de l'acide urique. Le pyrazinamide via deux mécanismes : une inhibition compétitive au niveau du transporteur URAT-1 et une diminution de la sécrétion tubulaire via un métabolite qui est l'acide pyrazinoïque. Le pyrazinamide réduit de 80% la clairance rénale de l'acide urique à une dose de 300mg/jour. Des hyperuricémies ont été reportées dans 43 à 100% des patients traités par le pyrazinamide seul ou en association. L'Ethambutol peut lui aussi donner des hyperuricémies en diminuant la clairance rénale de l'acide urique mais de manière moins importante que le pyrazinamide. (38,76)

- D'autres médicaments peuvent causer des hyperuricémies en diminuant l'élimination rénale de l'acide urique, comme les fibrates, les rétinoïdes, les vitamines B, les cytolytiques (néphropathie aigue), les anti H2 et certains anti rétroviraux comme le ritonavir et la didanosine. La L-Dopa (lévodopa) et la théophylline semblent provoquer des hyperuricémies mais le mécanisme reste inconnu. (11,23,38,77)

2.2.2.2.3Autres pathologies

D'autres pathologies semblent causer des hyperuricémies, parmi lesquelles :

- L'hypothyroïdie (78)
- L'hyperparathyroïdie (79)
- La sarcoïdose (80)
- Le diabète insipide néphrogénique et l'hyperinsulinisme (50)
- Le SIADH (34)

2.2.2.2.4 Autres étiologies

-Une déshydratation qui peut avoir diverses causes et qui entraîne une hypotension et une diminution de la filtration glomérulaire.

- L'acide lactique diminue l'excrétion de l'acide urique par un phénomène de compétition au niveau des transporteurs tubulaires. On va avoir pour cause : une hypoxie tissulaire, des efforts musculaires intenses, un diabète, les glycogénoses (ex: Maladie de Von Gierke), la consommation d'alcool.

- Les corps cétoniques entraînent eux aussi des hyperuricémies via une compétition au niveau des transporteurs tubulaires. Les causes peuvent être un jeûne prolongé ou une acidocétose diabétique. (11,23)

- Le don de rein. Chez le donneur de rein, on retrouve une augmentation du risque de goutte. (81)

2.3 La goutte

Nous allons maintenant aborder les différents éléments de la pathologie goutteuse, en commençant par détailler les mécanismes qui conduisent à la crise de goutte, nous verrons les différents types de goutte, les facteurs déclenchants, son évolution et les complications qui l'accompagnent.

2.3.1 Définition de la goutte et des différentes phases de goutte

La goutte englobe les affections qui sont liées aux dépôts tissulaires de cristaux d'urate monosodique. Elle résulte d'une hyperuricémie prolongée, chronique, suite à un trouble de l'équilibre de l'acide urique entre ses apports, sa synthèse et son élimination.

2.3.1.1 Les différentes phases de la goutte

On peut diviser les affections goutteuses en différentes phases :

Une phase hyperuricémique asymptomatique où le patient ne présente aucun symptôme. Elle précède la phase suivante qui est la phase aiguë de goutte.

La phase de goutte aiguë :

L'accès aigu d'arthrite goutteuse, aussi appelée crise de goutte, résulte d'une réaction inflammatoire causée par les dépôts de cristaux d'urate monosodique au niveau de l'articulation. Elle peut aussi toucher les tendons et les bourses séreuses périarticulaires. La crise cède sans séquelles en quelques jours même sans traitement. Entre les crises le patient est asymptomatique, environ 50% des patients goutteux feront leur deuxième crise pendant la période de 6 mois à 2 ans suivant la première. (55)

La phase de goutte chronique :

Le patient entre en phase de goutte chronique lorsque les périodes inter-critiques ne sont plus indolores. Les douleurs articulaires persistent entre les crises et celles-ci sont plus fréquentes. De plus, on observe des dépôts de cristaux au niveau de l'hypoderme, des muqueuses, des structures articulaires et para-articulaires ainsi qu'au niveau des tendons et des os. On appelle ces dépôts des tophi (au singulier, tophus). (55)

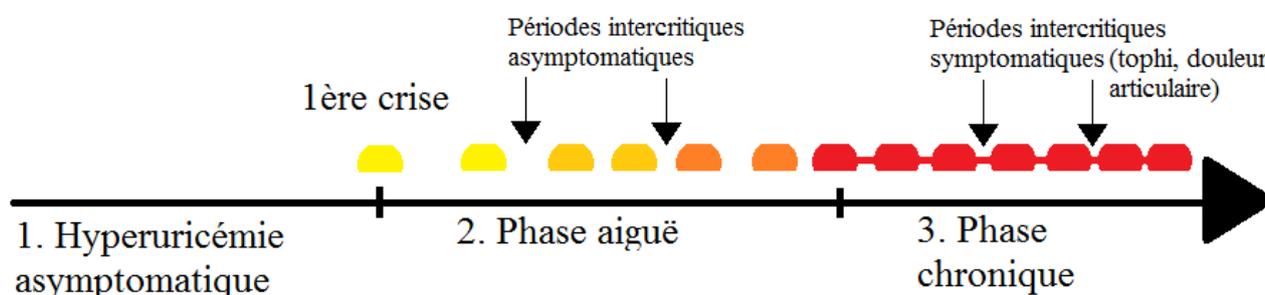


Figure 29: Les différentes phases de la goutte

2.3.1.2 Tableau clinique caractéristique de la crise de goutte aiguë

Les prodromes, ou symptômes avant-coureurs: on retrouve parfois des prodromes généraux comme un malaise, une irritabilité, une dyspepsie, des frissons et des prodromes locaux comme des picotements, des crampes musculaires, une lourdeur. Ils peuvent survenir après un facteur déclenchant (voir 2.3.2 Facteurs déclenchant)

Caractéristiques d'un accès aigu goutteux typique :

- Une apparition rapide (6-12h) , souvent nocturne
- Une articulation gonflée, chaude, un érythème

- Une articulation difficile à mobiliser
- Des douleurs intenses, avec sensibilité au toucher et à la pression
- Fièvre possible avec malaise général
- Résolution spontanée en 5-10 jours
- Résolution accélérée si prise de colchicine : colchico-sensibilité
- Hyperuricémie et syndrome inflammatoire biologique

Localisation de l'accès goutteux :

La forme typique touche principalement la 1ère métatarso-phalangienne du gros orteil.

Les premières crises sont souvent mono articulaires mais peuvent être oligo (2 à 3 articulations) ou poly-articulaires.

Les autres articulations pouvant être fréquemment touchées sont au niveau : du dessus du pied, de la cheville, du genou, des doigts, du coude ou du poignet. (26,31,32,51)



Figure 30: Accès typique de mono-arthrite goutteuse (82)

2.3.2 Facteurs déclenchants

L'hyperuricémie est le facteur de risque essentiel au développement de la goutte, mais les crises de goutte vont souvent être déclenchées par un autre facteur :

- Un traumatisme
- Un excès alimentaire
- Un excès d'alcool
- Une intervention chirurgicale
- Une hémorragie

- Un épisode pathologique aigu comme une infection
- Une transfusion sanguine
- Une activité physique, du surmenage
- Des petits traumatismes répétés comme des chaussures trop serrées
- La prise de certains médicaments comme les diurétiques (31,32,51)

2.3.3 Evolution et complications

La goutte non contrôlée évolue vers des complications par dépôts d'acide urique dans les tissus :

- Les tophi goutteux résultent des dépôts d'acide urique dans le tissu sous cutané, ils sont fermes, indolores, blanchâtres, peuvent s'ulcérer en dégageant une matière blanchâtre et crayeuse et peuvent également s'infecter. Ils peuvent se situer au niveau du coude (olécrane), du genou, du poignet, de la main, sur la face dorsale et latérale des doigts, des orteils, du pavillon de l'oreille, des structures tendineuses, des structures articulaires et para-articulaires. Les tophi peuvent comprimer des structures nerveuses comme le nerf cubital au niveau du coude ou le nerf médian, provoquant un syndrome de canal carpien. (55)
- Les lithiases urinaires sont la conséquence des dépôts d'acide urique dans les voies urinaires essentiellement dans les calices et dans le bassinet, ce qui peut entraîner des coliques néphrétiques. (32)
- Les arthropathies goutteuses : les crises de goutte répétitives entraînent des destructions articulaires aboutissant parfois à un handicap majeur nécessitant la mise en place de prothèses (par exemple une prothèse totale du genou). (55,56)
- La néphropathie goutteuse résultant des dépôts d'acide urique dans le parenchyme rénal et une néphropathie tubulo-interstitielle.

Plusieurs études ont montré que les patients atteints de goutte avaient une qualité de vie significativement diminuée comparée à des patients sains, avec à la fois des répercussions sur leur santé physique et sur leur satisfaction personnelle vis-à-vis de leur propre santé. (83)

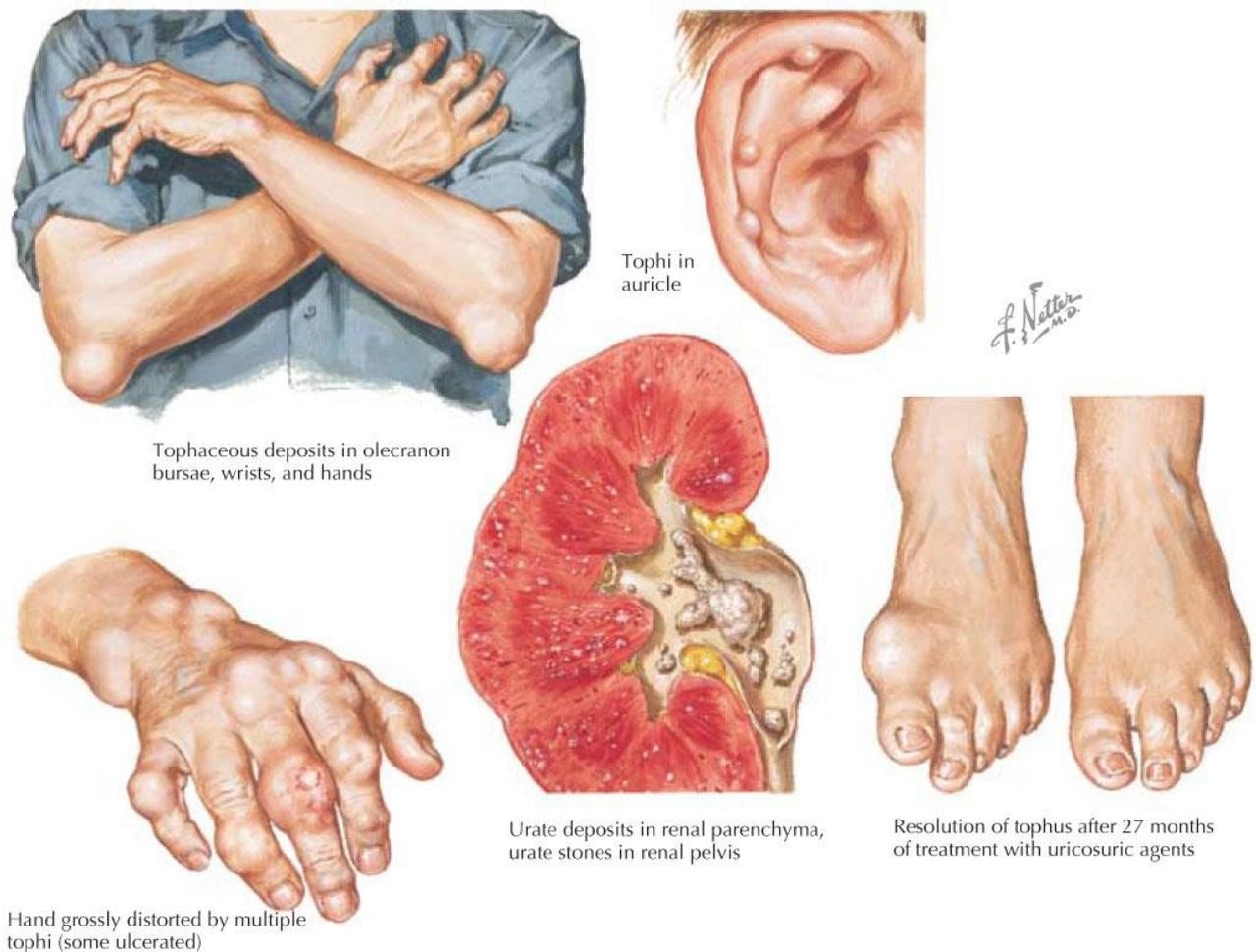


Figure 31: Complications de la goutte (32)

2.3.4 Physiopathologie de l'inflammation goutteuse dans les accès aigus

Les accès aigus sont caractérisés par une réaction inflammatoire au niveau de l'articulation. On parle de réaction inflammatoire microcristalline car elle est déclenchée par les microcristaux d'acide urique. Elle dépend essentiellement de l'immunité innée mais fait aussi intervenir l'immunité adaptative. Les acteurs clés de la réaction inflammatoire sont les macrophages, les mastocytes, les neutrophiles et les cellules endothéliales. L'activation de l'inflammasome NLRP3 qui conduit à la sécrétion d'IL-1 β , une cytokine pro inflammatoire, joue un rôle clé dans la réaction inflammatoire goutteuse.

La réaction inflammatoire causée par les cristaux d'UMS fait entrer en jeu des voies de signalisation qui conduisent à la mort cellulaire des synoviocytes. Ce mécanisme est commun aux arthropathies microcristallines et dépend de l'inflammasome, de la caspase 1 et 11, de l'IL-1, de RIPK1 et RIPK3 (Receptor interacting protein) et de la pseudo kinase MLKL (Mixed Lineage Kinase domain like). (84-87)

2.3.4.1 Rôle des DAMP

La MLKL peut rompre les membranes plasmiques et mitochondriales et conduire à la mort cellulaire. Ces cellules nécrosées induisent une réaction inflammatoire via production de DAMP (Damage associated molecular patterns). Les DAMP sont reconnus comme des signaux de danger et induisent la réponse immunitaire innée avec l'influx de neutrophiles et de macrophages dans la synoviale, mais ils peuvent aussi faire intervenir l'immunité adaptative en faisant maturer les cellules dendritiques, en guidant la présentation de l'antigène et en stimulant les lymphocytes T.

Parmi les DAMP, on retrouve par exemple l'ADN, l'ARN, l'HMGB1(High mobility group box 1). Il faut noter que l'acide urique peut également être directement reconnu comme un DAMP.

Les DAMP activent une famille de récepteurs appelés PRR (Pattern recognition receptor) qui amplifient la réponse inflammatoire. Parmi les PRR on retrouve notamment les TLRs (Toll like receptors) et les NLRs (Nod like receptors). (84-87)

2.3.4.2 Rôle des facteurs déclenchants

La libération articulaire des cristaux d'UMS est favorisée par une variation de température, de pH, une déshydratation ou un traumatisme. Elle est également favorisée par une variation rapide de l'uricémie.

Il semblerait que l'interaction de l'UMS avec une cellule phagocytaire ne suffise pas à déclencher la réaction inflammatoire et qu'elle nécessite un deuxième signal.

Deux signaux différents conduisent donc au déclenchement de la réaction inflammatoire : un signal primaire d'amorçage et un signal d'activation. (84-87)

2.3.4.3 Amorçage de l'inflammasome

Ce processus a pu être démontré in vitro. Ce signal pré-activer l'inflammasome et induit la production de cytokines pro-inflammatoires, surtout l'IL-1 β . Cette activation dépendrait de l'activation des récepteurs TLR2 et TLR4 par des acides gras libres provenant de l'alimentation, du tissu adipeux ou du foie. Cela pourrait expliquer le rôle d'un excès alimentaire dans le déclenchement de la crise.

TLR2 et TLR4 sont importants pour l'activation de l'inflammasome, une étude a démontré que les souris déficientes en TLR2 et TLR4 avaient une réponse affaiblie.

L'amorçage résulte d'un milieu inflammatoire et de l'engagement des TLR comme vu précédemment, soit d'une boucle d'auto-amplification via l'IL-1 β .

D'autres facteurs peuvent entrer en jeu comme le GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) et le complément C5a.

Cette étape d'amorçage est non spécifique et permet d'exprimer tous les composants requis pour l'assemblage et l'activation de l'inflammasome. Elle contribue également à l'expression des protéines précurseurs qui seront activées par celui-ci. (84-87)

2.3.4.4 Activation de l'inflammasome

L'inflammasome est activé lorsqu'un NLR, le NLRP-3, est activé par un DAMP dans le cytoplasme des macrophages. Il y a recrutement d'une protéine adaptatrice ASC (Apoptosis-associated Speck-like protein containing a CARD), et ensuite de la caspase-1.

L'inflammasome va activer des facteurs de transcriptions comme le Nf κ B, p38, ERK, AP-1, MAPK qui conduisent à la production de médiateurs pro-inflammatoires et de chimiokines : COX2, IL-8, IL-1 β , IL-6 et TNF α . Ces molécules sont directement responsables des signes cliniques comme la douleur, la rougeur, la chaleur et la tuméfaction.

Dans le cas de l'IL-1 β et de l'IL-8, c'est la caspase-1 qui procède à leur maturation et leur sécrétion.

Un précurseur de l'IL-1 β , la pro-IL-1 β inactive est clivée par la caspase-1 en IL-1 β actif.

Dans la goutte, la libération d'IL-1 β déclenche une réponse inflammatoire importante, avec une vasodilatation rapide et le recrutement de neutrophiles. (84-87)

2.3.4.5 Rôle potentiel de la pyroptose dans la goutte

La caspase-1 peut également entraîner une pyroptose, une forme de mort cellulaire causée par l'activation des Gasdermines par la caspase-1. La caspase clive la Gasdermine D (GSDMD) et sa

partie terminale va polymériser avec la membrane plasmique et former des pores cytotoxiques. A la différence de l'apoptose, la pyroptose entraîne la libération du contenu du cytoplasme, libérant de nombreux médiateurs pro-inflammatoires et DAMP. La pyroptose peut amplifier la réponse inflammatoire et faciliter la sécrétion de cytokines comme l'IL-1 β , mais son rôle dans la goutte n'est pas confirmé. (84-87)

2.3.4.6 Libération d'IL-1B sans l'inflammasome

Les neutrophiles peuvent faire maturer et activer l'IL-1 β grâce à des cathepsines G (CG), des élastases neutrophiles (NE) ou des protéinases (PR3).

Les mastocytes disposent de protéases qui peuvent également cliver le précurseur de l'IL-1 β en forme active.

Une étude a montré que même si la libération de l'IL-1 β est essentiellement attribuée à son activation par la caspase-1 et l'inflammasome, des voies alternatives existent, ce qui pourrait limiter l'efficacité des traitements ciblant l'inflammasome comparés aux antagonistes de l'IL-1R. (84-87)

2.3.4.7 Rôle de l'IL-1B

C'est le médiateur clé de la réaction inflammatoire de la goutte, et une cible thérapeutique potentielle. L'IL-1 β se fixe à son récepteur, l'IL-1R1. Son action déclenche une vasodilatation et un recrutement de neutrophiles via l'expression de la molécule d'adhésion E-selectine au niveau des cellules endothéliales. On a également activation de facteurs de transcription pro-inflammatoires comme le Nf κ B et p38 qui stimulent la régulation transcriptionnelle de médiateurs et chimiokines pro-inflammatoires. On a par exemple production de S100A8, S100A9 et IL-8 qui augmentent la perméabilité des tissus aux neutrophiles au niveau des cellules endothéliales.

L'IL-1 β a une action autocrine et paracrine. L'IL-1 β peut induire une fièvre via une action sur le centre hypothalamique. (84-87)

2.3.4.8 Résolution spontanée

La crise se résout spontanément en 5 à 10 jours, mais des cristaux restent présents dans le liquide synovial.

Les neutrophiles présents induisent une production importante de stress oxydatif et il y a une libération de chromatines qui forment des NETs (Neutrophil extracellular traps). Les NETs sont un réseau de chromatines liées avec des protéases de polynucléaires neutrophiles et des protéines cytoplasmiques. Ce réseau piège et détruit les pathogènes microbiens. Les cristaux sont séquestrés dans des agrégats recouverts d'ADN pour diminuer la réponse inflammatoire.

Les NETs peuvent former des agrégats capables de dégrader les cytokines pro inflammatoire comme l'IL-1, le TNF α et l'IL-6; mais aussi des chémokines comme le MCP-1 (monocyte chemoattractant protein) produits par les synoviocytes. Les agrégats de NETs favorisent la diminution de l'inflammation alors que les NETs de petite taille ont plutôt un effet pro-inflammatoire.

D'autres facteurs interviennent dans la résolution de l'inflammation :

-l'AMPK (AMP activated protein kinase) diminue l'inflammation, son activité est diminuée par le palmitate, le fructose, l'alcool et le syndrome métabolique et est augmentée par l'activité physique et la restriction calorique.

- L'oméga 3 bloque l'activation de la caspase-1

- Le régime cétoène inhibe l'inflammation goutteuse mais comporte des risques cardiovasculaires

- Les acides gras à chaîne courte combattent l'inflammation via le microbiote intestinal, chez le

goutteux il existe une dysbiose du microbiote goutteux. Leur synthèse est favorisée par les fibres alimentaires, le lait, le beurre, le fromage.

- L'IL37 et l'alpha-1-antitrypsine exercent une action anti-inflammatoire.

- L'interféron de type 1 et les lymphocytes T CD41+ pourraient limiter l'activation de l'inflammasome.

Les traitements de la crise de goutte, que nous reverrons en détail plus tard, vont cibler les médiateurs pro-inflammatoires. (84-87)

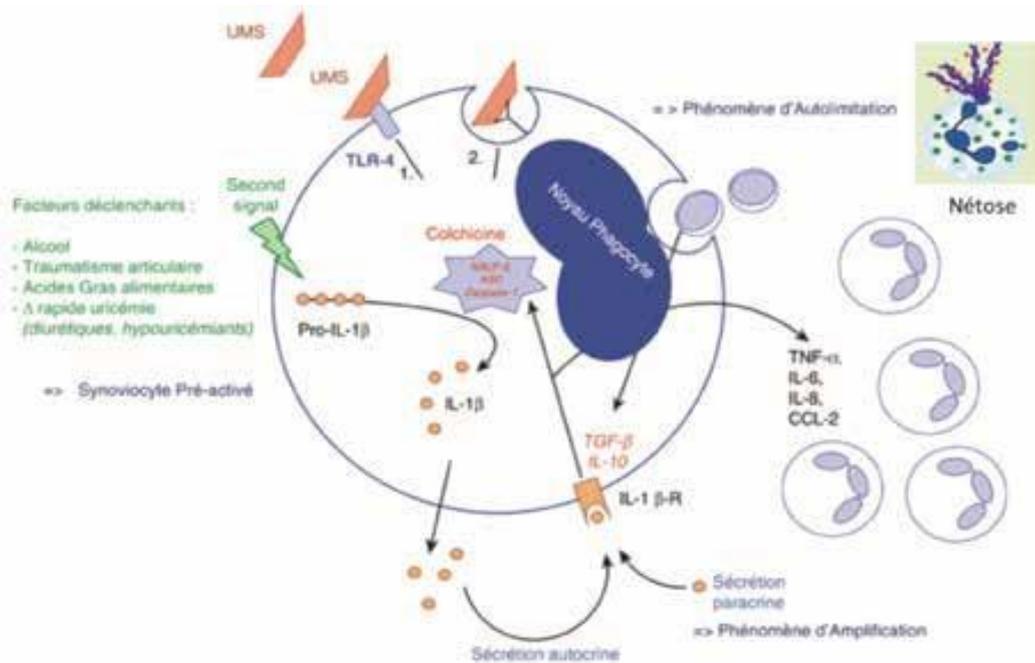


Figure 32: Mécanismes de l'accès aigu goutteux

2.3.5 Physiopathologie de l'inflammation goutteuse chronique

Dans la goutte chronique, on observe la formation de tophi. C'est une réponse inflammatoire chronique granulomateuse. L'IL-1 β joue un rôle clé dans la formation du granulome.

Les lymphocytes T stimulent l'ostéoclastogénèse par l'expression de RANKL (Receptor activator of Nf κ B ligand). Les tophi contiennent des LT CD4+ et CD8+, des lymphocytes B CD20+ et des mastocytes. Des ostéoclastes TRAP+ sont retrouvés autour des tophi et dans les zones ostéolytiques.

Les cristaux d'UMS induisent la production d'IL-1, d'IL-6, de TNF α et de RANKL et inhibent l'expression de l'ostéoprotégérine.

Les lymphocytes T régulateurs s'opposent à l'action des lymphocytes T effecteurs en sécrétant de l'IL-4, de l'IL-10 et du TGF- β qui ont un effet anti-inflammatoire.

Les LT CD8+ sont stimulés par l'UMS qui induisent la différenciation Th17. Les lymphocytes B favorisent la cristallisation en produisant des immunoglobulines qui se collent aux cristaux et accélèrent la réponse immune adaptative. Les cellules NK (natural killer) interagissent avec les cellules dendritiques, les lymphocytes T et les cellules de l'immunité innée et jouent le rôle de modulateurs cellulaires.

Les agrégats de NETs pourraient jouer un rôle dans la formation du tophi en permettant la nucléation

et la cristallisation dans un environnement non inflammatoire. Les cristaux et agrégats de NETs sont encapsulés par des cellules géantes, des macrophages et des fibroblastes qui contribuent à la destruction tissulaire avoisinante.

L'infiltration des tophi dans l'os constitue le mécanisme principal des érosions osseuses et de l'atteinte articulaire de la goutte chronique. (84-87)

2.3.6 Diagnostic de la goutte

2.3.6.1 Gold standard diagnostic

Le gold standard en matière de diagnostic est l'observation au microscope optique de cristaux d'urate monosodique. Cette observation peut se faire en lumière polarisée lors d'une ponction de liquide articulaire ou sur un tophus. Il faut exclure la possibilité d'arthrite septique car il est possible que les deux pathologies soient concomitantes.

Le diagnostic définitif est fait si on a présence de cristaux d'UMS dans le liquide articulaire et qu'on a une culture stérile pour exclure l'arthrite septique. (voir 2.3.6.3 Examens et 2.3.6.4 Diagnostic différentiel) (50,51,53)

2.3.6.2 Diagnostic à l'aide des scores et recommandations

Des scores ont été mis au point pour aider les praticiens à établir le diagnostic de goutte. Certains se basent sur la clinique, d'autres nécessitent des examens complémentaires (biologie, observation au microscope, radiographie, échographie, scanner double énergie).

2.3.6.2.1 Les critères de Rome (1963)

Uricémie > 70mg/L
Présence de tophus
Cristaux d'urate dans le liquide synovial ou les tissus
Antécédent de crises de goutte
Goutte si 2 critères ou plus

Tableau 4: Critères de Rome 1963 (88)

2.3.6.2.2 Les critères de New York (1966)

Deux accès de mono-arthrites goutteuses ou plus avec début brutal, douleur importante, rémission clinique complète en moins de deux semaines
Deux accès de mono-arthrite du gros orteil ou plus
Tophus
Diminution importante de l'inflammation sous 48h avec de la colchicine
Goutte si 2 critères ou plus

Tableau 5: Critères de New York 1966 (88)

2.3.6.2.3 Critères de l'American College of Rheumatology ou ACR (1977)

Cristaux d'urate de sodium dans le liquide articulaire
Présence de cristaux d'urate de sodium dans un tophus
6 ou plus des critères suivants : <ul style="list-style-type: none">- Plus d'un accès d'arthrite aiguë- Développement maximal d'inflammation articulaire en 24h- Accès de mono-arthrite- Rougeur périarticulaire- Douleur ou gonflement de la 1ère articulation métatarso-phalangienne- Accès inflammatoire unilatéral de la 1ère articulation- Accès inflammatoire unilatéral du tarse- Hyperuricémie- Gonflement articulaire asymétrique d'une articulation sur une radiographie- Image kystique sous-corticale sans érosion sur une radiographie standard- Liquide articulaire stérile lors d'un accès
Goutte si 1 des 3 critères ou plus

Tableau 6: Critères de l'ACR 1977 (88)

Ces 3 groupes de critères sont anciens et ne peuvent pas être utilisés comme critères diagnostique de nos jours du fait du manque de spécificité et/ou de sensibilité. Par exemple la classification de ACR 1977 a une sensibilité de 70 % et une spécificité de 78 %. La sensibilité représente la proportion de vrais positifs trouvés parmi les patients effectivement positifs. La spécificité représente la proportion de vrais négatifs trouvés chez les non malades. (89,90)

2.3.6.2.4. *Recommandations de l'EULAR ou European league against rheumatism (2006)*

1. Le développement rapide de l'accès aigu avec douleur sévère et gonflement qui atteint son pic en 6 à 23h, surtout si avec présence d'érythème, est hautement spécifique d'une inflammation due à des cristaux, même si non spécifique de la goutte
2. Pour les formes typiques de la goutte comme la goutte du gros orteil récurrente, le diagnostic clinique seul est raisonnable mais non définitif sans la confirmation de cristaux.
3. Le diagnostic définitif est fait par l'observation de cristaux d'UMS dans le liquide synovial ou dans un tophus.
4. La recherche de cristaux d'UMS est recommandée en routine pour toute inflammation articulaire non diagnostiquée.
5. En période intercritique, l'identification de cristaux d'UMS dans des articulations asymptomatiques permet le diagnostic définitif.
6. Goutte et infection pouvant co-exister, quand on suspecte une arthrite septique une culture avec coloration de Gram de liquide synovial doit être réalisée même si on a identifié des cristaux d'UMS
7. Même s'il est le facteur de risque le plus important de la goutte, le taux d'uricémie ne peut ni confirmer ni exclure le diagnostic de goutte car de nombreuses personnes hyperuricémiques ne développeront pas la goutte, et durant la crise de goutte l'uricémie peut être normale.
8. L'évaluation de l'excrétion urinaire d'acide urique doit être faite chez certains patients, surtout ceux avec des antécédents familiaux de goutte précoce, une survenue avant 25 ans ou une lithiase rénale.
9. La radiographie peut être utile pour les diagnostic différentiels et pour la goutte chronique mais est inutile pour confirmer le diagnostic de goutte en phase aiguë.
10. Pendant le diagnostic de goutte, il faut évaluer les facteurs de risques et comorbidité, notamment le syndrome métabolique (obésité, hyperglycémie, hyperlipidémie, hypertension).

Tableau 7: Recommandations de l'EULAR 2006

Les recommandations de l'EULAR insistent sur l'importance de l'identification des microcristaux dans les tissus et liquides articulaires pour poser le diagnostic de goutte. Cette identification peut avoir lieu pendant l'épisode ou à distance. (91)

2.3.6.2.5 La classification CGD ou Chronic Gout Diagnosis (2010)

Au moins un épisode d'arthrite aiguë
Mono ou oligo arthrites
Installation de la douleur et gonflement en moins de 24h
Podagre
Erythème
Tarsite unilatérale
Tophi
Hyperuricémie
Goutte si 4 critères ou plus

Tableau 8: Classification CGD 2010

La classification CGD a une bonne sensibilité de 90,1 %, et cette sensibilité est de 88 % si on ne tient pas compte du dernier critère qui est l'hyperuricémie. (89)

2.3.6.2.6 Score de Nijmegen (2014), aussi appelé score de Janssens et al.

Critère	Score
Sexe masculin	2
Antécédent de crise de goutte rapportée par le patient	2
Survenue en moins de 24h	0,5
Rougeur associée	1
Atteinte de la 1ère MTP	2,5
Hypertension ou maladie cardiovasculaire	1,5
Uricémie > 58,8 mg/L	3,5
Si score ≤ 4 : Goutte improbable, si score entre 4 et 8, goutte incertaine, si score ≥ 8, goutte fortement probable	

Tableau 9: Score de Nijmegen 2014

D'après une étude sur 390 patients atteints de mono-arthrite :

Un score inférieur à 4 permet d'exclure le diagnostic de goutte avec une valeur prédictive négative de 95 %.

Un score entre 4 et 8 signifie que le sujet a 30 % de chance d'avoir une goutte.

Un score supérieur à 8 a une valeur prédictive positive d'environ 87 %. (92-94)

2.3.6.2.7 Critères de classification ACR/EULAR 2015

Critère	Score
Articulation atteinte	1ère MTP = 2, Milieu du pied = 1, Autre = 0
Durant la crise : - Grande difficulté à mobiliser l'articulation - Douleur au toucher ou à la pression insupportable - Erythème	Si les 3 sont présents = 3 Si 2 sont présents = 2 Si 1 est présent = 1 Aucun des symptômes présent = 0
Antécédent de crise de goutte typique avec : - Atteinte du pic de douleur en moins de 24h - Résolution en moins de 14j - Période asymptomatique entre les crises	Si crises récurrentes = 2 Si 1 antécédent de crise = 1 Pas d'antécédent de crise = 0
Tophus	Si tophus = 4, si absence de tophus 0
Uricémie mesurée à distance d'au moins 4 semaine d'une crise, sans traitement hypo-uricémiant	Si <40mg/L = -4 Si entre 40 et < 60mg/L = 0 Si entre 60 et < 80mg/L = 2 Si entre 80 et < 100mg/L = 3 Si ≥ 100mg/L = 4
Recherche de cristaux d'UMS dans articulation, bourse ou tophus	Recherche négative de cristaux d'UMS = -4 Recherche non effectuée = 0 Recherche positive aux cristaux d'UMS = GOUTTE
Echographie et Scanner double énergie	Double contour à l'échographie = 4 Dépôt d'urate au scanner = 4 Sinon = 0
Radiographie	Rupture corticale avec marge sclérotique et bord saillant sur une radio des mains ou des pieds = 4 Sinon = 0
Si démonstration de cristaux d'UMS dans le liquide synovial ou tophus ou si score ≥ 8 = Goutte	

Tableau 10: Critères ACR/EULAR 2015

D'après une étude sur 330 sujets, la sensibilité et la spécificité de cette classification sont élevées, respectivement de 92 % et 89 %. Si on enlève les examens au microscope, l'échographie, la radiographie et le scanner, la sensibilité est de 85 % et la spécificité de 78 %. Cette nouvelle classification est plus performante que les critères de Rome, de New York et l'ACR 1977. (95-97,98)

2.3.6.2.8 Recommandations de l'EULAR mise à jour de 2018

1. La recherche de cristaux d'UMS dans le liquide synovial ou les tophi est recommandée chez toute suspicion de goutte, parce que leur mise en évidence permet le diagnostic définitif de goutte.
2. La goutte devrait être considérée dans le diagnostic de n'importe quelle arthrite aiguë de l'adulte. Quand l'analyse du liquide synovial n'est pas réalisable, un diagnostic clinique doit être épaulé par les critères suivants : Atteinte monoarticulaire du pied (surtout la 1 ^{ère} MTP) ou de la cheville, épisode similaire antérieur d'arthrite, installation rapide de douleur sévère et gonflement (atteint son pic en moins de 24h), érythème, sexe masculin, maladies cardiovasculaires associées et hyperuricémie. Ces critères suggèrent fortement une goutte mais ne sont pas spécifiques de celle-ci.
3. Il est fortement recommandé de ponctionner et examiner le liquide synovial pour rechercher des cristaux chez n'importe quel patient atteint d'arthrite non diagnostiquée.
4. Le diagnostic de la goutte ne devrait pas être fait sur le seul critère de l'hyperuricémie.
5. Quand un diagnostic est incertain et la recherche de cristaux n'est pas possible, il est recommandé d'avoir recours à l'imagerie pour rechercher des dépôts de cristaux et des critères d'autres diagnostics.
6. La radiographie est indiquée pour la recherche de dépôts de cristaux d'UMS mais ont une valeur limitée dans le diagnostic de la crise. L'échographie peut s'avérer plus utile pour détecter des tophi non évident à l'examen clinique, ou un double contour au niveau des cartilages, qui est un signe très spécifique des dépôts d'urate dans les articulations.
7. Les facteurs de risque d'hyperuricémie chronique devraient être mesurés chez tous les patients goutteux, notamment : l'insuffisance rénale chronique, l'obésité, les traitements (diurétiques, aspirine faible dose, cyclosporine, tacrolimus), la consommation excessive d'alcool (surtout bière et spiritueux), la consommation de sodas sucrés, de viande, de poisson et de fruits de mer.
8. Il est recommandé d'évaluer systématiquement les comorbidités chez les goutteux : obésité, atteinte rénale, hypertension, cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque, diabète et dyslipidémie.

Tableau 11: Recommandations de l'EULAR 2018

Ces nouvelles recommandations sont en accord avec les précédentes, l'observation des cristaux au microscope reste le gold standard en termes de diagnostic, les ponctions pouvant être réalisées pendant et à distance des crises. Dans les précédentes recommandations, le diagnostic sans observation au microscope n'était raisonnable que pour les cas typiques de goutte. Depuis, les classifications ont évolué et permettent d'obtenir des diagnostics avec une spécificité et une sensibilité qui dépasse les 80 %.

En pratique, le diagnostic est essentiellement clinique et se base sur les symptômes et les antécédents.

En effet, on estime que l'identification des cristaux d'UMS n'est effectuée que dans 11 % des cas. Dans la grande majorité des cas, les praticiens établissent le diagnostic de goutte en se basant uniquement sur les éléments cliniques à leur disposition. (99,100)

2.3.6.3 Examens

2.3.6.3.1 Biologie

Dosage de l'uricémie : L'hyperuricémie est utilisée dans certains scores mais un taux normal d'acide urique n'exclut pas le diagnostic de goutte et il faudra remesurer à distance de l'épisode car l'uricémie peut diminuer pendant la durée de la crise. On retrouve une hyperuricémie dans plus de 2/3 des cas. L'uricémie sert surtout à titrer les traitements hypo-uricémiants lors de leur mise en place. (56,91)

Marqueurs de l'inflammation : On retrouve une vitesse de sédimentation augmentée, une CRP augmentée. Ces marqueurs sont non spécifiques.

Dosage	Milieu	Unités S.I.	Autres unités
Acide urique	Sérum	240-360 $\mu\text{mol/L}$	40-60mg/L
Acide urique	Urine	1.5-4.5 mmol/24h	0.25-0.75 g/24h
C reactive protein		$\leq 10 \text{ mg/L}$	

Tableau 12: Valeurs normales du laboratoire de biochimie de l'université de Sorbonne (101)

2.3.6.3.2 Microscopie optique

La ponction du liquide articulaire est faite directement par le médecin à l'aide d'une seringue et d'une aiguille. La ponction permet de réduire la douleur en faisant baisser le volume du liquide synovial. On peut aussi ponctionner des tophi.

Le prélèvement est mis dans un tube en plastique stérile avec un anticoagulant et la recherche doit être faite rapidement sur un prélèvement frais car les cristaux d'urate peuvent disparaître.

L'observation se fait en premier lieu au microscope optique en lumière ordinaire qui permet de caractériser la forme, la taille et la position intra ou extra-cellulaire des cristaux.

Les cristaux d'UMS sont fins, allongés, pointus et fortement négativement biréfringents en lumière polarisée. Ils mesurent environ 5 à 25 μm .

Les cristaux de pyrophosphate de calcium eux sont courts, carrés ou rectangulaires, négativement ou faiblement biréfringents.

On observe ensuite au microscope optique à lumière polarisée compensée pour caractériser la biréfringence des cristaux. Les cristaux biréfringents apparaissent bleus ou jaunes à la lumière polarisée. (25,102)

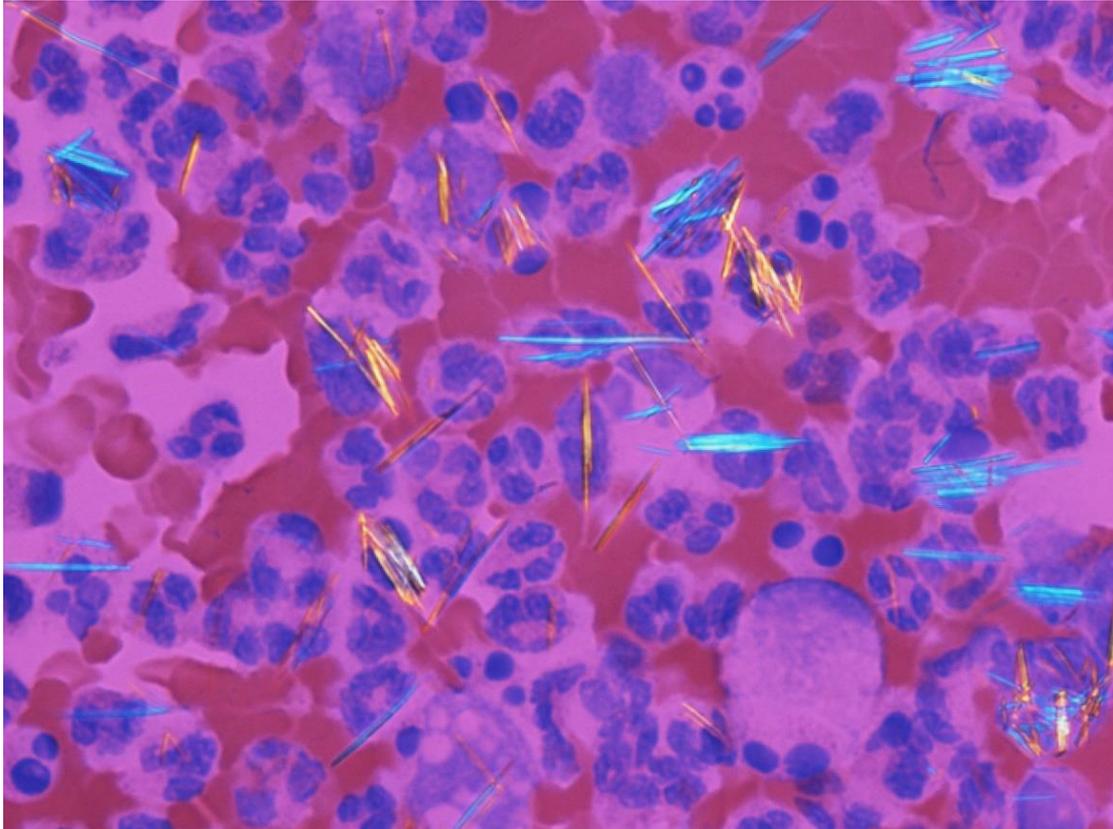


Figure 33: Cristaux d'acide urique au microscope à lumière polarisée (32)

2.3.6.3.3 Échographie

Elle permet de détecter précocement les lésions goutteuses. L'évolution échographique est caractérisée par l'apparition de 3 signes spécifiques de la goutte : Les agrégats, le double contour à la surface du cartilage dû au dépôt des cristaux et les tophi. (103)

Elle pourrait être utile pour le suivi de la pathologie et pour surveiller l'efficacité du traitement car on a une corrélation entre les signes échographiques et les signes cliniques. (48)

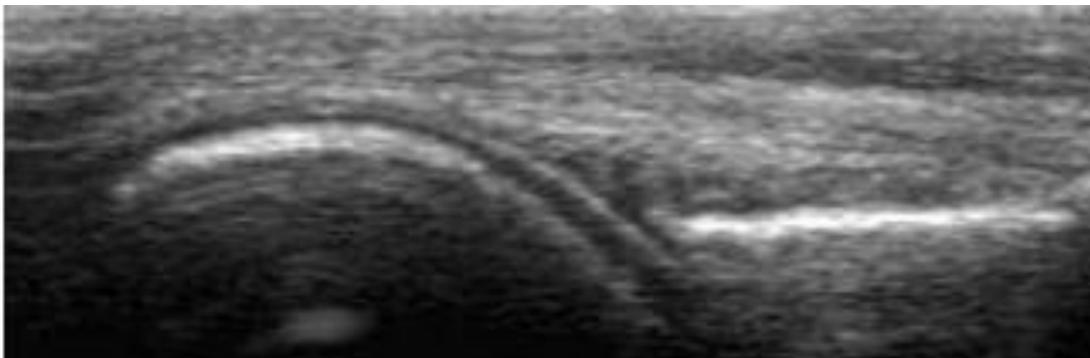


Figure 34: Double contour visible à l'échographie au niveau de la métatarso-phalangienne 1 droite en coupe longitudinale dorsale (103)

2.3.6.3.4 Radiographie

Elle est peu utile pour le diagnostic de la phase aigüe, les microcristaux étant radio-transparents. En revanche elle est utile en phase chronique pour observer les lésions goutteuses, comme une rupture corticale avec marge sclérotique et bord saillant qui forme l'image en hallebarde, ou des lésions érosives marginales ou périarticulaires avec expansion corticoperiostée (32,48)

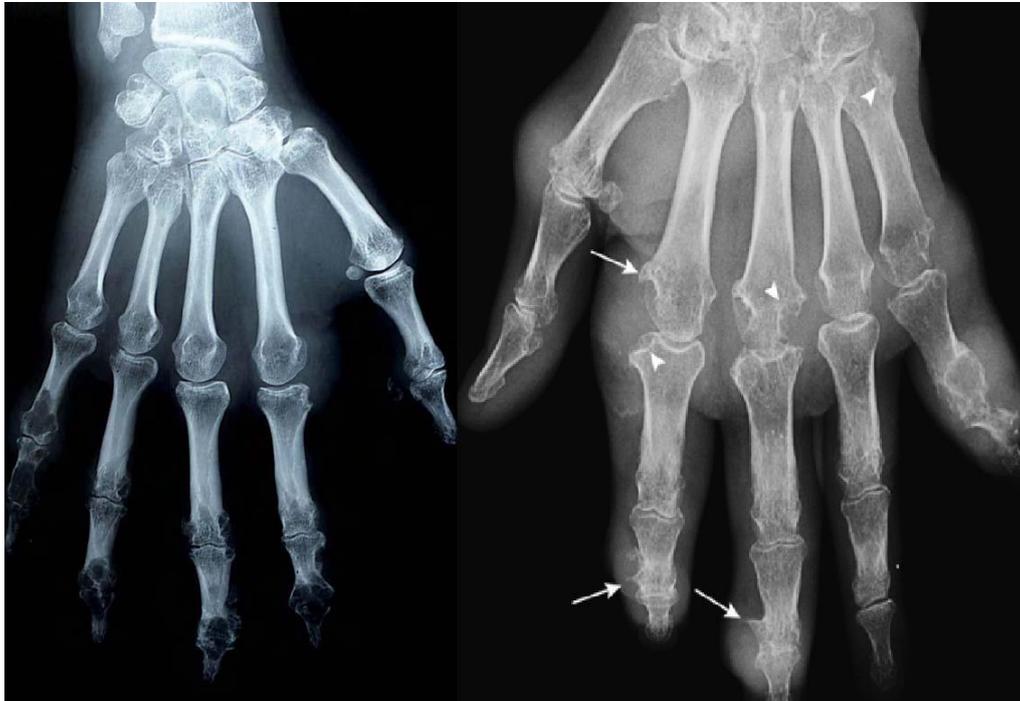


Figure 35: Radiographie avec lésions osseuses (32)

2.3.6.3.5 Scanner double énergie à deux faisceaux (DECT)

C'est l'examen le plus sensible et le plus spécifique mais son utilisation est très limitée par son coût, sa disponibilité et l'irradiation liée aux rayons X. Il peut contribuer au diagnostic de goutte dans les cas difficiles.



Figure 36: Radio contre scanner DECT (48,104)

2.3.6.3.6 IRM

L'IRM permet de visualiser les tophi mais n'est pas utile dans le diagnostic de la goutte.

2.3.6.3.7 Tomodensitométrie

Permet d'évaluer les dommages structuraux et d'observer des dépôts calciques secondaires au stade de tophi. (48)

2.3.6.4. Diagnostic différentiel

- Arthrite septique

Pour exclure l'arthrite septique, il faut faire un examen bactériologique avec une coloration de Gram et avoir un liquide inflammatoire stérile en culture. Elle peut se faire sur une gélose chocolat si on suspecte la présence de gonocoques.

- Pseudo-goutte ou chondrocalcinose

Pour exclure la pseudo-goutte, il faut analyser le liquide synovial au microscope. Dans la pseudo-goutte ou chondrocalcinose, on observe des cristaux de pyrophosphate de calcium, alors que dans la goutte on observe des cristaux d'UMS. (50,51,53)

- Rhumatisme à hydroxyapatite

- Sarcoïdose

- Arthrites réactionnelles

- Arthrite du psoriasis

- Rhumatisme des entérocolopathies

- Syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter

- Spondylarthrite ankylosante

- Polyarthrite rhumatoïde

- Fracture

- Bursite

Pour écarter les autres possibilités, on s'appuie sur l'observation au microscope polarisé, la radiographie, la sensibilité à la colchicine et la mise en culture. (26,106,107)



Figure 37: Goutte et arthrite septique (51,105)

3.Épidémiologie

Nous allons maintenant aborder les données épidémiologiques et statistiques concernant l'hyperuricémie et la goutte.

3.1 Hyperuricémie et goutte

Dans le monde, l'hyperuricémie varie entre 5 et 20% et la population. (26,51,63) En moyenne, seulement 10% de ces hyperuricémies conduiront à la goutte, ce qui donne une prévalence de la goutte allant de 0,5 à 2%. (51,63)

La prévalence et l'incidence de la goutte augmentent, on suppose que cette augmentation est liée à l'allongement de la durée de vie, aux changements alimentaires et à la prise d'importance des maladies associées comme l'obésité. (51,63)

L'étude John Hopkins Precursors Study réalisée sur 1216 hommes pendant 29 ans trouve une incidence annuelle de 0,173%. (108)

3.2 Goutte primitive et goutte secondaire

On retrouve une goutte dite primitive dans la très grande majorité des cas : entre 80 et 95% des cas de goutte sont des gouttes dites primitives. La goutte secondaire est liée à une pathologie autre associée comme l'IRC ou une prise de médicaments. (26,50,51)

3.3 Facteurs de risque

Le patient type de la goutte va être l'homme d'un âge avancé ou la femme ménopausée, hypertendu, diabétique, obèse avec hyperlipidémie, une alimentation riche en viande rouge, poissons et fruits de mer, une consommation d'alcool, un traitement par aspirine à faible dose ou par diurétiques. Moins fréquemment, on retrouve des patients traités par chimiothérapies et anti-rejets. (55)

3.3.1 Age

La prévalence de la goutte augmente avec l'âge. Cela peut s'expliquer par le fait que la goutte va dépendre du degré et de la durée de l'hyperuricémie. (109)

Par exemple, selon une étude de la NHIS de 1996, la prévalence variait selon la tranche d'âge :

0,18% de 18 à 44 ans

2,24% de 45 à 64 ans

et 3,08% au-delà de 65 ans (109)

Selon une autre source, elle touche près de 10% des hommes âgés de plus de 65 ans et 3% des femmes âgées de plus de 85 ans. (51)

D'après une étude basée sur la Framingham heart study, le risque relatif de goutte liée au vieillissement est de 1,24 pour un vieillissement de 5ans. (110)

3.3.2 Sexe

La goutte touche très majoritairement les hommes plutôt que les femmes, c'est l'arthrite la plus répandue chez les hommes de plus de 40 ans, et elle est très rare chez la femme non ménopausée. (55)

Dans toutes les tranches d'âges, l'homme est plus touché que la femme, cette prédominance masculine diminue après la ménopause du fait de la perte de l'effet uricosurique des estrogènes chez la femme. (109)

D'après une étude faite entre 2000 et 2005, les hommes représentaient 81% des patients goutteux en Grande-Bretagne et 80% en Allemagne. En Afrique du Sud en 1998, le sexe ratio pour la goutte était de 3,3/1, soit 76,7% d'hommes et 23,3% de femmes. (88)

3.3.3 Hyperuricémie

C'est le facteur de risque le plus important de la goutte. Une réduction de l'hyperuricémie de 15 à 20% permettrait de réduire les récurrences de crise de 40 à 60%, ce qui n'est pas négligeable, en plus d'avoir un effet bénéfique sur les troubles métaboliques associés. (63)

Lors de la formulation de la classification CGD, 549 patients ont été étudiés pour trouver les critères les plus fréquents lors de la crise de goutte, et 93% d'entre eux étaient hyperuricémiques. La majorité des patients hyperuricémiques ne sont donc pas goutteux, mais la majorité des goutteux sont hyperuricémiques. (89)

L'étude Normative Age Study de 1970 démontre la corrélation entre uricémie et risque de goutte. Elle a sélectionné 2000 hommes non goutteux au début de l'étude et observé l'incidence annuelle de la goutte chez ces sujets. Les résultats sont :

Uricémie < 420 $\mu\text{mol/L}$, incidence annuelle de 0,01%

420 $\mu\text{mol/L}$ < Uricémie < 480 $\mu\text{mol/L}$, incidence de 0,09%

Uricémie > 540 $\mu\text{mol/L}$, incidence de 4,9%. (109)

Une autre étude réalisée à partir de la Framingham Heart Study observe une corrélation entre uricémie et incidence croissante de la goutte.

Respectivement pour une uricémie <50, entre 50 et 59, entre 60 et 69, entre 70 et 79 et >80mg/L, on trouve une incidence annuelle de 0,08%, 0,25%, 0,42%, 1,31% et 2,73%. (108,110)

3.3.4 Alimentation

Il existe une corrélation entre le risque de goutte et la consommation importante de purines animales, la consommation de bière et de spiritueux, la consommation de fructose provenant des sodas et jus de fruits sucrés. A l'inverse, certains aliments semblent protéger de la goutte, comme les produits laitiers et le café. Les purines végétales et le vin ne semblent pas influencer la goutte. (109)

Une étude faite sur 47150 patients de 1986 à 1998, la Health professionals follow-up study donne les résultats suivants :

3.3.4.1 Alcool

Pour rappel, 10g d'alcool pur correspond à 25cl de bière à 5°C, et 3 cl de whisky à 40°C. (111)

- Pour la consommation d'alcool, le risque relatif comparé à une non consommation d'alcool était de 1,32 (IC95% 0,99-1,75) pour une consommation de 10 à 14,9g/j, de 1,49 (IC95% 1,14-1,94) pour une consommation entre 15 à 29,9g/j, de 1,96 (IC95% 1,48-2,60) de 30 à 49,9g/j et de 2,53 (IC95% 1,73-3,70) pour plus de 50g/j.

- Le risque varie selon le type d'alcool consommé : RR= 1,49 (IC95% 1,32-1,70) pour environ 360mL/j de bière, RR=1,15 (IC95% 1,04-1,28) pour les spiritueux à raison d'un shot par jour. Pour le vin, on trouve une différence non significative avec un RR=1,04 (IC=95% 0,88-1,22). (112)

L'étude basée sur la Framingham heart study trouve un risque relatif de 3,10 (IC95% 1,69-5,68) chez la femme pour une consommation hebdomadaire de 207ml d'alcool pur. Chez l'homme, ce RR est de 2,21 (IC95% 1,56-3,14). (108,110)

Une autre étude montre que l'alcool présente un risque de déclencher une crise de goutte, avec une relation dose dépendante. (108)

3.3.4.2 Viandes rouges, poissons et fruits de mer et produits laitiers

- Pour la consommation de viandes rouges, poissons et fruits de mer, on retrouve un risque relatif chez les plus gros consommateurs par rapport aux plus faibles consommateurs respectivement de 1,41 (IC95% 1,07-1,86) et 1,51 (IC95% 1,17-1,95).

- Pour la consommation de produits laitiers de la même manière on trouve un RR=0,56 (IC95% 0,41-0,74). (113)

3.3.4.3 Fructose

- Pour la consommation de sodas au fructose, on retrouve un risque relatif chez les sujets consommant 5 à 6 portions par semaine comparés à ceux qui en boivent moins d'une par semaine de 1,29 (IC95% 1,00-1,68). Pour les sujets consommant une portion par jour, RR=1,45 (IC95% 1,02-2,08) et pour ceux consommant minimum deux portions par jour RR=1,85 (IC95% 1,08-3,16).

- Les sodas diététiques ne sont pas associés à un risque augmenté de goutte.

- Les jus de fruits et autres jus avec du fructose sont associés à un risque augmenté de goutte. (114)

Une autre étude affirme que la consommation de fructose augmente ce risque de goutte par augmentation de l'uricémie. (115)

3.3.4.4 Café

- Pour la consommation de café, elle est associée à un risque relatif diminué en fonction de la quantité de tasses de café consommés par jour. Respectivement pour 0, < à 1, entre 1 et 3, entre 4 et 5, 6 tasses par jour et plus, on trouve un risque relatif de 1,00 ; 0,97 ; 0,92 ; 0,60 (IC95% 0,41-0,87) et 0,41 (IC95% 0,19-0,88). Pour le café décaféiné, avec une consommation respective de 0, < à 1, 1 à 3, 4 tasses par jour et plus, on trouve un risque relatif de 1,00 ; 0,83 ; 0,67 (IC95% 0,54-0,82) et 0,73 (IC95% 0,46-1,17). (116)

3.3.4.5 Vitamine C

- La consommation de vitamine C semble diminuer le risque de goutte : RR=0,55 (IC95% 0,38-0,80) pour une consommation 1500mg et plus de vitamine par jour comparé à une consommation inférieure à 250mg/j. (108)

3.3.5 Génétique

40% des goutteux ont un parent goutteux, et 25 à 30% de leurs parents du premier degré est hyperuricémique. (53).

Des études montrent une forte hérédité de la clairance rénale de l'acide urique (60%) et du ratio acide urique/creatinine (87%) (108)

Des polymorphismes génétiques des gènes codant pour les transporteurs URAT-1, GLUT-9, SLC22A12 et SLC2A9, ainsi que les gènes ABCG2 et SLC17A3 ont tous montré une association avec une excrétion d'acide urique diminuée, une augmentation de l'uricémie ou de la goutte.

Le gène codant pour ADRB3 a été associé à l'hyperuricémie et pourrait induire une insulino-résistance, ce qui pourrait expliquer l'association entre syndrome métabolique et goutte.

Le gène codant pour la MTHFR pourrait augmenter la disponibilité du Formyl-THF pour la purinosynthèse de novo. (108)

3.3.6 Traitements médicamenteux

3.3.6.1 Diurétiques

L'étude de la Health professionals follow-up study trouve un risque relatif de 1,77 (IC95% 1,42-220) associé à l'utilisation de diurétiques. (108)

D'après la Framingham heart study, ce risque relatif est de 2,39 (IC95% 1,53-3,74) chez les femmes et de 3,41 (IC95% 2,38-4,89) chez l'homme. (108,110)

3.3.6.2 Aspirine

Une étude réalisée sur 724 sujets trouve un odds ratio de 1,81 (IC95% 1,30-2,51) de déclencher une crise pour une prise d'aspirine \leq 325mg deux jours de suite, comparé à une non-prise d'aspirine.

Cet odds ratio est de 1,91 (IC95% 1,32-2,85) pour une prise de moins de 100mg. (118)

3.3.7 Pathologies associées

L'étude GOSPEL 1000 réalisée sur 1003 patients en France de 2008 à 2009 trouve que 53,8% des patients étaient hypertendus, 47,2% présentaient une dyslipidémie, 43% avaient une insuffisance rénale chronique et 15% un diabète sucré/une hyperglycémie. (119)

L'IRC rend le traitement difficile car il faut adapter les doses d'allopurinol en fonction de la clairance et cela empêcherait parfois d'atteindre la cible thérapeutique. Il ne faut pas oublier la toxicité accrue de la colchicine. (50)

Une autre étude estime qu'on retrouve une hypertriglycidémie chez 50 à 75% des goutteux, et que 20% des gouttes sont dues à une insuffisance rénale. (109)

3.3.7.1 Syndrome métabolique

On retrouverait un syndrome métabolique chez 62,8% des goutteux contre 25,8% chez les non goutteux (RR=3,05, IC95% 2,01-4,61). (120)

3.3.7.2 Obésité

D'après la HFPS, pour l'obésité, elle trouve un risque relatif de 1,95 (IC95% 1,44-2,65) pour un IMC entre 25 et 29,9.

Pour un IMC entre 30 et 34,9; RR=2,33 (IC95% 1,62-3,36).

Pour un IMC supérieur à 35; RR=2,97 (IC95% 1,73-5,10).

L'étude trouve également un risque augmenté de goutte si les sujets ont gagné du poids par rapport à ceux qui ont maintenu leur poids, et un risque diminué si les sujets ont perdu du poids, respectivement RR=1,99 (IC95% 1,49-2,66) et RR= 0,61 (IC95% 0,40-0,92). (117)

D'après la Framingham study, le RR est de 2,74 (IC95% 1,65-4,58) pour un IMC $>$ 30 chez la femme et de 2,90 (IC95% 1,89-4,44) chez l'homme, comparé aux sujet avec un IMC $<$ 25. (110)

3.3.7.3 Hypertension

D'après la Framingham heart study, pour l'hypertension le risque relatif est de 1,82 (IC95% 1,06-3,14) chez la femme et de 1,59 (IC95% 1,12-2,24) chez l'homme.

D'après la HPFS, ce risque relatif pour l'hypertension est de 2,31 (IC95% 1,96-2,72). (108-110)

D'après la UK-GPRD, ce RR est de 1,52 (IC95% 1,48-1,56).

3.3.7.4 Diabète

L'étude UK-GPRD a trouvé une légère association statistiquement significative entre le diabète sucré et la goutte.

L'étude Multiple risk factor intervention trial trouve un risque relatif de 1,34 (IC95% 1,09-1,64) pour le diabète de type 2.

3.3.7.5 IRC

D'après la HPFS, RR=3,61 (IC95% 1,60-8,14) chez les insuffisants rénaux.

En résumé, les pathologies suivantes sont statistiquement associées à un risque accru de goutte : L'insuffisance rénale chronique, le diabète, l'hypertension artérielle, l'obésité et donc le syndrome métabolique. De plus, la goutte semble être un facteur de risque indépendant pour la mortalité toute cause confondue et pour la mortalité liée aux maladies cardiovasculaires. (108)

3.4 La goutte dans le monde : comparatif

La prévalence de la goutte varie selon les sources :

0,3% dans la population mondiale, avec de grandes variations géographiques et des variations interraciales : 0,3% chez les noirs américains contre 0,1% chez les blancs, 10% chez les hommes maoris. (121)

1-2% de la population générale (32,63)

0,9% en Allemagne et 1,4% en Angleterre en 2013 (23)

2-3% des adultes canadiens (55)

0,9% en France et en Italie du nord (53).

D'après la National Health interview survey aux USA, la prévalence de la goutte serait passée de 0,48% en 1969 à 0,94% en 1996, puis à 1,40% en 2004. 3,9% de la population âgée de plus de 20 ans serait atteinte de la goutte aux USA en 2007 d'après la NHANES. (108)

Une étude en Nouvelle-Zélande estime à 6,4% la prévalence de la goutte chez les Maoris et 2,9% chez les sujets d'origine Européenne. La prévalence de l'hyperuricémie était également élevée, 27,1% et 26,6% chez les hommes et femmes Maoris contre 9,4% et 10,5% chez les hommes et femmes d'origine Européenne. (122)

En Chine, la prévalence était de 1,14% en 2008 (88)

En Polynésie française, la prévalence de la maladie est nettement supérieure à la moyenne française :

D'après une étude comparative à l'étude Cactus, basée sur l'interrogatoire de médecins en Polynésie entre 2011 et 2012, on estime à 424 le nombre de patients gouteux suivis par année par médecin, pour 43 médecins interrogés. Rapporté à la population, on obtient une prévalence estimée avoisinant les 6,8 %. (123)

D'après les données de la Caisse de Prévoyance Sociale de Polynésie CPS (équivalent de la Caisse de Sécurité Sociale en France métropolitaine) le nombre de patients ayant bénéficié d'un remboursement pour un traitement antigoutteux en Polynésie s'élevait à 15011 en 2016, 16224 en 2017, 16796 en 2018 et 17630 en 2019.

Rapporté à la population polynésienne ayant une couverture d'assurance maladie recensée à la CPS (272 468 en 2018) on obtiendrait une prévalence de 6.1% pour l'année 2018. (124)

La goutte est une maladie en progression partout dans le monde, caractérisée par des crises aiguës très douloureuses et une évolution avec des complications invalidantes, il convient de traiter non seulement les crises aiguës lorsqu'elle surviennent mais aussi de traiter l'aspect chronique de la maladie, c'est ce que nous allons aborder dans notre partie suivante.

PARTIE 2 : La prise en charge de la goutte

1. Objectifs et recommandations

1.1 Objectifs du traitement et de la prise en charge

Les objectifs de la prise en charge sont les suivants :

- Gérer les symptômes de la crise : Les crises sont très douloureuses et il faut soulager le patient.
- Prévenir les récurrences et l'évolution de la maladie par une réduction de l'uricémie. Les deux principales classes de molécules sont les inhibiteurs de la xanthine oxydase et les uricosuriques.
- Prendre en charge les comorbidités : hyperlipidémie, hypertension, diabète, obésité, intoxication tabagique et alcoolique. (125)

1.2 Evolution des recommandations à travers le monde

1.2.1 Recommandations de 2012 de l'ACR

a) Prise en charge de la crise :

- Selon la sévérité, on démarre avec une monothérapie ou une association thérapeutique à base d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, de corticoïdes ou de colchicine. A débiter dans les 24h après le début de la crise.
- Si inefficacité de la monothérapie, on switch avec une autre alternative en monothérapie ou ajouter une deuxième molécule.
- Si une crise survient alors qu'un traitement au long cours est déjà instauré, il faut continuer celui-ci.

b) Chez tous les patients goutteux :

- Conseils hygiéno-diététiques et éducation sur le mode de vie. On préconise une perte de poids si obésité, un régime sain, de l'exercice physique, l'arrêt du tabac, et une bonne hydratation. On préconise d'éviter les viandes riches en purines, comme le foie et le ris de veau, les sodas et aliments sucrés au fructose, de réduire la consommation d'alcool, 2 portions par jour pour les hommes et 1 pour les femmes, ou de stopper l'alcool en période de gouttes fréquentes ou dans une goutte avancée mal contrôlée. On conseille de limiter le bœuf, l'agneau, le porc, les fruits de mer et poissons, les jus de fruits sucrés, le sucre de table, le sel de table, l'alcool, en particulier la bière mais aussi le vin et les spiritueux. On encourage la consommation de produits laitiers et de légumes.
- Évaluer les comorbidités et les causes secondaires d'hyperuricémie : Obésité, Syndrome métabolique, alcoolisme, hypertension, diabète de type 2, hyperlipidémie, IR, lithiases uriques, intoxication au plomb.
- Considérer de supprimer les traitements médicamenteux non essentiels pouvant induire une hyperuricémie.
- Evaluer la gravité de la maladie : présence de tophi, fréquence et sévérité des crises.

c) Mise en place d'un traitement hypo-uricémiant si :

- Présence de tophi
- Plus de 2 crises par an

- IRC stade 2 ou supérieur

- Antécédent de lithiase urinaire

d) Objectif du traitement hypo-uricémiant :

Cible de l'uricémie : Inférieure à 60mg/L, descendre à moins de 50mg/L peut être nécessaire pour améliorer les signes et symptômes de la goutte.

En 1ère intention, inhibiteurs de la xanthine oxydase : Allopurinol ou Fébuxostat.

Si contre-indication ou intolérance, Probenécide.

Il faut associer une prophylaxie à l'initiation du traitement pour éviter le déclenchement d'une crise.

e) Prophylaxie :

- A initier avant ou avec le début du traitement hypo-uricémiant. Le risque accru de crise lors de l'instauration du traitement est lié au fait que le traitement hypo-uricémiant va dissoudre les dépôts d'acide urique et augmenter le risque de crise.

- En 1ère intention : Colchicine ou AINS à faible dose.

- En 2è intention : Prednisone ou Prednisolone faible dose si 1ère intention contre indiquée, non tolérée ou inefficace.

- Si présence de signes de goutte ou symptômes, maintien de la prophylaxie.

- Durée de 6 mois, ou :

- 3 mois après avoir atteint la cible thérapeutique avec absence de tophus.

- 6 mois après avoir atteint la cible thérapeutique et au moins un tophus.

f) Suivi au long terme :

- Surveiller régulièrement l'uricémie et les effets indésirables potentiels.

- Après résolution des signes cliniques de la goutte et disparition des tophi, arrêt de la prophylaxie goutteuse et maintien du traitement hypo-uricémiant.

- Si étiologie de l'hyperuricémie est inconnue, la goutte est récidivante, si difficulté à atteindre l'objectif d'uricémie ou en cas d'effets indésirables dus au traitement, l'orientation vers un spécialiste est à considérer.

g) Allopurinol :

- Allopurinol : initiation à 100mg/j maximum, 50mg/j si IRC stade 4 ou supérieur.

Dosage toutes les 2 à 5 semaines pour adapter la posologie jusqu'à l'atteinte de l'objectif.

Possibilité de dépasser 300mg/j même en cas d'insuffisance rénale, à condition de surveiller la toxicité (prurit, rash, transaminases augmentées).

Avant l'initiation, il faut considérer un dépistage du HLA-B*5801, les sujets B*5801 positifs ont un risque très élevé d'avoir des réactions d'hypersensibilité sévères à l'allopurinol. (126)

1.2.2. Recommandations de l'EULAR de 2016

- Il faut traiter les crises le plus tôt possible et choisir la molécule en fonction de la vitesse à laquelle on instaure le traitement, des contre-indications, des expériences des épisodes précédents s'il y en a ainsi que du nombre d'articulations touchées. Par rapport aux précédentes recommandations, on précise que la colchicine est efficace si administrée rapidement, c'est à dire moins de 12h après le

début des symptômes.

- Posologie de la colchicine préconisée : 1mg suivi de 0,5mg 1h plus tard, à répéter les jours qui suivent si besoin. On a une petite différence avec les recommandations de l'ACR de 2012 qui préconisaient : 1mg suivi de 0,5mg l'heure suivante puis au moins 12h plus tard des prises de 0.5mg 3x/jour maximum jusqu'à résolution de la crise.
- Considérer la prise d'IPP en association avec les AINS. Si insuffisance rénale, ne pas prendre d'AINS ou de colchicine. Ne pas prendre la colchicine si prise d'inhibiteurs enzymatiques comme la ciclosporine et les macrolides. Les précédentes recommandations préconisaient de réduire les doses ou d'éviter la colchicine en cas d'insuffisance rénale et/ou de prise de médicaments comme la ciclosporine, la clarithromycine, l'érythromycine et le disulfirame.
- En cas de crises fréquentes et impossibilité de prendre la colchicine, des AINS ou des corticoïdes, prendre des antagonistes de l'IL-1. Les antagonistes de l'IL-1 (anakinra, canakinumab) ne doivent pas être utilisés s'il y a une infection quelconque. Dans les recommandations précédentes cette utilisation était mentionnée mais encore non approuvée par les agences de régulation.
- Expliquer la nécessité de prendre un traitement prophylactique pendant 6 mois avec l'instauration du traitement hypo-uricémiant. La prophylaxie se fait par colchicine 0,5-1mg/j ou des AINS.
- Critères de mise en place du traitement hypo-uricémiant inchangés.
- Objectif d'uricémie inchangé.
- Augmentation progressive des doses de l'allopurinol et surveillance inchangée.
- Ajustement des doses d'allopurinol chez l'insuffisant rénal ou switch vers Fébuxostat ou Benzbromarone. (En France, le Benzbromarone a été retiré du marché).
- Utilisation de pégloticase en cas de goutte réfractaire possible, cette utilisation était également présente dans les recommandations vu précédemment.
- Si patient hypertendu sous diurétique, switcher vers du losartan ou un inhibiteur calcique. (127)

1.2.3. Recommandations de la Société Française de Rhumatologie, congrès 2019

Des recommandations françaises sur la goutte ont été publiées en Mai 2020 en France par la SFR, parmi lesquelles on met l'accent sur l'importance de l'information et l'éducation du patient. Ces nouvelles recommandations ont été présentées lors du Congrès de la SFR de Décembre 2019. Le patient doit comprendre sa maladie, son aspect chronique et l'importance des habitudes de vie et de son traitement hypo-uricémiant. Les complications de la goutte sont souvent sous-estimées, d'où le rôle primordial de l'éducation du patient. Il faut encourager la perte de poids et l'activité physique ainsi qu'une diminution de la consommation d'alcool et de sodas.

Au niveau de la prise en charge, on reste proche des anciennes recommandations : on choisit le traitement en fonction de la tolérance aux traitements précédents, du nombre d'articulation touchées, des comorbidités. La colchicine est la molécule la plus utilisée en France, elle doit être initiée idéalement dans les 12h. Au niveau de la posologie on recommande 1mg immédiatement, 0,5mg 1h plus tard puis 0,5mg 2 à 3 fois par jour les jours suivants. Si le patient a la diarrhée, il faut diminuer la posologie ou arrêter le traitement. Il existe ainsi le Colchimax®, avec l'opium sensé diminuer le risque de diarrhées.

Il faut limiter la posologie chez l'insuffisant rénal et l'insuffisant hépatique.

La corticothérapie orale est possible (30-35mg/j) mais déconseillée si diabète de type 2 ou en cas

d'HTA non équilibrée.

Si l'arthrite est facilement accessible, privilégier les injections intra-articulaires de corticoïdes.

Les AINS sont moins fortement recommandés et doivent être prescrits per os, seulement le temps de la crise et évités chez l'insuffisant rénal en stade 3 ou supérieur ainsi qu'en cas de maladie cardiovasculaire.

Les anti-IL1 sont réservés en cas d'échec ou de contre-indication aux médicaments précédents et sont contre indiqués en cas d'infections, comme dans les recommandations précédentes. Ils doivent être initiés en milieu hospitalier.

Le changement majeur concerne les critères d'instauration du traitement hypo-uricémiant. Maintenant, il est recommandé dès la première crise avec diagnostic confirmé.

Au niveau de l'objectif thérapeutique, il reste inchangé, l'instauration de l'allopurinol reste inchangée chez le sujet avec une fonction rénale normale. Il doit néanmoins être prescrit avec prudence en dessous de 60mL/min/1,73m² et est contre indiqué en dessous de 30mL/min/1,73m², ce qui correspond respectivement à une insuffisance rénale de stade 3 modérée et un stade 4.

Enfin, pour la prophylaxie comme pour les recommandations précédentes on reste sur une durée de six mois, avec la colchicine recommandée en première intention à 0,5-1mg/j sauf contre-indication. (128,129)

1.2.4. Recommandations de l'ACR 2020

- Un traitement hypo-uricémiant est fortement recommandé si le patient présente des tophi, des dégâts causés par la goutte visibles à la radiographie, ou plus de 2 crises par an.

- Il est recommandé dans certain cas pour les patients faisant moins de 2 crises par an. Ici on a donc une petite différence avec les recommandations de la SFR.

- Pour les patients ayant leur première crise de goutte et ceux ayant une hyperuricémie asymptomatique, on recommande de ne pas initier de traitement hypo-uricémiant. Dans le cas où la première crise est associée à une insuffisance rénale stade 3 ou supérieur, une uricémie supérieure à 90mg/L ou une lithiase urique, on recommande d'initier un traitement hypo-uricémiant.

- Pour l'initiation de traitement hypo-uricémiant, on recommande fortement l'allopurinol en première intention pour tous les patients, même ceux en stade 3 ou supérieur d'IR. On recommande fortement un inhibiteur de la xanthine oxydase pour ceux en stade 3 ou supérieur d'IR comparé au probénécide. Pour l'allopurinol et le febuxostat, on recommande de commencer à une faible dose et d'augmenter progressivement en titrant les doses.

Allopurinol initiation à 100mg/j ou moins et Febuxostat 40mg/j ou moins. Probénécide 500mg 1-2/j à l'initiation.

On recommande fortement la prophylaxie par colchicine, anti inflammatoire ou corticoïdes. Le choix de la prophylaxie anti inflammatoire se fait en fonction du patient. La prophylaxie doit être suivie pendant 3 à 6 mois, avec une réévaluation et un maintien de celle-ci si le patient à encore des crises.

- On recommande sous certaines conditions de débiter le traitement pendant la crise plutôt qu'après résolution de la crise. Les raisons en faveur de cette recommandation sont que le patient est plus motivé à prendre un traitement au long cours durant la crise à cause des symptômes, qu'on commence le traitement plus tôt, et que le patient risque de ne pas revenir pour initier son traitement une fois la crise finie. De plus, des études semblent montrer que l'initiation d'un traitement pendant une crise n'augmente pas la durée ou la gravité de la crise.

- Pour tous les patients on recommande la cible de 60mg/L d'uricémie plutôt qu'une posologie fixe. Cela insinue qu'il faut mesurer l'uricémie régulièrement à intervalles de quelques semaines ou quelques mois.
- On recommande aux pharmaciens et infirmiers d'insister sur l'éducation du patient et l'apprentissage des protocoles de traitement pour atteindre la cible thérapeutique voulue. (Voir partie 3 pour l'éducation du patient par le pharmacien d'officine).
- Il est recommandé de continuer le traitement indéfiniment.
- Il est recommandé de tester le HLA-B5801 chez les patients d'origine d'Asie du sud-est et les africains américains. Chez tous les autres, on recommande de ne pas faire le test.
- Il faut switcher les patients avec des antécédents cardiovasculaires ou un nouvel évènement cardiovasculaire sur un autre molécule que le febuxostat si possible.
- Il est recommandé de changer d'inhibiteur de la xanthine oxydase plutôt que d'ajouter un uricosurique si le patient n'a essayé qu'un seul inhibiteur de la xanthine oxydase. Cela concerne les patients avec une hyperuricémie persistante >60mg/L malgré une posologie maximale tolérée ou indiquée par la FDA, et ceux qui ont plus de 2 crises par an ou des tophi non résolus.
- Il est fortement recommandé de switcher sur la péglicase chez les patients pour qui les autres traitements ont échoué et qui ont toujours au moins 2 crises par an ou des tophi. Pour ceux qui ont moins de 2 crises par an et pas de tophi, on recommande de ne pas switcher sur la péglicase.
- Pour le traitement de la crise, en première intention on peut utiliser la colchicine, les AINS ou les corticoïdes oraux, intra-articulaires et intra-musculaires. On recommande de donner de la colchicine à faible dose. On recommande d'utiliser de la glace en local comme traitement adjuvant. L'utilisation des anti IL-1 est recommandée pour les patients chez qui les traitements de première intention sont inefficaces, faiblement tolérés ou contre-indiqués.
- Au niveau de l'alimentation pas de changement : limitation de l'alcool, de l'apport en purines, de sirop à base de fructose, promotion de la perte de poids. On recommande toujours de ne pas prendre de la Vitamine C.

Enfin, si possible il faut arrêter les diurétiques des patients hypertendus et instaurer un autre traitement antihypertenseur, préférentiellement le losartan. Il ne faut pas arrêter l'aspirine faible dose si elle est indiquée médicalement et il ne faut pas ajouter ou switcher d'agent hypocholestérolémiant. (130)

1.3 Efficacité de la prise en charge actuelle et défauts

On a une prise en charge globale qui a légèrement évolué ces dernières années, et il y a peu de différences entre les recommandations de France et celles des USA.

On retient principalement qu'en France, on propose de débiter le traitement hypo-uricémiant dès la première crise alors que ce n'est pas toujours le cas aux USA.

Aux USA, la péglicase est toujours disponible en traitement de deuxième intention, alors qu'elle a été retirée du marché en Europe. (Voir Partie 2: 5.2.1, Péglicase).

Les règles hygiéno-diététiques restent globalement les mêmes.

La cible globale d'uricémie reste la même, avec un seuil de 60mg/L à atteindre et à maintenir. Elle est parfois difficile à atteindre. Une étude faite avec 1035 patients conclut que 55,3% de ces patients n'ont pas atteint l'objectif d'uricémie. (131)

Une autre étude sur 1735 patients trouve que 64,1% des patients n'atteignent pas la concentration

cible après 6 mois de traitement. (132)

Une autre étude montre que l'adaptation des doses d'allopurinol en fonction de la clairance rénale suivant les recommandations entraîne un mauvais contrôle de l'hyperuricémie : 19% des patients ayant les doses recommandées ont atteint la cible thérapeutique, contre 38,1% dans le groupe prenant des doses plus élevées que les recommandations. Dans les deux cas, la proportion de patients atteignant l'objectif thérapeutique reste malheureusement faible. (133)

Deux études avancent que la réduction de l'uricémie en dessous de 60mg/L conduit à une diminution des événements cardiovasculaires et sa mortalité. (134)

Une étude et un article datant de 2011 puis de 2019 montrent que l'utilisation d'allopurinol avec des dosages supérieurs à ceux recommandés en fonction de la clairance n'augmente pas la toxicité de la molécule, et que la restriction des doses est en fait inappropriée.

L'article s'appuie sur ses sources montrant à la fois que l'augmentation des doses au-dessus des recommandations est sûre, et qu'aucune preuve ne montre que la limitation des doses diminue le risque d'hypersensitivité, qui est l'effet indésirable le plus concernant. Une autre source affirme que chez les dialysés, l'oxypurinol qui est le métabolite de l'allopurinol est éliminé efficacement. (135,136).

On a donc une contradiction avec les recommandations de la SFR de 2019, qui préconisent de ne pas prescrire l'allopurinol au-delà du stade 4 d'insuffisance rénale.

Dans la pratique, les recommandations ne sont pas toujours suivies : une revue systématique montre que dans 2 études, seuls 28 et 38% des patients sous traitement hypo-uricémiant avaient un suivi de l'uricémie. Dans 6 études différentes, moins de 50% des patients goutteux avaient un traitement hypo-uricémiant. (137)

Une étude réalisée au Royaume Uni montre que la prise en charge chronique de la goutte n'est pas optimale :

Sur l'ensemble des patients examinés, 41% se rappellent avoir reçu des conseils pour la limitation de l'alcool, 25% sur la perte de poids, 29% sur le régime. Cela montre qu'il y a un travail à réaliser sur les règles hygiéno-diététiques.

Seulement 30% des patients avaient un traitement hypo-uricémiant et tous avaient de l'allopurinol. 23% de ces patients avaient une uricémie supérieure à 60mg/L. 75% des patients non traités par allopurinol avaient une uricémie > à 60mg/L.

Sur les 8 patients qui avaient récemment débuté un traitement par allopurinol, 6 n'avaient pas de prophylaxie anti inflammatoire. Cette étude montre qu'il y a des améliorations facilement envisageables sur la prise en charge de la maladie. (138)

De nombreux paramètres vont influencer la prise en charge de la goutte, on a les recommandations et leur pertinence, la difficulté pour les praticiens de se tenir à jour au vu de l'évolution constante des recommandations de toutes les pathologies, la compliance à ces recommandations, avec notamment une certaine réticence à faire faire des examens au patient, notamment pour le diagnostic avec examen au microscope et le dosage de l'uricémie, beaucoup de médecins semblant préférer recourir uniquement à la clinique.

Il faut aussi prendre en compte la compliance du patient à son traitement, son observance et son assiduité aux consultations de suivi médical. (Voir Partie 3)

Nous allons maintenant explorer l'arsenal thérapeutique relativement restreint à disposition pour traiter la goutte. On va développer les différentes molécules disponibles, en prenant les posologies recommandées par la SFR validées en mai 2020.

2. Traitement de la crise aiguë (128)

A. Latourte et al. / Joint Bone Spine xxx (2020) xxx-xxx

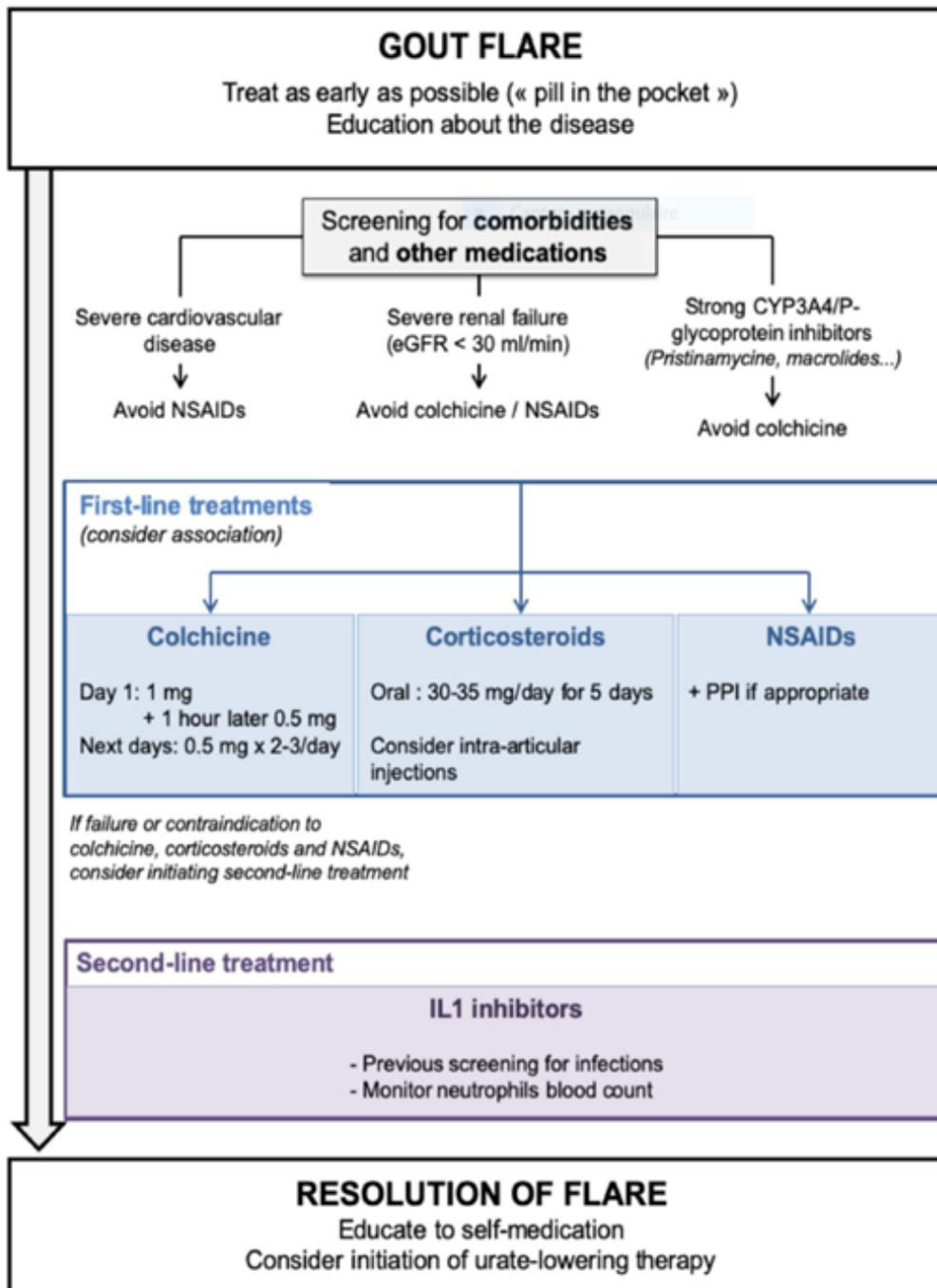


Figure 38: Recommandations pour la prise en charge de la crise de goutte par la SFR (128)

2.1 Utilisation de glace

Une petite étude a démontré que l'utilisation de glace permet une réduction de la douleur. Une autre étude a montré qu'elle permet de réduire les concentrations synoviales de cytokines pro inflammatoires comme l'IL-1 β et l'IL-6.

Son utilisation est peu coûteuse et si elle permet de soulager le patient il faut la conseiller.

2.2 Molécules du traitement de la crise aiguë

Traitement de la crise	Spécialités	Indications concernant la goutte	Contre-indications	Posologie	Effets indésirables	Mécanisme d'action	Interactions médicamenteuses
AINS (139,140)	Kétoprofène, Profé- nid® 100mg Diclofénac, Voltarène® 25,50mg	Arthrites mi- crocrystallines. Les autres AINS sont utili- sés mais n'ont pas cette indi- cation en parti- culier.	Atcd d'hypermotilité aux AINS, Grossesse après 6 mois Ulçère peptique évolutive ou tout atcd d'hé- morragie gastro-intes- tinale, d'ulcération ou de perforation Insuffisance hépa- tique, rénale ou car- diacque sévère.	Pendant la durée de la crise unique- ment. Kétopro- fène : 100mg 2/ Diclofénac, 150mg en 3 prises. Éviter en cas d'IR de stade 3 ou su- périeur ou mala- die CV sévère.	<u>Fréquents</u> : Céphalées, étourdissements, ver- tiges, nausées, vomisse- ments, diarrhées, dys- pepsie, douleurs abdomi- nales, flatulence, ano- rexie, augmentation des transaminases et hyper- sensibilité.	Inhibition de la synthèse des prostaglandines qui entraîne des effets anti-inflammatoires, antalgiques et antipyrétiques.	<u>Avec les autres hyperkaliémiants</u> : IEC, Sels de potassium, diurétiques hyperkaliémiants, ARA II, héparines, ciclosporine ou tacrolimus, trimétho- prime. <u>Association déconseillée avec</u> : D'autres AINS, des anticoagulants, héparines, du lithium, du pémétréxed et du méthotrexate > 20mg/se- maine
Colchicine (45,141,142)	Colchicine opocal- cium® 1mg	Accès aigu de goutte. Prophylaxie des accès aigus de goutte chez le goutteux chronique. Autres accès aigus micro- cristallins.	Hypermotilité aux substances actives ou excipients. IR sévère (stade 4 ou +). Insuffisance hépatique sévère. Association avec ma- crolicide/pristinamycine sauf spiramycine. Péricardite aiguë idio- pathique survenant pendant la grossesse.	Jour 1 : 1mg + 0,5mg l'heure sui- vante. Jours sui- vants : 0,5mg 2-3 fois par jour pen- dant 3-5 jours usuellement. Réduction de la dose ou arrêt si diarrhée ou symp- tômes digestifs qui sont signes de surdosage. Réduction posolo- gique chez l'IR préconisée mais non précisée par la SFR.	<u>Fréquents</u> : Diarrhée, nausées, vomissements. <u>Peu fréquents</u> : Troubles neuro-myo-pathiques ré- versibles à l'arrêt du trai- tement, leucopénie, neu- tropénie, thrombopénie.	La colchicine se lie aux dimères de tubuline et empêche la for- mation des microtubules. Elle bloque la mitose. Elle inhibe la mobilité et l'acti- vité des neutrophiles. Elle entraînerait une inhibition des voies inflammatoires et de l'immunité innée via une inhi- bition de l'inflammasome, de la formation de pores et de la stimulation des cellules dendri- tiques. Elle a un effet anti-fibrosique et divers effets sur la fonction endothéliale.	<u>Association CI avec les macrolides</u> : Télitro/Azi- thro/Claritro/Dirithro/Erythro/Josa/Mi- déca/Roxithromycine. <u>Association déconseillée avec</u> : Ciclosporine, Vérapamil, IP boostés par Ritona- vir, Telaprevir, Inhibiteurs puissants du CYP3A4.

Traitemment de la crise	Spécialités	Indications concernant la goutte	Contre-indications	Posologie	Effets indésirables	Mécanisme d'action	Interactions médicamenteuses
Colchicine (45,141-143)	Colchimax® : Colchicine 1mg + Méthylsulfate de tiémonium 50mg + Poudre d'opium 12,5mg	Traitement et prévention de la crise de goutte.	Voir Colchicine. CI liées au Méthylsulfate de tiémonium : Risque de glaucome par fermeture de l'angle. Risque de rétention urinaire lié à des troubles uréthroprostatiques. Allaitement.	Voir Colchicine.	Voir Colchicine. Effets liés au Méthylsulfate de tiémonium : Sécheresse buccale, épaisissement des sécrétions bronchiques, diminution de la sécrétion lacrymale, troubles de l'accommodation. Tachycardie, palpitations Constipation, rétention urinaire. Excitabilité, irritabilité Confusion mentale chez les personnes âgées.	Voir Colchicine. Le Méthylsulfate de tiémonium est un antispasmodique mixte avec un effet musculotrope et anticholinergique. La poudre d'opium se fixe aux récepteurs aux opioïdes. Ces deux molécules ont été associées à la colchicine pour limiter la diarrhée provoquée par celle-ci.	Voir Colchicine.
Corticoides (144,145)	Prednisone, Cortancyl® 1,5 et 20mg. Prednisolone, Solupred® 5,20mg. Hydrocortisone Rousseï® 10mg. Bétaméthasone, Célestène® 2mg. Méthyprednisolone, Médrol® 4,16mg.	Ils sont indiqués en rhumatologie dans la polyarthrite rhumatoïde et certaines polyarthrites.	Hypersensibilité aux molécules ou aux excipients. Tout état infectieux à l'exception des indications spécifiques. Certaines viroses en évolution, par exemple herpès, varicelle, zona, hépatite. Etats psychotiques non contrôlés par un traitement. Vaccin vivants. Phénylcétonurie.	30-35mg/ de prednisone ou équivalent pendant 3 à 5 jours. (Voir Figure 47) N'est pas recommandé chez les diabètes de type 2 non équilibrés et chez les hypertendus.	Surtout si les doses sont importantes ou la durée est prolongée, ce qui n'est pas le cas ici.	Ils modulent l'expression génique de protéines impliquées dans la réaction inflammatoire. Inhibition de production de cytokines pro-inflammatoires comme IL-1, IL-6, IL-8 et TNF α , ce qui diminue l'afflux des macrophages et granulocytes sur le site inflammatoire. On a une inhibition de la phospholipase A2, de la COX2, de la NO synthase inducible et de l'expression de molécules d'adhésion. Les corticoïdes ont également des effets immunosuppresseurs.	Avec les médicaments hypokaliémisants : Diurétiques hypokaliémisants, laxatifs stimulants, tétracosactide et amphotéricine B. Association déconseillée : Avec l'acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires.

Anti-IL-1 (146,147)	Anakinra, Kineret® 100mg/0.67ml solution injectable en seringue préremplie Canakinumab, Ilaris® 150mg/mL, poudre pour solution injectable.	Ilaris : Traitement symptomatique des adultes présentant des crises fréquentes d'arthrite goutteuse (au moins 3 l'an passé) et chez qui les AINS et la colchicine sont contre-indiquées, mal tolérées ou inefficaces et chez qui les corticoïdes ne sont pas appropriés. Kineret : Pas d'indication référencée dans la goutte pour l'instant.	<u>Pour Kineret® :</u> Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, ou des protéines dérivant d'Escherichia coli. Patient avec neutropénie. <u>Pour Ilaris® :</u> Hypersensibilité aux infections sévères, évolutives.	Initiation à l'hôpital en raison de la surveillance nécessaire. Anakinra : 100mg/j en SC. En cas d'IR sévère, diminution de la dose. Canakinumab : 150mg en SC en une seule fois. Si le traitement ne marche pas, il ne faut pas reprendre de canakinumab. S'il marche, il faut attendre 12 semaines avant de pouvoir le reprendre.	<u>Kineret® :</u> <u>Très fréquents :</u> Céphalées, réaction au site d'injection. Fréquent : Infections graves, neutropénie, thrombopénie. <u>Peu fréquent :</u> Réactions allergiques dont réactions anaphylactiques, œdème, urticaire et prurit. Augmentation des enzymes hépatiques, Rash. Ilaris® : Très fréquent : Infections respiratoires, infections de l'oreille, cellulite, gastro-entérite, infection urinaire, douleur abdominale haute, réaction au site d'injection, arthralgie. <u>Fréquent :</u> Candidose vulvovaginale, vertiges, douleurs musculosquelettiques, dorsalgie, fatigue, asthénie, neutropénie Peu fréquent : Reflux gastro-œsophagien, thrombopénie.	Les anti IL-1 se lient à l'IL-1β et l'empêche de se lier à son récepteur, neutralisant son activité biologique. (Voir Partie 1, 2, 3, 4, 7, Rôle de l'IL-1β).	Aucune étude d'interactions n'a été réalisée pour l'anakinra et le canakinumab.
------------------------	--	--	--	--	---	--	---

Tableau 13: Molécules du traitement de la crise aiguë de goutte

Equivalence des doses	Doses en mg		
Prednisone (Cortancyl)	5	30	35
Prednisolone (Solupred)	5	30	35
Hydrocortisone	20	120	140
Méthylprednisolone (Médrol)	4	24	28
Bétaméthasone (Célestène)	0.75	4.5	5.25
Déxaméthasone (Dectancyl)	0.75	4.5	5.25

Tableau 14: Tableau d'équivalence des corticoïdes oraux (144)

Effets indésirables	Probabilité de survenue
Très fréquents	> 1/10
Fréquents	Entre 1/10 et 1/100
Peu fréquents	Entre 1/100 et 1/1000

Tableau 15: Fréquence des effets indésirables (142)

2.3 Efficacité, tolérance et toxicité des molécules

2.3.1 AINS

Les effets indésirables digestifs sont fréquents, il faut associer un IPP pour protéger des hémorragies gastro-intestinales. Au niveau de l'efficacité, les AINS semblent avoir la même efficacité que la colchicine et les corticoïdes. (139,140)

2.3.2 Colchicine

La colchicine a un service médical rendu (SMR) important mais une marge thérapeutique étroite et son surdosage peut être fatal. Il faut surveiller les premiers signes de surdosage qui se manifestent par des diarrhées, des nausées et des vomissements.

Il faut alors réduire ou arrêter le traitement. La colchicine est d'autant plus efficace qu'elle est prise précocement : dans l'idéal moins de 12h après le début de la crise.

Un essai clinique estime la fréquence de la diarrhée à 23% pour la colchicine à faible dose (comme recommandée actuellement). Un autre essai l'estime à 49% pour les patients prenant 0,5mg 3x/J. (142)

2.3.3 Colchimax

Le Colchimax a un SMR important. Il faut l'utiliser avec prudence car la diarrhée étant un signe de surdosage en colchicine, la masquer peut s'avérer dangereux. (143)

2.3.4 Corticoïdes

Des études montrent une efficacité similaire aux AINS mais avec l'avantage d'avoir moins d'effets indésirables gastro-intestinaux. (145)

2.3.5 Anti IL-1.

Une étude a montré que le canakinumab avait une efficacité supérieure à l'acétonide de triamcinolone (Kenacort®).

Une étude a montré que l'anakinra avait une efficacité similaire à la prednisolone (35mg/j) et au naproxène (500 2/j).

Les effets-indésirables et le coût de ces deux molécules étant important, on réserve leur utilisation en deuxième intention. (146,147)

3. Traitement de la goutte chronique (129)

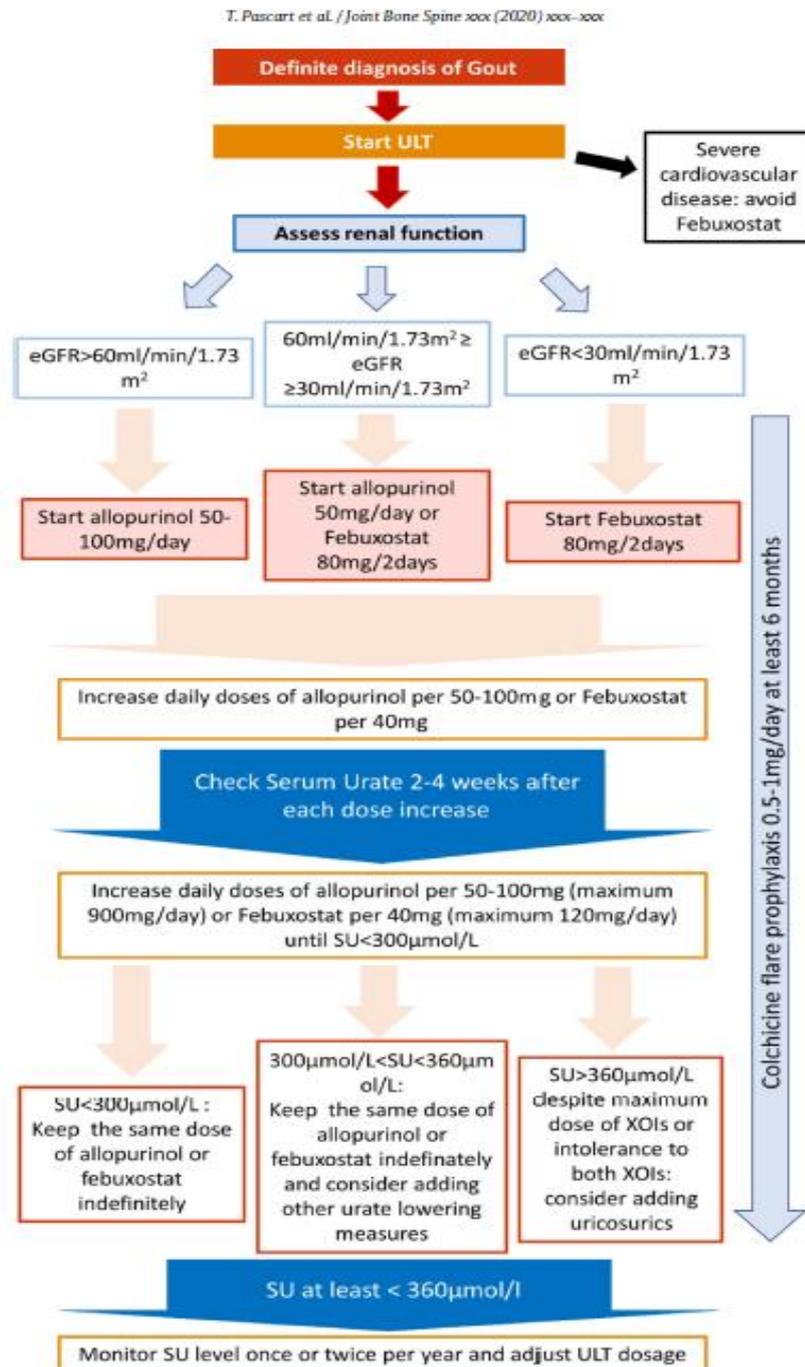


Figure 39: *Recommandations pour le traitement hypo-uricémiant par la SFR (129)*

3.1 Règles hygiéno-diététiques

Il est nécessaire pour le patient de comprendre l'impact favorable sur la maladie des règles hygiéno-diététiques. Les recommandations principales à suivre sont d'éviter la consommation d'alcool, y compris les bières sans alcool, d'éviter les jus ou sodas sucrés, de pratiquer une activité physique et si nécessaire de perdre du poids.

3.2 Molécules hypo-uricémiantes

Traitement hypo-uricémiant	Molécules	Indications concernant la goutte	Contre-indications	Posologie	Effets indésirables	Mécanisme d'action	Interactions médicamenteuses
Inhibiteurs de la xanthine oxydase (148)	Allopurinol, Zylo-ric®100,200 et 300mg	Traitement de la goutte : goutte-to-phacée, crise de goutte récidivante, arthropathie uratique. Traitement des hyperuricémies symptomatiques primaires ou secondaires.	Hyper-sensibilité à l'allopurinol ou à l'un des excipients. Association à l'azathioprine ou à la mercaptopurine. Intolérance au gluten.	Si stade 2 d'IR ou inférieur, commencer avec 50 à 100mg d'allopurinol par jour et augmentation de 50 à 100mg toutes les 2 à 4 semaines. Si stade 3 d'IR, utilisation avec précaution, démarrer avec 50mg/jour et augmenter progressivement comme précédemment. Si stade supérieur, préférer le fébuxostat. Chez les patients qui ne sont pas en insuffisance rénale, la posologie maximale est de 900mg/jour.	<u>Très fréquents</u> : Aucun <u>Fréquents</u> : Eruption cutanée, Augmentation du taux sanguin de TSH. <u>Peu fréquents</u> : Hyper-sensibilité, Douleur épigastrique, Nausées, Diarrhée, Vomissements, Tests anormaux de la fonction hépatique, Hépatite (Liste non exhaustive, pour consulter le reste des E.I., se référer à la bibliographie (148)).	L'allopurinol est un analogue des purines qui va inhiber la xanthine oxydase. Il en résulte une inhibition de la synthèse de l'acide urique. (Voir Partie 1 : 2.1.3.7)	Association contre-indiquée avec les antipurines : azathioprine et mercaptopurine, donne des insuffisances médullaires éventuellement graves. Association déconseillée avec la vidarabine, les cytotostatiques, la ciclosporine et la didanosine.

<p>Inhibiteurs de la xanthine oxydase (149-151)</p>	<p>Fébuxostat, Adénuric® 80 ou 120mg</p>	<p>Traitement de l'hyperuricémie chronique dans le cas où un dépôt d'urate s'est déjà produit. Traitement et prévention de l'hyperuricémie chez les patients traités par chimiothérapie pour des hémopathies malignes et à risque intermédiaire ou haut risque de syndrome de lyse tumorale.</p>	<p>Hyper-sensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.</p>	<p>En stade d'IR 3 ou supérieur, initier avec 80mg tous les deux jours. Augmentation progressive avec 120mg/j au maximum</p>	<p><u>Fréquent</u> : Crises de goutte, céphalées, Diarrhées, nausées, anomalies du bilan hépatique, Eruptions cutanées, œdème <u>Peu fréquent</u> : TSH augmentée, Diabète sucré, hyperlipidémie, diminution de l'appétit, prise de poids, diminution de la libido, insomnie, sensations vertigineuses, parésies, hémiparésie, somnolence, altération du goût, hyposthésie, hyposmie, fibrillation auriculaire, palpitations, anomalies de l'ECG, bloc de branche gauche, tachycardie sinusale, mort subite cardiaque, hypertension, bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur, hémorragie, dyspnée, bronchite, infections des voies respiratoires supérieures, toux. (Liste non exhaustive, se référer à la bibliographie (151)).</p>	<p>Comme l'allopurinol, le fébuxostat est un inhibiteur de la xanthine oxydase.</p>	<p>Avec azathioprine et mercaptopurine : association non recommandée. L'inhibition de la xanthine oxydase entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces molécules.</p>
<p>Uricosuriques (152-153)</p>	<p>Probenécide ou Bénémide® 500mg. Arrêt de commercialisation de Bénémide® le 20/12/2016 en France. Une spécialité le remplace : Probenecid biokanol 500mg comprimés, disponible à l'hôpital.</p>	<p>Goutte tophacée ou non en l'absence d'hyperuraturie. Hyperuricémie symptomatique primitive ou secondaire sans insuffisance rénale</p>	<p>Hyper-sensibilité au probénécide ou aux excipients IR sévère. Lithiase urique. Uraturie supérieure ou égale à 700mg/24h en régime alimentaire normal. Hyperuricémie secondaire aux hémopathies malignes. Traitement par méthotrexate. Allergie au blé autre que la maladie coeliaque.</p>	<p>Il faut considérer son utilisation si le patient est intolérant ou si malgré les doses maximales tolérées d'inhibiteurs de la xanthine oxydase, l'uricémie du patient est toujours supérieure à 60mg/L. Les recommandations ne détaillent pas sa posologie, il faut se référer au RCP du médicament. La première semaine : 500mg/j Par la suite 500mg 2 à 3 fois par jour</p>	<p>Céphalées, anorexie, nausées, vomissements, gingivalgies, sensations vertigineuses et mictions fréquentes sont les effets les plus fréquemment rapportés. (Liste non exhaustive, pour consulter le reste des E.I., se référer à la bibliographie (152)).</p>	<p>Appartient à la classe des uricosuriques. Une seule spécialité est disponible en France à l'heure actuelle. Le probénécide inhibe la réabsorption tubulaire des urates par action enzymatique rapidement réversible.</p>	<p>Contre indiqué avec le méthotrexate : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate par diminution de son élimination. Déconseillé avec les sallylés : diminution de l'effet uricosurique.</p>

Tableau 16: Molécules hypo-uricémiantes

3.3 Efficacité, tolérance et toxicité des molécules hypouricémiantes

3.3.1 Allopurinol

Est recommandé en première intention quand la fonction rénale le permet pour plusieurs raisons : Son ancienneté, son faible coût et son efficacité bien prouvée. L'effet indésirable qu'on craint le plus est la réaction cutanée sévère dont on peut diminuer l'incidence en initiant le traitement à faible dose et en augmentant progressivement celles-ci. (148)

3.3.2 Fébuxostat

Le fébuxostat doit être évité si possible chez les patients avec des antécédents de maladie cardiovasculaires majeurs. L'étude CARES a trouvé un risque accru de mortalité cardiovasculaire et de mortalité toute cause confondue chez les patients traités par fébuxostat et présentant ces antécédents. L'information a été relayée par une alerte de l'ANSM le 12 Juillet 2019. Les dernières recommandations suggèrent aux praticiens d'obtenir l'avis d'un cardiologue avant d'instaurer du fébuxostat chez ces patients.

Le fébuxostat reste en 2ème intention après l'allopurinol en raison de son coût plus élevé et de sa durée de commercialisation inférieure à celui-ci. Néanmoins, des études ont montré que le fébuxostat était plus efficace que l'allopurinol pour réduire l'uricémie. (149,150)

3.3.3 Probenécide

Peu utilisé car moins pratique que les inhibiteurs de la xanthine oxydase, il faut vérifier l'uraturie avant instauration et mettre en place des mesures pour prévenir les lithiases uriques qui sont une contre-indication. On prescrit en général une cure de diurèse et un alcalinisant.(151-153)

3.4 Prophylaxie anti-inflammatoire dans la goutte

La survenue de crises de gouttes dans les premiers mois suivant l'instauration du traitement hypouricémiant nécessite la mise en place d'une prophylaxie anti-inflammatoire. Les dernières recommandations préconisent la colchicine à faible dose, 0.5 à 1mg par jour pendant au moins 6 mois en l'absence de contre-indications.

En cas d'IR ou d'association avec des médicaments interagissant avec la colchicine comme la ciclosporine, le kétoconazole, le ritonavir et le vérapamil, il faut ajuster les doses : 0.5mg tous les deux jours.

En cas d'IR terminale ou d'effets indésirables causés par la colchicine, il faut éviter la colchicine mais les recommandations ne proposent pas d'alternative par manque de données à leur disposition.

Les AINS et les corticoïdes préconisés dans d'autres recommandations n'ayant pas fait leur preuve lors d'essais randomisés, et les AINS ayant des effets indésirables rénaux et cardiovasculaires, le comité de la SFR ne les a pas inclus dans les recommandations. (129)

4. Autres traitements

4.1 Phytothérapie

Un article de 2013 a passé en revue les plantes susceptibles d'intérêt dans la goutte. Des études in-

in vitro montrent que les plantes contiennent des molécules qui ont des propriétés anti-inflammatoires, peuvent inhiber la xanthine oxydase ou avoir des propriétés uricosuriques. (154)

A l'heure actuelle, on a peu d'essais cliniques effectués sur les plantes :

Une revue systématique des essais randomisés conclut sur une efficacité similaire des herbes médicinales chinoises comparées aux traitements traditionnels (allopurinol, colchicine, probénécide et AINS). Les remèdes chinois à base de plantes donnaient aussi moins d'effets indésirables. Les mécanismes pharmacodynamiques et la pharmacocinétiques de ces remèdes restent mal élucidés et à approfondir. (155)

Un essai clinique a d'ailleurs pour but d'étudier l'efficacité et la sécurité de Si Miao Wan dans la prévention des crises de gouttes chez les patients initiant un traitement au fébuxostat. Si Miao Wan est un complexe à base de plantes 4 plantes différentes. (156)

Un autre essai recrute pour évaluer l'efficacité du concentré de jus de cerise sur le traitement de la goutte. L'effet bénéfique potentiel serait dû aux anthocyanes présents dans les cerises mais aussi les mûres, les myrtilles et les raisins noirs. Les anthocyanes sont connus pour leurs propriétés antioxydantes. Une étude a en effet trouvé que la consommation de cerise diminue le risque de crise de goutte de 35% : OR=0.65 (IC 95% 0.50-0.85). (157,158)

En 2019, une étude a montré l'efficacité de nanoparticules de curcumines synthétisées. La curcumine est un pigment polyphénolique du curcuma qui possède des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et d'immuno-modulation. Une étude a montré que la curcumine est métabolisée au niveau intestinal et que son administration par voie orale entraîne une biodisponibilité diminuée. La synthèse sous forme de nanoparticules permettrait d'augmenter la résistance au phénomène de métabolisation.

L'étude conclut que les nanoparticules synthétisées ont une toxicité minimale et ont une capacité à réduire l'uricémie significative, ce qui en ferait un agent prometteur contre la goutte. (159,160)

4.2 Probiotiques

Une première étude a conclu sur une efficacité des probiotiques contenant des bactéries uricolytiques à faire diminuer l'uricémie chez des animaux hyperuricémiques, avec des améliorations au niveau de la tension artérielle et de la pathologie rénale . Les auteurs recommandent des études cliniques plus poussées sur la supplémentation en probiotiques. (161)

Une autre étude sur des souris a montré qu'une souche de lactobacille nommée DM9218 avait un potentiel pour améliorer l'uricémie chez des rats avec une hyperuricémie induite par un régime riche en fructose. (162)

Une étude sur des murins a montré qu'un traitement oral par Bifidobacterium réduit la réponse inflammatoire : Après 7 jours d'administration quotidienne par voie orale de Bifidobacterium longum, ils ont injecté des cristaux d'UMS dans la cavité du genou. Ils ont constaté une diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires IL-1 β et une augmentation de la cytokine anti-inflammatoire IL-10 chez les murins ayant reçu le probiotique. (163)

Une étude sur 25 patients conclut que la consommation de yaourt contenant du Lactobacillus gasseri PA-3 améliore l'uricémie, même chez les patients hyperuricémiques avec ou sans goutte. (164)

Une dernière étude de 2013 a passé en revue les essais cliniques randomisés ou quasi-randomisés étudiant l'efficacité et la sécurité des compléments alimentaires. Elle a conclu sur la pauvreté des preuves évaluant les compléments alimentaires. (165)

Enfin, un essai clinique en cours de recrutement depuis Janvier 2020 a pour objectif d'explorer le rôle

de la flore intestinale dans la goutte, et un autre depuis Décembre 2019 veut évaluer l'efficacité du Lactobacillus Zhang combiné au traitement habituel sur l'uricémie. (166,167)

Actuellement, nous n'avons pas de preuves concrètes de l'efficacité d'une supplémentation en probiotiques.

4.3 Homéopathie

Un rapport sur l'homéopathie de 2003 ayant étudié 10 patients conclut à une efficacité de l'homéopathie sur la goutte. Pour les 10 patients, il y a eu une résolution totale des symptômes après 6 jours de traitement. Plusieurs limitations sont indiquées par l'auteur : des aggravations des symptômes ont été rapportées, ce qui est un désavantage car le patient recherche un soulagement immédiat. On ne sait pas combien de temps les crises précédentes des patients ont duré. En moyenne avec les traitements recommandés, un épisode de goutte dure en moyenne 3 jours. On a habituellement une amélioration des symptômes sous 24h. Sans traitement, elle dure entre 3 jours et 2 semaines. (168,169)

Il faut noter qu'au départ il y avait 24 volontaires mais seulement 10 ont complété l'étude. L'auteur conclut que le traitement devant être spécifique pour chaque patient en fonction de ses symptômes, le succès du traitement va dépendre du talent du prescripteur et de la compliance du patient. (170)

Aux USA, les produits homéopathiques sont commercialisés mais n'ont pas été approuvés par la FDA pour leur sécurité et leur efficacité. (171)

En France, la HAS a donné un avis défavorable au maintien du remboursement des produits homéopathiques en 2019 faute de preuve de leur efficacité. (172)

5. Molécules abandonnées, molécules non disponibles en France et molécules à l'essai

5.1 Inhibiteurs de la xanthine oxydase

5.1.1 Topiroxostat

C'est un inhibiteur de la xanthine oxydase autorisé au Japon depuis 2013 qui n'est pas disponible en France. L'efficacité du Topiroxostat à la dose de 120mg/jour était similaire à celle de l'allopurinol 200mg/jour. (173-175)

5.1.2 LC350189

La molécule est actuellement en phase 2. Elle a obtenu une diminution de l'uricémie comparable à celle du febuxostat 80mg avec 200mg/j de LC350189 et une bonne tolérance de 10 à 800mg/j. (176,177)

5.1.3 KUX-1151

C'est une molécule à double action : à la fois inhibiteur de la xanthine oxydase et inhibiteur de URAT-1. La molécule est suspendue en phase 2 à l'heure actuelle. (178,179)

5.1.4 RLBN1001

Comme KUX-1151, RLBN 1001 a une double action inhibitrice sur la xanthine oxydase et URAT-1.

On en est toujours au stade de développement pré-clinique, mais la molécule a déjà été testée en phase 2 chez l'homme comme anticancéreux. Le laboratoire essaye de développer des analogues pour améliorer l'effet hypouricémique et diminuer la génotoxicité. (180,181)

5.1.5 Bucillamine

La molécule était en phase II pour la goutte, elle a des propriétés immunomodulatrices, antioxydantes et c'est un inhibiteur de la xanthine oxydase. Actuellement la molécule est à l'étude pour la prise en charge du COVID-19. (182,183)

5.2 Uricases

5.2.1 Péglicase

La péglicase (Krystexxa) a reçu l'AMM en Europe le 08/01/2013 et le 15/09/2010 aux USA.

En Europe, elle a été retirée pour des raisons économiques le 30/06/16.

Comme vu dans la partie 1, la Péglicase est une uricase qui métabolise l'acide urique en allantoïne.

C'est un traitement de 3ème intention qui n'est plus disponible en Europe mais qui l'est toujours aux USA. La posologie recommandée par la fiche produit est de 8mg toutes les deux semaines. Les effets indésirables principaux sont les réactions anaphylactiques (6.5%), les réactions au site d'injection (26%) et des crises de goutte surtout dans les 3 premiers mois de traitement.

Elle se présente sous la forme de concentré pour perfusion de 8mg/mL. Le coût d'une unité de traitement avoisine les 24000\$ aux USA.

Un essai clinique est en cours pour étudier l'efficacité de la Péglicase en association avec le méthotrexate pour prévenir les réactions du système immunitaire contre la péglicase. (184-187)

5.2.2 Rasburicase

La rasburicase (Fasturtec) est également une uricase, elle est commercialisée en France mais n'a pas l'autorisation dans la goutte, et elle n'est pas non plus recommandée dans les recommandations de l'ACR de 2020, qui recommande uniquement la péglicase en 3ème ligne de traitement. Peu d'études ont été réalisées sur la rasburicase et son efficacité dans la goutte, et toutes les études ont été faites sur des très petits échantillons de patients. (188-193)

On trouve également un rapport d'un échec de traitement à la rasburicase à cause de crises de goutte survenant après chaque injection. (194)

Le Pan Mersey Area Prescribing Committee en Grande-Bretagne recommande de ne pas utiliser cette molécule car les données sont insuffisantes. Il y a également un risque de développement d'anticorps qui augmente avec la durée de traitement du patient. Des réactions anaphylactiques ont été rapportées. Un traitement mensuel chez un patient de 70 kilos à raison de 0.2mg/kg par mois coûterait environ 770€. (195)

5.2.3 Pegadricase

La Pegadricase est en cours d'étude sous une formulation associant Pegadricase + ImmTOR nommée SEL-212. L'association est prête à entrer en phase 3 des essais cliniques. ImmTOR est constitué de nanoparticules biodégradables contenant un immunomodulateur qui produit une tolérance immunitaire sélective de la biothérapie associée, ici la Pegadricase. La réponse immunitaire envers la Pegadricase est diminuée, on a une efficacité augmentée et le risque de réactions anaphylactiques diminue. L'avantage que pourrait avoir cette thérapie sur les immunosuppresseurs classiques est que

là on est sélectif d'une molécule, on ne réduit pas la réponse immunitaire globale du patient ce qui l'expose à un risque accru d'infections. (196,197)

5.3 Uricosuriques

5.3.1 Lesinurad

Le lesinurad (Zurampic) ainsi qu'une association de lesinurad et allopurinol (Duzallo) ont été retirés du marché européen à la demande du fabricant pour des raisons économiques.

Il fût autorisé en Europe le 18/02/16 et retiré le 16/07/2020.

En Amérique il a été autorisé par la FDA en décembre 2015 et également retiré du marché américain en février 2019 pour les mêmes raisons.

Le lesinurad est un uricosurique inhibiteur de l'URAT-1, un transporteur au niveau des cellules tubulaires rénal qui réabsorbe l'acide urique. Il était indiqué en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase comme traitement adjuvant.

Le lesinurad a été retiré pour raisons commerciales, on peut supposer qu'il n'a pas été suffisamment prescrit pour les raisons suivantes :

- Son indication en association uniquement, donc en deuxième ligne de traitement.
- Son coût , 396.82\$ par mois de traitement aux USA.
- Les effets indésirables inhérents aux uricosuriques qui sont les néphrolithiases qui nécessitent de prendre des précautions. Pour le lesinurad, la fonction rénale doit être évalué avant l'instauration du traitement puis 4 fois par an. (198-200)

5.3.2 Verinurad

C'est un inhibiteur du transporteur URAT-1. La molécule est actuellement en phase 2. Elle a donné des résultats qui sont les suivants : Elle est 3 fois plus puissante que le benzbromarone et 100 fois plus puissante que le probénécide. En phase 1, elle a réduit de 61 à 62% l'uricémie. La molécule semble être bien tolérée, aucun effet indésirable grave n'a été décrit dans la phase 1. (201-202)

5.3.3 Arhalofenate

C'est une molécule avec une double action : c'est un inhibiteur de URAT1 et OAT4 mais aussi un agoniste partiel de PPAR- γ . Les essais cliniques semblent avoir été interrompus en phase 2. (203-205)

5.3.4 Benzbromarone

La benzbromarone (Desuric) a été commercialisée de 1976 à 2003 en France. C'est un inhibiteur d'URAT-1. Elle a été retirée du marché à cause d'effets indésirables graves : Hépatites cytolytiques graves d'évolution fatales ou nécessitant une transplantation hépatique. Depuis 2018, elle dispose d'une ATU nominative sous réserve d'un suivi hépatique strict. (206-208).

5.3.5 Levotofisopam

Le Levotofisopam est un énantiomère du tofisopam, une molécule appartenant à la classe des benzodiazépines. Une étude de phase 2 avec 13 patients a montré une réduction de l'uricémie de 39mg/L. La molécule est bloquée en phase 2 depuis 2012. (174)

5.3.6 Tranilast

Le Tranilast est commercialisé au Japon et en Corée du Sud comme anti-allergique. Néanmoins cette molécule a des propriétés intéressantes dans la goutte puisqu'elle est uricosurique via inhibition des transporteurs de l'acide urique URAT-1, GLUT-9, OAT4, et elle semble inhiber l'inflammasome NLRP3.

En Europe, la molécule dispose d'une ATU dans le cadre de la prévention des cicatrices après une chirurgie filtrante du glaucome. (209-211)

5.3.7 UR1102

C'est un agent qui inhibe sélectivement URAT-1. Une étude réalisée chez le singe a montré une meilleure efficacité, et in vitro semble être moins hépatotoxique que la benzbromarone. La molécule est en phase II. (212,213)

5.3.8 AR882

C'est un inhibiteur d'URAT-1 actuellement en phase II en Nouvelle-Zélande. Il a montré une réduction de plus de 40% de l'uricémie après administration d'une dose unique. (214-216)

5.3.9 Autres :

D'autres molécules uricosuriques sont actuellement à l'essai, on a :

SAP-001, qui a terminé une étude de phase 1 en Novembre 2019. (217,218)

SHR 4640 qui recrute actuellement pour la phase 3. (219,220)

5.4 Antagonistes de l'IL-1

5.4.1 Rilonacept

Le Rilonacept (Arcalyst) est un antagoniste de l'IL-1 indiqué dans le traitement des formes sévères des syndromes périodiques associés à la cryopyrine. Il n'est plus autorisé en Europe et au cours d'une étude n'a pas montré d'efficacité supérieure à l'indométacine. (221)

Aux USA, la FDA a rejeté l'ajout de l'indication pour la goutte en 2012. (222)

5.4.2 Gevokizumab

C'est un anti IL-1 qui pourrait être efficace dans la crise aiguë de goutte mais aucune étude n'a été réalisée dessus. La FDA et l'EMA ont retiré son autorisation temporaire pour le traitement des uvéites chroniques non infectieuses suite à l'annonce par le fabricant que la molécule n'avait pas atteint son objectif primaire. (223-226)

5.4.3 RPH 104

RPH-104 est un antagoniste de l'IL-1 actuellement en recrutement pour la phase IIa. (227,228)

5.5 Autres

5.5.1 Ulodesine

C'est un inhibiteur de la purine nucléoside phosphorylase qui transforme les nucléosides en base purique avec des résultats qui semblent encourageants. La molécule est en phase II. (229-231)

5.5.2 Anserine

Un essai randomisé de 2016 a étudié l'impact sur l'uricémie d'un extrait de thon. L'étude a été réalisée sur 48 sujets non goutteux avec une uricémie entre 65 et 80mg/L. Au bout de 4 semaines les résultats ont été les suivants :

Le groupe placebo, diminution de 0.7mg/L de l'uricémie

Le groupe avec la faible dose d'extrait de thon, diminution de 2.3mg/L

Le groupe avec la haute dose d'extrait de thon, diminution de 3.4mg/L

Ces effets semblent être liés à l'anserine contenue dans l'extrait. Chez le rat, une étude a montré que le groupe de rats avec un régime contenant de l'inosine et de l'anserine avait une uricémie plus basse que le groupe avec uniquement de l'inosine. Ces rats avaient une expression accrue d'HGPRT et de la lactate déshydrogénase, ce qui pourrait expliquer l'effet hypo-uricémiant. (232,233)

5.5.3 Etanercept

L'Etanercept est un anti-TNF, une étude en cours de recrutement veut évaluer la sécurité et l'efficacité de celui-ci pour le traitement des crises de goutte. (234,235)

Les médecines alternatives pourraient s'avérer utiles dans la goutte, il faudra plus d'études pour avoir des preuves solides de leur efficacité dans cette pathologie.

Des molécules sont à l'essai pour la goutte, néanmoins il y a beaucoup de conditions requises pour qu'une nouvelle molécule phare vienne compléter les recommandations, et certaines classes de médicaments ont des défauts intrinsèquement liés à leur classe pharmacologique : les uricases sont des biothérapies et ont un coût élevé, les uricosuriques ont un risque de lithiase urinaire et nécessitent d'évaluer la clairance rénale de l'acide urique et les anti IL-1 ont un risque d'infection accru. Les médecines alternatives sont peu documentées. Il semble difficile de trouver une nouvelle molécule alliant coût raisonnable, efficacité comparable ou supérieure à celles disponibles actuellement tout en ayant une meilleure tolérance avec moins d'effets indésirables.

Partie 3 : La goutte et ses particularités en Polynésie française

1. Le problème de l'obésité et de l'alimentation en Polynésie française

Si on compare les taux de surpoids, d'obésité et de diabète de type 2 en Polynésie et en France, on constate des taux plus élevés en Polynésie :

Prévalence chez les adultes	Polynésie française	France
Surpoids	70% (2010)	49% (2015)
Obésité (IMC>30)	40% (2010)	17% (2015)
Diabète de type 2	22% (2017)	5% (2016)
Goutte	6-7% (2019)	0.9% (2016)

Tableau 17: Surpoids, obésité, diabète de type II et goutte en France et en Polynésie (123,124,236-241)

Chez l'enfant polynésien âgé de 7 à 9 ans, une enquête de 2014 estime la prévalence du surpoids à 36% et de l'obésité à 16%. En France en 2015, chez les enfants de 6 à 17 ans on observe 17% de surpoids et 4% d'obésité. Chez l'enfant et chez l'adulte polynésien, il y a une proportion de surpoids et d'obésité nettement supérieure à la France, qu'on peut expliquer par deux facteurs : les facteurs génétiques et les facteurs comportementaux. (237,242)

1.1 Part génétique de l'obésité et de la goutte

La forte prépondérance de l'obésité en Polynésie peut en effet être liée au patrimoine génétique. Le Polynésien aurait une facilité à stocker les graisses, facilité qui selon une théorie résulte de la sélection naturelle des individus lors de la conquête du Pacifique. L'hypothèse est que les longs trajets qui se déroulaient en pirogues ont favorisé la survie des individus avec des métabolismes énergétiques efficaces et une meilleure capacité à stocker la graisse. (243,244)



Figure 40: Pirogue à double coque des îles Tonga (245)

C'est l'hypothèse du gène économe, ou « *thrifty gene hypothesis* », qui postule qu'à cause de la rareté de la nourriture durant l'évolution humaine, les populations ayant un stockage des graisses plus efficaces auraient été avantagées pour survivre. Cette efficacité serait devenue désavantageuse dans la société d'aujourd'hui avec une abondance de nourriture et une sédentarité augmentée. Cette hypothèse est très controversée et son auteur a avoué en 1989 dans une revue que son hypothèse originale n'était plus plausible.

Dans le cas des îles du Pacifique, il semblerait même que ses habitants ne manquaient pas de nourriture, disposant à volonté de poissons et de fruits tropicaux. L'auteur, s'il admet que le rôle de l'évolution et de la sélection naturelle dans l'apparition de gènes économes n'est pas fondé, maintient que ces gènes économes existent.

Des études récentes sur les habitants des Samoa, une île du Pacifique, ont trouvé l'existence d'un variant du gène CREBRF très commun dans la population Samoa qui prédispose à l'obésité mais protégerait contre le diabète de type 2. Un scénario proposé est que ce variant très rare a été apporté par la population colonisatrice et s'en est suivi un effet fondateur, le gène étant maintenu dans ce petit groupe isolé des autres populations. (246,247)

Le variant en question est le variant rs373863828, une première étude de 2016 trouve que la surexpression de ce variant fait diminuer l'utilisation d'énergie et augmente le stockage de gras. (248)

Ce variant présent chez environ 26% des habitants des Samoa serait associé à un risque d'obésité multiplié par 1,3 et de diabète de type 2 divisé par 1,6. (249)

En 2017, une étude a retrouvé ce même variant avec une fréquence de 15% aux îles Tonga, qui sont proches des îles Samoa. Ce variant était fortement associé avec un IMC augmenté chez les personnes porteuses, après ajustement de l'âge et du sexe. (250)

Une enquête de 2018 a recherché la présence de ce variant dans une cohorte de plus de 6000 enfants dans la région Pacifique, et démontre que ce variant est présent chez les Samoa mais également chez

toutes les populations du Pacifique testées, Maoris inclus. La présence du variant était significativement associée à la croissance à l'âge de 4 ans et non associée avec le poids de naissance. (251)

Cette enquête concorde avec les statistiques de l'obésité infantile vue précédemment, son taux en Polynésie surpassant nettement celui de Métropole. L'enquête conclut que ces nouvelles données doivent nous amener à proposer des solutions sur l'obésité et intervenir chez les enfants le plus tôt possible.

En 2018, une étude de ce variant sur des Maoris et Polynésiens vivant en Nouvelle-Zélande trouve des résultats similaires à la première étude : le variant est associé à une augmentation de l'IMC et une diminution du risque de diabète de type 2. L'étude a aussi cherché si ce variant est associé à un risque de goutte ou de maladie rénale chronique mais aucune association n'a pu être déterminée. (252)

En 2019, une autre étude conclut sur l'association de ce variant avec un IMC augmenté chez les populations Océaniques. Enfin, une dernière étude en 2020 a pour but de comprendre les mécanismes par lesquels ce variant influence à la fois l'IMC et le risque de diabète. (253,254)

Il faut noter que si ce variant augmente l'IMC, il diminue le risque de diabète de type 2, or le diabète de type 2 est très fréquent en Polynésie française. Peut-être que d'autres gènes présents chez les Polynésiens interviennent et compensent l'effet de ce variant.

On sait aujourd'hui qu'il existe des polymorphismes génétiques régulant l'appétit et le métabolisme, mais qu'ils sont rarement la cause primaire de l'obésité, la cause principale restant la surcharge alimentaire. Des recherches sur la thérapie génique pour lutter contre l'obésité sont en cours, mais pour l'instant on ne peut pas trop agir sur ce domaine. Pour la goutte, des variants génétiques ont été trouvés chez des Néo-Zélandais avec des origines Polynésiennes qui diminuent l'excrétion de l'acide urique. Il semble donc bien y avoir une prédisposition génétique chez le Polynésien qui est plus à risque de goutte et d'obésité. Quoiqu'il en soit, faute de moyens pour intervenir sur la part génétique de la pathologie pour le moment, il faut se concentrer sur l'alimentation et éduquer le patient pour améliorer celle-ci. (255,256)

De plus, dans le cas du Polynésien, il vaut peut-être mieux éviter d'évoquer toute implication génétique dans leur pathologie, que ce soit pour la goutte ou pour l'obésité, le Polynésien étant connu pour être fataliste, cela pourrait le conduire à se décourager et à délaissé ses problèmes de santé. Il faut essayer de s'adapter en fonction du patient et essayer de comprendre son état d'esprit, chez certains patients, le fait de dire qu'à cause de ces facteurs génétiques ils doivent redoubler d'effort peut avoir un effet positif et les motiver à s'impliquer plus pour leur santé. Chez d'autres, cela peut avoir un effet dramatiquement opposé. (257)

1.2 Part comportementale de l'obésité et de la goutte

1.2.1 Les habitudes alimentaires Polynésiennes

La population s'est très mal adaptée à la modernisation et à la facilitation de l'accès à la nourriture ces dernières décennies. 75% de l'alimentation Polynésienne est aujourd'hui d'origine importée. (258)

- Le polynésien adulte a un apport calorique moyen de 2500kcal/jour, en France cet apport moyen est de 2200kcal. L'apport recommandé par l'ANSES est de 2350kcal/j en moyenne. La proportion de macronutriments respecte les recommandations nutritionnelles, c'est l'apport calorique global qui est augmenté.

	Polynésie (2015)	Recommandations nutritionnelles de l'ANSES (2016)	France (2007)
Glucides	47%	40-55%	44%
Protéines	18%	10-20%	17.3%
Lipides	34%	35-40%	38.5-39.6%

Tableau 18: Apports macro-caloriques recommandés et apports en Polynésie et en France (260, 262,263)

L'analyse d'une enquête sur le budget des Familles menée en 2015 par l'Institut de la statistique de Polynésie française ISPF met en évidence quatre régimes type relatifs à l'alimentation des polynésiens avec des comportements à risque :

- Un quart de la population a un régime alimentaire riche en amidon.
- Un quart suit un régime avec une teneur en sucres élevée.
- Une personne sur dix a une alimentation riche en protéines (poissons, viandes de volaille ..)
- Quarante pour cent de la population a des repas riches en lipides avec une proportion de lipides représentant 44% de leurs apports caloriques. (259-261)

Pour la consommation de sel, la moitié de la population aurait un apport en sel trop élevé, et 40% de la population consommerait plus de 100g de sucre quotidiennement.

33% de la population a un apport en acides gras saturés supérieur aux recommandations, et 70% un apport insuffisant en oméga-3.

La consommation de fibres alimentaires est également jugée insuffisante, avec une moyenne de 16g/j bien en dessous des recommandations qui préconisent entre 25 et 30g/j.

Le polynésien consomme également beaucoup de sodas : 91 litres par an et par habitant en moyenne, contre un peu plus de 50 litres en France. (264)

En ce qui concerne l'alcool, le polynésien consomme majoritairement de la bière, une marque de bière brassée localement étant la plus populaire auprès des consommateurs.

En France, plusieurs enquêtes semblent conclure sur une préférence du vin par les Français. (265-267)

Enfin, le Polynésien aime organiser des festins et bringues tahitiennes où la nourriture et/ou l'alcool sont disponibles en abondance, avec de nombreux plats différents à base de poissons et fruits de mer locaux (thon, dorade coryphène, espadon, thazard, crabe, langouste, etc..) et de viandes importées, notamment de Nouvelle-Zélande (poulet, canard, veau, porc, bœuf, etc..).

On a donc en Polynésie une alimentation propice au développement de la goutte, avec à la fois une consommation quotidienne importante, la consommation de bière et de sodas, et des excès alimentaires et/ou alcooliques fréquents lors d'événements festifs, connus pour déclencher les crises de goutte.

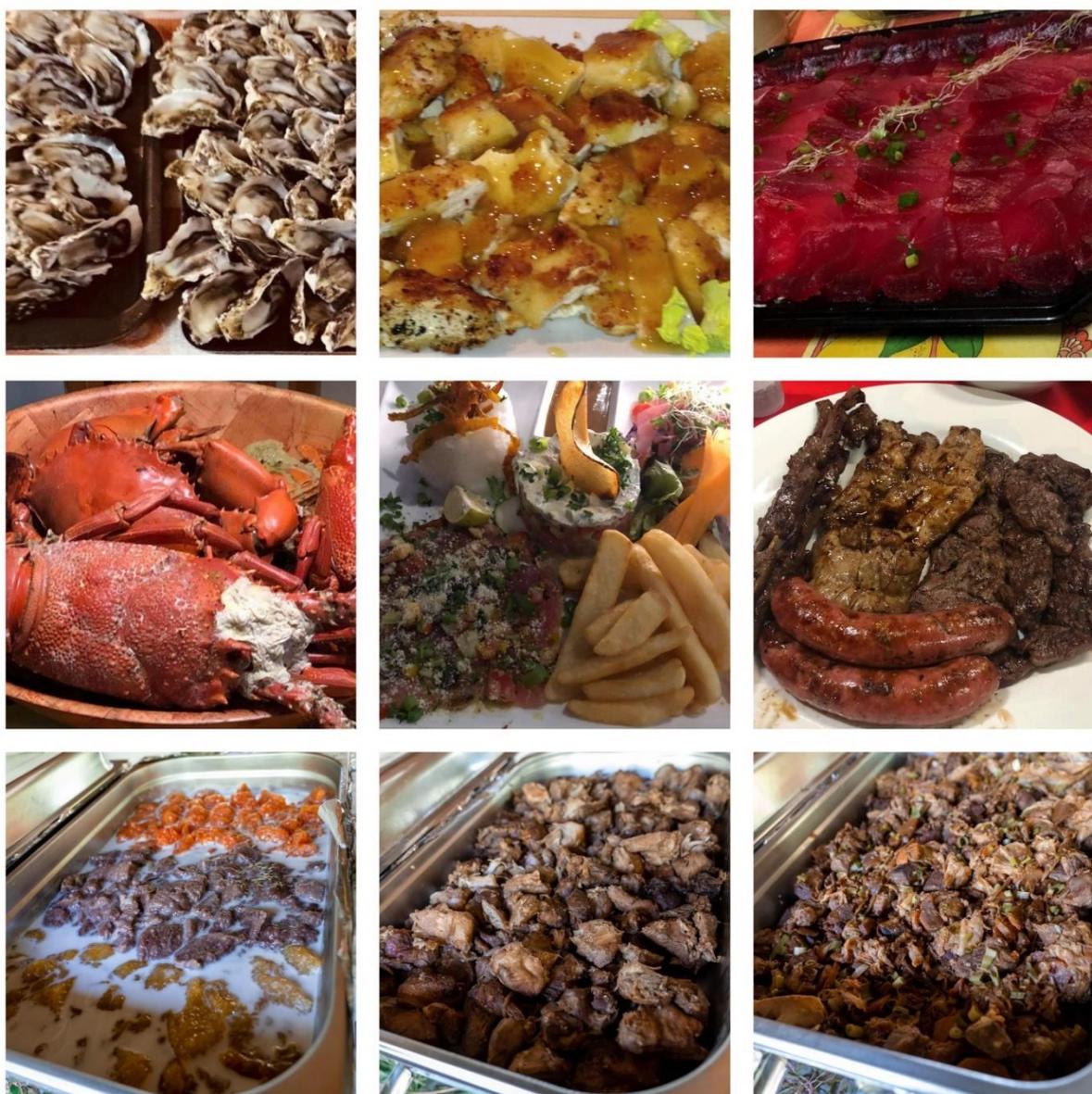


Figure 41: Plats polynésiens divers

1.2.2 Coût de l'alimentation et son influence sur les comportements ?

Nous allons comparer les prix des aliments en Polynésie et essayer de voir s'ils peuvent influencer le consommateur à se détourner des produits considérés comme sains. En effet, il y a une croyance générale en Polynésie qui est de penser que manger sainement a un coût élevé, coût qui freine les polynésiens. Le polynésien semble également privilégier la quantité à la qualité. Nous allons essayer de voir si manger sainement coûte plus cher, si cela est incompatible financièrement pour les ménages les plus pauvres et décourage les ménages plus aisés, qui préféreraient alors dépenser leur argent ailleurs.

1. Prix au kilo des aliments :

Si on compare les valeurs au kilogramme de certains aliments, on peut comprendre pourquoi les ménages sont attirés par certains produits. Parmi les produits les plus prisés par les polynésiens, on

retrouve :

- Le carton de 10 kilogrammes de cuisses de poulets surgelées à 1495fcp, ou 12.5€. Soit 1.25€ le kilo de cuisses de poulet surgelées.
- Le gigot d'agneau surgelé à 1190fcp le kilo, soit 9.97€.
- Le thon blanc frais à 1395fcp/kg, soit 11,69€.
- La caisse de bière 20x50cl consignée à 3695fcp, soit environ 3€ le litre de bière.

La bière consignée locale est très compétitive au niveau du prix, ce qui pourrait expliquer pourquoi elle a tant la côte auprès des consommateurs, au détriment du vin qu'il aurait été préférable de consommer pour la goutte.

Si on prend maintenant le prix au kilos des fruits et légumes les plus courants, on obtient :

Fruit/Légume	Prix kg France en €	Prix kg Tahiti en €	Prix Tahiti en XPF
Aubergine	1.68	3.38	405
Brocoli	1.98	7.00	840
Carottes	1.00	2.17	260
Champignon blanc	4.95	36.34	990XPF/227g
Chou vert	0.80	3.38	405
Concombre	3.30	4.50	540
Courgette	1.29	3.38	405
Fraises	7.70	25.61	3073
Kiwi NZ	4.41	4.58	550
Oignon jaune	0.50	1.04	125
Orange	2.31	3.04	365
Poivrons	3.90	8.25	990
Pomme de terre non lavée	0.70	1.04	125
Pomme Fuji	1.59	3.25	390
Pomme gala	1.59	2.75	330
Raisin rouge	3.55	9.13	1095
Salade verte	0.99 (pièce)	2.46 (pièce)	295
Tomate rouge	1.99	6.83	820
Prix Polynésie = 3x prix France ou plus			
Prix Polynésie = 2 à 3x prix France			
Prix Polynésie = 1 à 2x prix France			

Tableau 19: Comparaison des fruits et légumes courants à Tahiti (Prix supermarché) aux fruits et légumes de France (Site en ligne) en juillet 2020

En Polynésie, le coût de la vie est globalement 1.4 fois plus cher qu'en métropole. On constate qu'on va parfois bien au-delà du coefficient 1.4 pour les fruits et légumes. Le prix des légumes et fruits frais

s'explique principalement par le coût de transport. Ce sont également des produits qui sont difficiles à conserver et périssables rapidement, ce qui entraîne des pertes pour les supermarchés. (268)

Les légumes sont de base des aliments peu caloriques mais qui apportent des fibres, des vitamines, des minéraux et des antioxydants. Il est possible que leur prix freine leur consommation, mais aucun sondage ou enquête n'a été réalisée auprès des consommateurs à ce sujet en Polynésie. Seuls certains légumes ont un prix compétitif : ce sont les légumes assez faciles à cultiver localement, ou avec une meilleure conservation comme les oignons, les carottes et les pommes de terre par exemple.

2. Budget d'un régime sain vs budget d'un régime habituel :

La subtilité réside dans le fait que le polynésien consomme en moyenne trop de calories. En diminuant ces calories, on fait des économies qu'on pourrait alors dépenser pour acheter des produits plus sains, notamment des légumes et des fruits. Cela permettrait d'assainir le régime sans modifier le budget.

Pour déterminer si c'est possible, nous devons d'abord connaître le budget moyen du Polynésien et la part qu'il consacre à l'alimentation. Une enquête a été réalisée par l'ISPF en 2015 sur 3792 logements tirés au sort parmi les 72802 logements recensés. En 2015, la population en Polynésie française était de 273 124 habitants, ce qui nous donne une moyenne d'environ 3.75 habitants par ménage.

En moyenne, l'alimentation représente 18.3% des dépenses des ménages, soit 52 900FCP (443.30€) sur 289 400 FCP (2425.17€), ce dernier montant représentant le montant moyen des dépenses mensuelles par ménage.

L'enquête utilise aussi une quantification en unités de consommation, pour pondérer les dépenses en fonction de la consommation différente de chaque individu : Le chef de ménage vaut 1 unité, un enfant de moins de 14 ans 0.5 unités et les autres membres de plus de 14 ans 0.7. On utilise ce système car un enfant va dépenser moins d'argent et consommer moins à manger par exemple. En utilisant ce moyen de calcul, on obtient 19 200FCP (160.90€) de dépenses mensuelles par unité de consommation allouée à l'alimentation, sur une dépense moyenne totale par unité de consommation de 104 800FCP (878.22€).

	Agriculteur exploitant	Artisan chef d'entreprise	Cadre supérieur	Profession intermédiaire	Employé	Ouvrier	Retraité	Chômeur inactif	Total
Part des dépenses allouées à l'alimentation en %	23.0	16.4	12.0	13.5	18.5	23.9	20.4	24.3	18.3
Dépenses allouées à l'alimentation (FCP) (€)	34 500 289.11	56 800 475.98	70 700 592.47	63 600 532.97	53 600 449.17	46 500 389.67	55 700 466.77	42 500 356.15	52 900 443.30
Dépenses totales (FCP) (€)	149 700 1254.49	345 900 2898.64	588 100 4928.28	470 500 3942.79	290 000 2430.20	194 900 1633.26	272 400 2282.71	175 000 1466.50	289 400 2425.17
Nombre de ménages	4473	7881	4610	6146	10 360	9451	19 293	9586	71 800
Part des ménages dont le chef appartient à telle CSP	6.23	10.98	6.42	8.56	14.43	13.16	26.87	13.35	100

Tableau 20: Dépenses mensuelles moyennes par ménage selon la CSP du chef de ménage en 2015

Unités de Consommation	Agriculteur exploitant	Artisan chef d'entreprise	Cadre supérieur	Profession intermédiaire	Employé	Ouvrier	Retraité	Chômeur inactif	Total
Part des dépenses allouées à l'alimentation en %	23.11	16.42	12.03	13.53	18.45	23.82	20.50	24.22	18.32
Dépenses allouées à l'alimentation (FCP) (€)	12 500 104.75	22 100 185.20	29 200 244.70	25 400 212.85	18 600 155.87	15 700 131.57	20 700 173.47	13 900 116.48	19 200 160.90
Dépenses totales (FCP) (€)	54 100 453.36	134 600 1127.95	242 800 2034.66	187 700 1572.93	100 800 844.70	65 900 552.24	101 000 846.38	57 400 481.01	104 800 878.22
Nombre d'UC	12 387	20 244	11 168	15 405	29 810	27 944	52 025	29 206	198 188
Part des UC dont le chef appartient à telle CSP	6.25	10.21	5.64	7.77	15.04	14.10	26.25	14.74	100

Tableau 21: Dépenses mensuelles moyennes par UC selon la CSP du chef de ménage en 2015

Ces dépenses moyennes varient selon la catégorie socio-professionnelle (CSP) du chef de ménage, les ménages avec des revenus plus élevés ayant une proportion de dépenses liée à l'alimentation moins importante malgré un montant brut dépensé plus élevé. Les dépenses mensuelles alimentaires par ménage varient en effet de 289.11€ à 592.47€ et de 12.0 à 24.3% des dépenses mensuelles totales.

Maintenant que nous connaissons les budgets alloués à l'alimentation par les ménages, il reste à déterminer s'il est possible d'avoir un régime sain en maintenant le même budget. Pour cela on va simuler un régime sur la base d'une unité de consommation.

On va prendre une unité de consommation et essayer de déterminer en suivant les recommandations de l'ANSES le prix d'un régime sain. On va prendre pour 30 jours un apport calorique de 2350kcal quotidien, et tenter de varier les aliments au maximum en achetant les produits les moins chers disponibles. L'objectif budgétaire moyen pour ces 30 jours est de 19 200FCP ou 160.90€ pour la moyenne, et l'objectif idéal en prenant le plus petit budget par UC sera de 12 500FCP ou 104.75€.

Objectif	Quotidien	Mensuel
Calories	2 350	70 500
Dont glucides : 40-55%	920-1 265	27 600 – 37 950
Dont protéines : 10-20%	230 - 460	6 900 – 13 800
Dont lipides : 35-40%	805 - 920	24 150 – 27 600
Fibres	25-30g	750-900g

Tableau 22: Objectifs macro-caloriques recommandés par l'ANSES

Proposition n°1 : 628fcp ou 5,26€ la journée		Calories
Petit déjeuner		530,8
1 tartine baguette + 20g beurre doux		258,4
20g fromage brie		72,4
1 orange		98
1 yaourt		102
Déjeuner		934,25
100g riz blanc avant cuisson		349
100g cuisse poulet blanc		158
25ml huile olive + 150g carotte râpée		263,25
150g oignons		66
1 orange		98
Dîner		851,65
300g patates		258
100g cuisse poulet blanc		158
25ml huile olive + 150g carotte râpée		263,25
150g oignons		66
4 carrés chocolat noir		106,4
Récapitulatif journée : 628FCP /5.26€		2316,7
1136 kcal de glucides	878 kcal de lipides	
363kcal de protéines	29,7g de fibres	

Tableau 23: Proposition de régime n°1

Proposition n°2 : 418fcp ou 3,50€ la journée		Calories
Petit déjeuner		439,4
1 tartine de baguette + 20g margarine		224,6
2 bananes		142,4
20g fromage brie		72,4
Déjeuner		909,1
100g riz blanc avant cuisson		401,35
100g poulet		158
200g carottes râpées + 25mL huile d'olive		283,75
150g oignons		66
Dîner		945,95
250g patate + 40g emmental		367
100g poulet		158
200g carottes râpées + 25mL huile d'olive		283,75
150g oignons		66
1 banane		71,2
Récapitulatif journée		2294,45
1104 kcal de glucides	827 kcal de lipides	
369kcal de protéines	25g de fibres	

Tableau 24: Proposition de régime n°2

Le premier régime proposé respecte un budget de 5.26€ par jour par unité de consommation, pour un total mensuel de 157,8€. On respecte ici le budget alimentaire moyen en Polynésie, mais on est très limité pour varier les aliments. On peut remplacer 100g de poulet par 80g de gigot ou 70g de thon, on peut alterner les fruits entre orange, pommes et kiwis. Par contre on ne peut pas implémenter de légumes chers comme les poivrons et tomates sans que le budget n'augmente drastiquement.

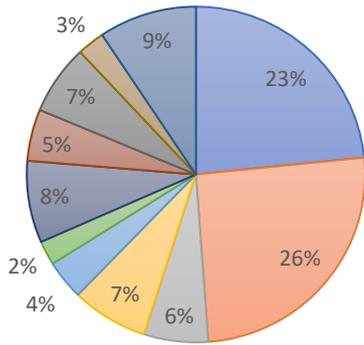
Le deuxième régime proposé, avec 3.5€ par jour pour un budget mensuel de 105€, est encore plus limité. On ne peut pas implémenter de viandes autres que le poulet surgelé, et on est obligé pour atteindre l'objectif en fibres d'utiliser les fruits et légumes les moins chers, à savoir les oignons, les carottes et les bananes. On s'approche de l'objectif calorique moyen mais en restant un peu en dessous. Ce régime est à la fois impossible à suivre au long cours et inadapté de toute manière car il manque de variété.

Une telle limitation budgétaire est donc très contraignante pour suivre un régime alimentaire respectant les grandes lignes de recommandations de l'ANSES. Des solutions existent pour s'en rapprocher :

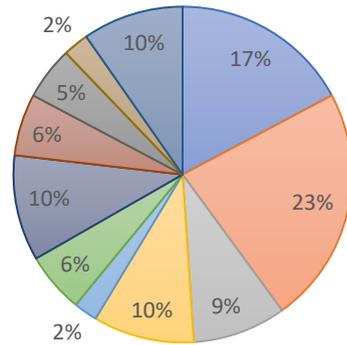
- Pour les ménages disposant d'un jardin, ils peuvent faire des économies en cultivant chez soi. Parmi les espèces les plus faciles à cultiver à Tahiti, on retrouve les bananes, les mangues, papayes, citrons, noix de cocos et avocats qui ne nécessitent presque pas d'entretien et qui donnent beaucoup lorsque la saison est bonne. On peut aussi facilement cultiver en pot du persil, gingembre, oignon vert. Il est aussi possible mais cela demandera plus ou moins d'entretien, d'espace et de temps de cultiver différentes espèces de tomates, des poivrons, du taro, de la salade, des carottes, des courgettes, des radis, des pomme de terre, des choux, des poireaux, des aubergines, etc..
- Produire soit même son yaourt avec du lait et du ferment peut réduire grandement son coût de production. C'est quelque chose qu'on peut conseiller pour tout le monde car c'est facile à réaliser, économe et pour les gouteux les produits laitiers diminuent également le risque de goutte.
- Se procurer des légumes moins chers qu'en magasin en allant au marché, ou en faisant des échanges avec la famille et amis par exemple.
- Augmenter le budget dédié à l'alimentation en faisant des économies dans d'autres domaines.

A partir des chiffres précédemment détaillés, on sait que le polynésien moyen a un apport calorique trop élevé, il semble envisageable de réduire cette surcharge calorique sans impacter négativement le budget dédié à l'alimentation. Cette surcharge calorique est donc plus liée à des mauvaises habitudes alimentaires qu'à des problèmes budgétaires. En revanche, avoir un régime alimentaire sain avec une limitation budgétaire pose problème, surtout pour les ménages les plus démunis. En effet les fruits et légumes pèsent dans le budget d'un régime équilibré et sont la principale source de fibres alimentaires qui font défaut au polynésien. C'est dommage car les fibres alimentaires sont satiétogènes, et leur consommation en plus grande quantité pourrait s'avérer être la clé du succès d'une modification de régime, l'apport en fibres permettant de combler la faim entraînée par la diminution de l'apport calorique.

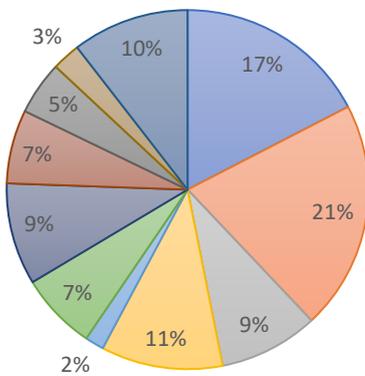
Agriculteurs exploitants



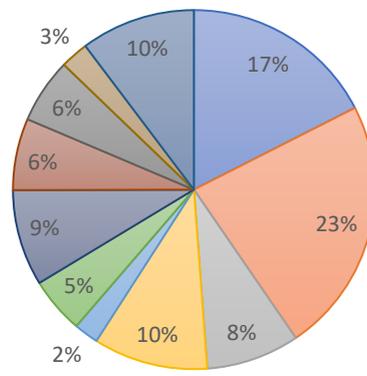
Artisan chef d'entreprise



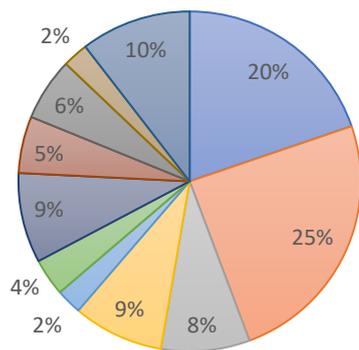
Cadre supérieur



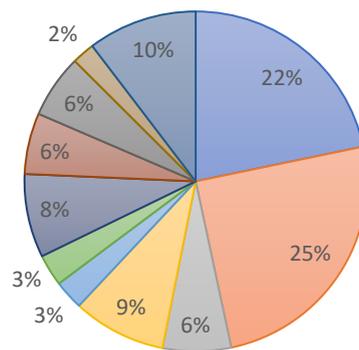
Profession intermédiaire



Employé



Ouvrier



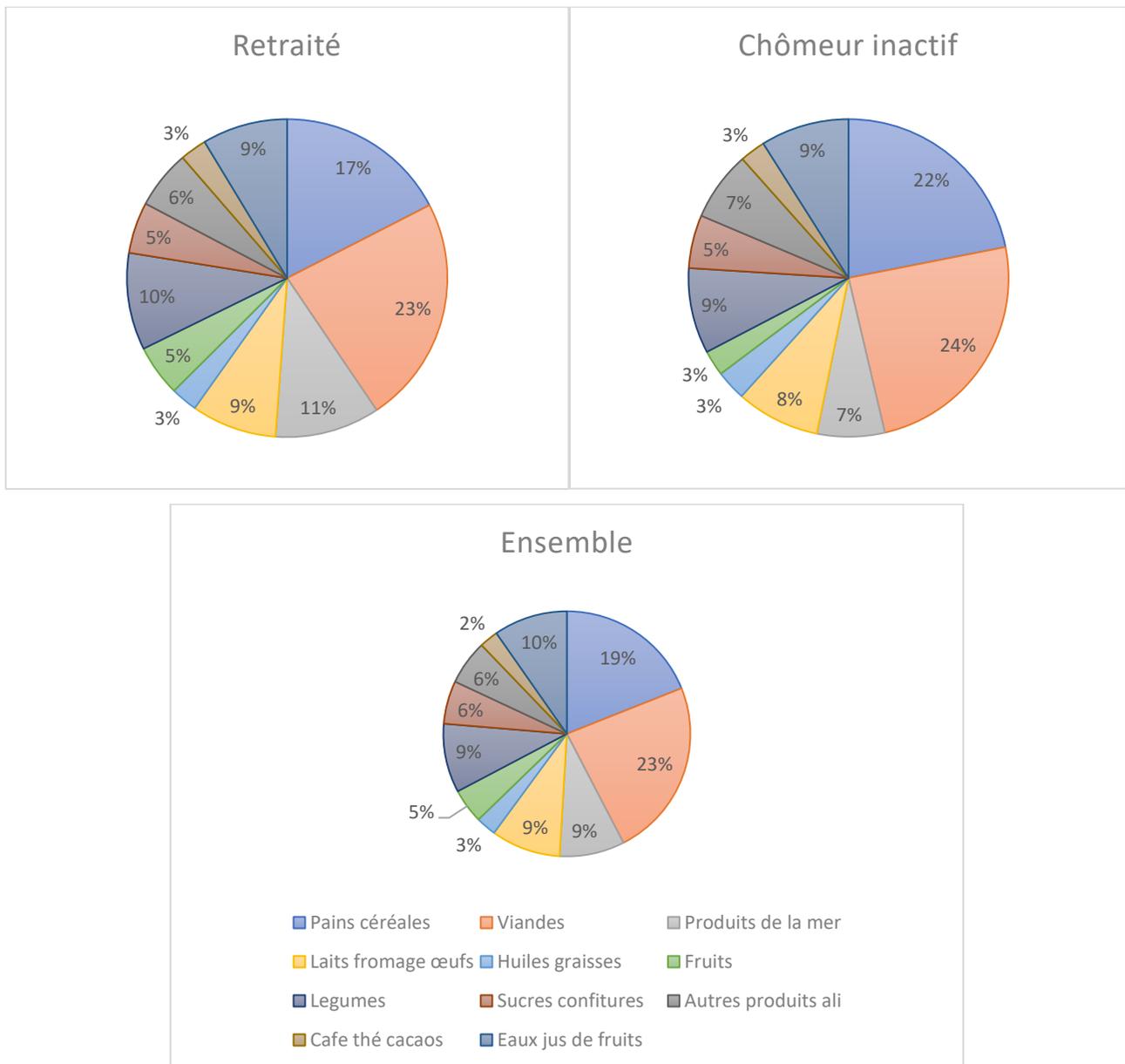


Figure 42: Détail des dépenses alimentaires des ménages polynésiens selon la CSP du chef de ménage en 2015

Si le prix des légumes venait à baisser, il est certain qu'on pourrait avoir un régime plus équilibré et plus varié plus facilement, mais ce n'est pas sûr que le polynésien change ses habitudes alimentaires pour autant.

Si on compare les dépenses en fonction de la CSP du chef de ménage, on s'aperçoit que les proportions restent à peu près similaires dans toutes les catégories. Les dépenses liées aux fruits et légumes représentent en moyenne 14% des dépenses alimentaires en Polynésie. En France en 2014, celles-ci représentaient environ 15% des dépenses. En France comme en Polynésie, l'apport en fibres alimentaires est jugé insuffisant. Cela semble indiquer qu'il ne s'agit pas seulement d'un problème économique, le prix des légumes en France étant beaucoup plus abordable qu'en Polynésie et les français ayant tout de même un déficit similaire en fibres alimentaires : 18.8g/j en France contre 16g/j en Polynésie.

L'étude de l'Insee indique que les évolutions de prix influencent effectivement la composition du panier alimentaire, mais cette influence diffère en fonction de l'aliment : certains aliments sont

fortement influencés par la variation de prix, d'autres moins.

Par exemple, une augmentation du prix du lait, des yaourts, des viandes de bœuf ou de moutons entraîne une forte baisse de leur consommation.

Pour les pâtes alimentaires et le pain, l'impact sur la consommation est plus limité.

Lorsque le pouvoir d'achat du ménage augmente, son panier alimentaire change aussi : on aperçoit une diminution de la consommation de pain et pâtes alimentaires au profit de viandes, jus de fruits et certains alcools.

Pour d'autres aliments, la consommation n'évolue pas trop avec le pouvoir d'achat : c'est le cas des fruits et légumes frais, de la viande de bœuf et de veau et de la pomme de terre brute.

En conclusion :

- Le coût des aliments impacte différemment leur consommation selon chaque aliment.
- Pour l'alcool, la consommation de bière semble être fortement favorisée par son prix très compétitif.
- Pour les légumes, leur consommation est fortement limitée chez les ménages les plus démunis à cause de leur coût. Il faut alors se tourner vers la culture locale et l'autoconsommation. Le schéma de prévention et de promotion de la santé de la Polynésie française (2018-2022) indique qu'en 2010 2 adultes sur 3 ne consommaient pas assez de fruits et légumes, et les freins majeurs cités sont les difficultés d'approvisionnement et les prix de ceux-ci. Le gouvernement est conscient du problème et essaye de rendre plus accessible les légumes en les inscrivant sur la liste des produits de première nécessité, ce qui les exonère de TVA et impose un taux de marge fixe aux commerçants.
- Les facteurs économiques même s'ils influencent la consommation de légumes n'expliquent pas à eux seuls l'apport insuffisant en fibres alimentaires chez les autres ménages. D'autres facteurs interviennent comme la disponibilité des légumes, leur délai de conservation et surtout les habitudes alimentaires qui dépendent des goûts et préférences de chacun. (269-271)

1.2.3 Activité physique

La pratique d'activité physique est mentionnée dans les recommandations de la SFR de 2019. Les praticiens doivent encourager la pratique régulière d'activité physique et la perte de poids si nécessaire. (129)

L'activité physique contribue à la perte de poids et à la prévention de nombreuses maladies chroniques. Elle est également associée à une diminution de la mortalité précoce. (272)

Une étude trouve également que comparées aux personnes les moins actives, celles qui étaient très actives avaient un risque diminué de goutte. L'étude précise que cette réduction est associée à un IMC plus faible chez les personnes actives. (273)

Le schéma de prévention et de promotion de la santé de PF indique qu'environ 59% des Polynésiens pratiquent une activité physique. Le ministère de la santé et la direction de la santé ont pour objectif de favoriser l'activité physique en aménageant les territoires et en limitant la sédentarité à tous les âges en ciblant à la fois le milieu scolaire mais aussi les adultes et les seniors. Le schéma prévoit à la fois des aménagements de la voie publique pour encourager l'utilisation de vélos, de mettre en place une stratégie de communication et d'informer la population pour promouvoir cette activité physique. (269)

L'activité physique est à conseiller aux patients gouteux, il convient en fonction de chaque patient,

de ses capacités et de son état de santé d'adapter l'activité physique conseillée, cela peut être de la marche sur plat, de la randonnée, de la natation, du sport en salle de sport ou autres. Des options sont disponibles pour tous les âges, tous les budgets et tous les degrés d'intensité.

2. Autres particularités de la Polynésie française

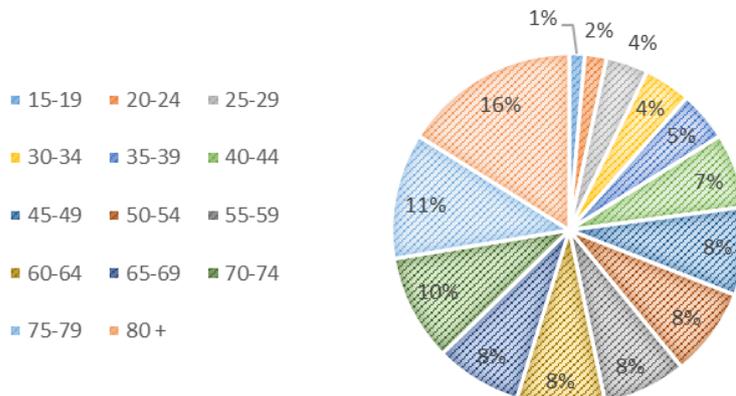
2.1 L'éducation et la communication

Pour la communication avec les patients, la Polynésie semble être plus avantagée que la France. La langue majoritairement parlée en Polynésie est le Français.

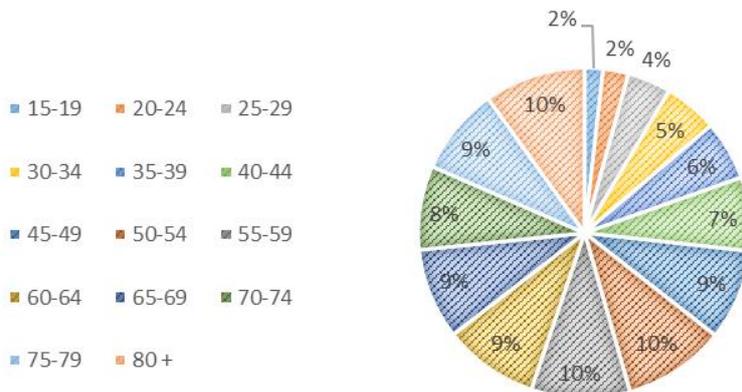
Dans le recensement de 1983 de l'ISPF, 81.5% de la population étudiée de plus de 15 ans comprend le Français en sachant lire, écrire et parler. En 2017, ce pourcentage est passé à 95,8%. A l'inverse, la proportion de Polynésien lu, écrit et parlé a nettement diminué depuis 2012, passant de 87.8% à 71.4% en l'espace de 5 ans.

Sur les 4,2% des personnes étudiées en 2017 ne sachant pas lire, écrire et parler français, les deux tiers ont une compréhension incomplète du Français, et le tiers restant est considéré comme n'ayant aucune compréhension du Français. Cela concerne surtout les populations les plus âgées, la connaissance du français étant plus répandue chez les jeunes et diminuant avec l'âge.

**HABITANTS N'AYANT AUCUNE
COMPRÉHENSION DU FRANÇAIS. (1,4% DE
LA POPULATION ÉTUDIÉE, 2017)**



**HABITANTS COMPRENANT MAIS NE
SACHANT PAS ÉCRIRE EN FRANÇAIS. (2,8%
DE LA POPULATION ÉTUDIÉE, 2017)**



**HABITANTS QUI SAVENT LIRE, PARLER ET
ÉCRIRE FRANÇAIS. (95,8% DE LA
POPULATION ÉTUDIÉE, 2017)**

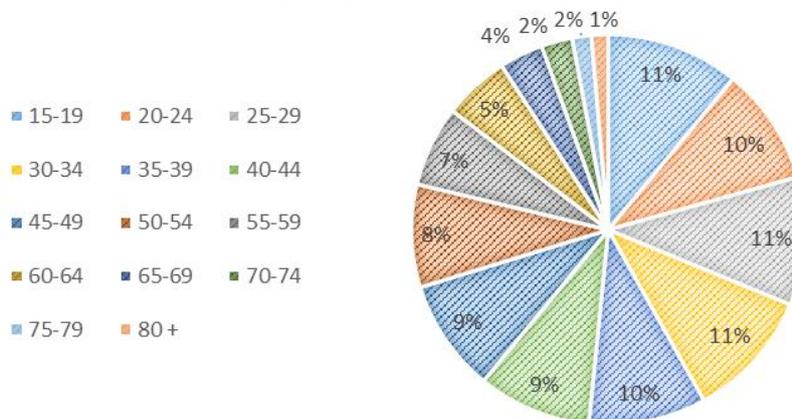


Figure 43: Connaissance du français dans la population Polynésienne par tranche d'âge en 2017

Chez cette minorité de personnes, on va rencontrer des difficultés de communication car celles-ci ne comprendront pas le Français. Ces personnes parleront en général Tahitien ou Chinois, et pour communiquer il sera nécessaire de faire intervenir une personne intermédiaire, soit quelqu'un du personnel de l'officine, soit une personne accompagnant le patient. Cela rend l'éducation et la transmission d'informations au patient complexe et bien souvent on doit simplifier au maximum le conseil. Ce problème est plus fréquemment rencontré en France où il semblerait que 10% des habitants ne parlent pas Français. C'est d'ailleurs plus complexe en métropole car la diversité linguistique est plus grande. En Polynésie on peut rencontrer majoritairement du français puis du tahitien et du chinois, en France les langues les plus pratiquées après le Français sont l'arabe dialectal, les créoles et le berbère, l'alsacien, l'occitan, le breton, les langues d'oïl, le francique mosellan, le corse et le basque. De nombreuses autres langues, régionales ou non territoriales sont également parlées en France.

En ce qui concerne la communication avec le patient, elle semble donc plus aisée en Polynésie qu'en France. (274,275)

Concernant l'éducation du patient, une étude observationnelle de 2018 en Polynésie sur les pratiques des médecins généralistes trouve que malgré une certaine disparité de prise en charge thérapeutique d'un médecin à l'autre, notamment au niveau de la posologie prescrite de colchicine en traitement de la crise ou de la durée de la prophylaxie anti-inflammatoire, les prescripteurs polynésiens sont plutôt enclins à donner des conseils hygiéno-diététiques. 98% des interrogés déclarent en délivrer systématiquement, 96.7% déconseillent systématiquement la consommation de bière et 64.4% déconseillent systématiquement la consommation de sodas. L'étude note que certains patients suite aux règles hygiéno-diététiques proposées par leur médecin augmentent fortement leur consommation de fruits, ce qui peut augmenter leur risque de crise de goutte à cause du fructose.

Même si des conseils hygiéno-diététiques sont déjà proposés par les prescripteurs, il est important de répéter aux patients ces mesures, insister sur l'effet néfaste de la consommation des boissons sucrées sur la goutte mais aussi sur le diabète et l'obésité, déconseiller la bière riche en purines et conseiller une activité physique régulière et une perte de poids pour les patients en surcharge pondérale. (123)

2.2 L'observance des patients

2.2.1 L'observance dans le monde

Le Medical Possession Ratio (MPR) se définit comme le nombre de jours de traitement délivré sur une période de temps donnée qui sera souvent 365 jours. Un MPR supérieur ou égal à 80% est considéré comme un indicateur d'une bonne observance et on considère alors le patient comme adhérent à son traitement.

La goutte est une maladie pour laquelle les patients ont une mauvaise observance : la proportion de patients qui adhèrent à leur traitement varie de 17 à 83.5% selon les études. Le taux de patients observants moyen est de 47%. La plupart des études utilisent le MPR comme indicateur de l'observance des patients, mais d'autres indicateurs similaires comme le Proportion of days covered (PDC) sont aussi utilisés. (276,277)

Dans l'étude de Briesacher et al, le taux d'observance de la goutte est le plus faible de toutes les pathologies étudiées : Sur 9715 patients gouteux, on retrouve un MPR supérieur à 80% chez seulement 36.8% d'entre eux. Les autres pathologies étudiées, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, le diabète de type 2, l'ostéoporose, l'hypothyroïdisme et l'épilepsie ont des taux respectifs de 72.3%, 54.6%, 65.4%, 51.2%, 68.4% et 60.8%. (278-280)

2.2.2 L'observance en Polynésie Française

Peu de données sont disponibles mais nous avons à notre disposition en Polynésie française, les données de l'étude comparative à l'étude cactus où 100 % des médecins déclarent avoir des problèmes à gérer l'observance des patients goutteux.

Selon les données de la Caisse de Prévoyance Sociale, en 2019, 17630 patients ont bénéficié d'une prise en charge pour un traitement antigoutteux. Les spécialités incluses dans ces données sont les différents dosages d'Adénuric et de Zyloric, leurs génériques, la Colchicine et le Colchimax.

Ces patients ont eu au moins une fois pendant l'année 2019 une délivrance de ces spécialités prise en charge par l'assurance maladie de la CPS.

Il n'est pas possible d'évaluer précisément l'observance avec ces données, car on ne connaît pas le nombre de patients goutteux avec un traitement chronique, mais on peut néanmoins faire une estimation :

Sur l'année 2019, on décompte 107 144 boîtes de 28 jours de traitement, ce qui équivaut à 3 000 032 jours de couverture pour 17 630 patients. Si on considère que ces 17630 patients auraient dû bénéficier d'un traitement hypo-uricémiant, il aurait fallu une couverture de 6 434 950 jours, soit plus du double de la couverture réelle de 2019.

On peut en déduire que l'observance en Polynésie est faible, à l'instar du reste du monde, cela va dans le sens des observations des médecins qui déclarent tous avoir du mal à faire adhérer leurs patients au traitement de fond de la goutte.

2.2.3 Facteurs influençant l'observance et conséquences de l'inobservance

Parmi les facteurs intervenant dans l'observance dans la goutte, on retrouve l'âge, la consultation médicale dédiée à la goutte, le recours aux AINS, le sexe, la spécialité du prescripteur et la nature du traitement :

- Les sujets plus jeunes sont moins observants, ce phénomène est observable dans d'autres pathologies chroniques comme le diabète, l'HTA et l'ostéoporose. Deux études différentes trouvent un RR de 1.44 pour les moins de 45 ans (IC 95% 1.08 – 1.93) et un RR de 1.50 (IC 95% 1.33 -1.69) dans l'étude de Solomon et al.
- Les sujets n'ayant pas eu de consultation médicale dédiée à l'instauration du traitement sont moins observants avec un RR de 1.28 (IC 95% 1.05 – 1.55).
- Les sujets de sexe masculin sont moins observants.
- Les sujets ayant eu recours aux AINS l'année précédente sont moins observants avec un RR de 1.15 (IC 95% 1.00 – 1.31).
- Les sujets dont la prescription a été faite par un non spécialiste sont moins observants avec un RR de 1.15 (IC 95% 0.96 -1.38).

La nature du traitement intervient aussi : dans le cas du traitement hypo-uricémiant, il s'agit d'un traitement préventif qui sera moins bien observé qu'un traitement symptomatique.

Parmi les facteurs influençant l'observance de manière plus générale, un rapport de l'OMS de 2003 classe en 5 catégories les différents facteurs. On a :

Les facteurs socio-économiques avec le statut du patient, ses revenus et son travail, son niveau d'éducation, sa culture, sa famille et son entourage.

Les facteurs liés au système de soin avec l'assurance maladie et le remboursement des soins, le manque d'expérience des professionnels de santé sur la prise en charge des maladies chroniques, une surcharge du système de santé et la durée des consultations.

Les facteurs liés à la pathologie avec la sévérité des symptômes, le niveau d'handicap, la vitesse de progression et la sévérité de la maladie, et la disponibilité de traitements efficaces pour la traiter.

Les facteurs liés au traitement avec la durée de traitement, l'échec de traitements antérieurs, des changements fréquents de traitement, l'immédiateté des effets bénéfiques du traitement et les effets indésirables.

Les facteurs liés au patient avec ses connaissances, ses croyances et ses représentations sur la maladie, sa perception de la gravité de celle-ci et les risques qu'elle entraîne. On peut directement agir en tant que pharmacien en améliorant les connaissances du patient vis-à-vis de sa pathologie et ainsi améliorer l'observance. On retrouve également parmi les autres facteurs liés au patient son état de stress, sa motivation, le manque d'efficacité des traitements perçue par celui-ci et sa tendance à oublier ou non de prendre ses traitements.

Comme conséquences de l'inobservance on aura sur le plan médical un contrôle moins bon de l'uricémie ce qui augmente le risque de crise de goutte, et si le patient présente des tophi, l'efficacité du traitement sur la réduction de la taille des tophi sera impactée négativement aussi. Sur le plan économique, l'inobservance thérapeutique a un coût non négligeable en termes de dépenses de santé que nous aborderons par la suite. (279,281).

2.3 Le système de soin

Les modalités du système de soin en Polynésie sont fixées par des lois de pays et des arrêtés mis en vigueur par le gouvernement local. Ceux-ci sont publiés au Journal officiel de la Polynésie Française. On retrouve les grandes lignes du système métropolitain.

L'assurance maladie est gérée par la Caisse de Prévoyance Sociale qui gère également les prestations sociales, familiales et les prestations de la retraite.

2.3.1 Les taux de remboursement des médicaments

En France, les taux de remboursement des médicaments sont décidés en fonction de leur service médical rendu, on a une prise en charge à 100,65,30 ou 15% pour les médicaments à service médical rendu majeur, important, modéré et faible. Les autres médicaments ne sont pas remboursés. (282)

En Polynésie, les taux de remboursement sont 100, 70 et 30%. Les autres médicaments ne sont pas remboursés. Les médicaments qui sont remboursés à 15% en France ne sont pas pris en charge par la CPS. Cela concerne par exemple le Spasfon, le Gaviscon, le Tanakan et les génériques du Miorel, du Derinox et du Dêxeryl. Cette décision fait suite à un arrêté établi en Polynésie en juin 2008 qui maintient la prise en charge des médicaments ayant un SMR majeur, important ou modéré. Les médicaments ayant un SMR faible ou insuffisant ne sont plus pris en charge. Cette décision a été prise dans le cadre de la maîtrise des dépenses de santé. (283,284)

2.3.2 Les principales différences de la prise en charge des médicaments à l'officine

L'homéopathie prise en charge à 15% en France depuis le 1^{er} Janvier 2020 est toujours prise en charge à 30%. (285)

La contraception est prise en charge par la CPS à 100% pour la plupart des contraceptifs pilules, implants et stérilets. Cette décision a été prise pour promouvoir la contraception en Polynésie ou 55% des grossesses suivies dans les structures publiques en 2013 sont non planifiées. (286)

Les vaccins dispensés à l'officine ne sont pas remboursés par la CPS. Il reste possible de se faire vacciner gratuitement lors de sa scolarité ou dans les structures de la direction de la santé (dispensaires, centre de consultation de protection infantile) et à l'hôpital. Des campagnes de

vaccination scolaire sont organisées chaque année et ces vaccins sont entièrement pris en charge par la Direction de la Santé Publique. (287,288)

2.3.3 Le refus du générique et remboursement

En France, si le patient avec une ordonnance sans la mention « non substituable » refuse le générique, il doit payer la totalité du médicament. Il recevra une feuille de soins qu'il devra lui-même transmettre à la sécurité sociale qui le remboursera sur la base du prix du générique. Si le princeps coûte plus cher que le générique, le patient ne sera pas remboursé de ce surplus qui sera alors à sa charge.

En Polynésie, le patient peut refuser le générique et quand même bénéficier du tiers payant, il paiera alors le surplus du princeps si celui-ci coûte plus cher que son générique, et le ticket modérateur du médicament.

Cela ne semble pas impacter le taux de substitution par les génériques dans le cadre de la goutte car celui-ci est de 95.9% en 2019 pour l'Allopurinol : 74.964 boîtes d'allopurinol ont été remboursées par la CPS, tous dosages et génériques confondus contre 3194 boîtes de Zyloric.

2.3.4 Le prix des médicaments

En Polynésie, le prix public du médicament est calculé selon une formule basée sur le prix fabricant hors taxe (PFHT) :

Prix public TTC = PFHT (€) x coefficient d'approche fixe x 119.3317 (coefficient monétaire, 1€ = 119.3317 FCP) x coefficient de marge variable selon la tranche du médicament.

Les médicaments les plus chers appartiennent à une tranche où le coefficient de marge sera faible et inversement. La marge résultante est partagée entre les grossistes et les officines, les marges grossistes ne sont pas règlementées comme en France.

Il n'y a pas d'honoraires de dispensation (HD) en Polynésie, le pharmacien d'officine est toujours rémunéré à la boîte. Les médicaments remboursés sont également exonérés de TVA en Polynésie.

Spécialités	Prix PF en FCP (Avril 2020)	Prix PF converti en €	Prix France (avec HD à la boîte de 1.02€)	Prix France x1.4 (index du coût de la vie en PF)
Allopurinol 100mg	312	2.61	2.19	3.07
Allopurinol 200mg	393	3.29	2.69	3.77
Allopurinol 300mg	453	3.80	3.06	4.28
Zyloric 100mg	326	2.73	2.27	3.18
Zyloric 200mg	416	3.49	2.82	3.95
Zyloric 300mg	484	4.06	3.24	4.54
Fébuxostat 80mg	1793	15.03	11.07	15.50
Fébuxostat 120mg	1793	15.03	11.07	15.50
Adénuric 80mg	2738	22.94	16.88	23.63
Adénuric 120mg	2738	22.94	16.88	23.63
Colchicine	673	5.64	3.53	4.94
Colchimax	888	7.44	4.85	6.79

Tableau 25: Comparaison des principaux médicaments de la goutte en France et en Polynésie (289)

Si on prend en compte l'index du coût de la vie en PF, les traitements chroniques de la goutte sont moins chers en PF qu'en France. La Colchicine et le Colchimax sont légèrement plus chers. Il faut noter qu'on ne tient pas compte ici des autres HD en France comme l'HD pour ordonnance complexe et l'HD liée à l'âge qui peuvent se rajouter à l'HD à la boîte, ce qui rendrait le prix du médicament en PF encore inférieur.

2.3.5 Le taux de couverture sociale

En 2018, 98.2% de la population est couverte par la Caisse de Prévoyance Sociale. Les 1.8% restants peuvent être affiliés à d'autres organismes ou prennent en charge leurs soins eux-mêmes. Ces 1.8% représentent 5211 personnes sur les 277 679 habitants en Polynésie en 2018. (290)

La grande majorité des Polynésiens sont donc couverts par l'assurance maladie, cela incluant les frais de pharmacie.

Pour les personnes bénéficiaires d'une assurance « longue maladie » (équivalent de l'affection longue durée ALD à la Sécurité Sociale) les frais de pharmacie sont pris en charge à 100%. Les patients présentant une goutte invalidante peuvent bénéficier de la prise en charge en longue maladie.

Le cas échéant, les personnes en longue maladie pour d'autres pathologies comme les pathologies cardiovasculaires, le diabète ou l'insuffisance rénale bénéficient également d'une prise en charge à 100 % de leur traitement antigoutteux. L'objectif est de faciliter la prise en charge et d'améliorer l'observance pour éviter l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale et la dialyse.

D'autres personnes peuvent bénéficier d'une prise en charge à 100% par l'assurance maladie comme les salariés en invalidité et les personnes en retraite anticipée pour inaptitude médicale. Ceux qui ne bénéficient pas d'une exonération à 100% du ticket modérateur doivent payer la part complémentaire. Les traitements antigoutteux classiques sont pris en charge à 70% par l'assurance maladie car ils ont un service médical rendu important.

2.3.6 L'implantation des complémentaires santé

Les complémentaires santé semblent rares en Polynésie française, et même si les patients disposent d'une complémentaire, il n'y a pas d'arrangement avec les pharmacies pour que celles-ci avancent les frais du patient. Le patient paye à la pharmacie sa part complémentaire non couverte par la CPS et se fait rembourser par la mutuelle à posteriori.

Pour l'Allopurinol, cela représente respectivement 0.78, 0.99 et 1.14€ pour les dosages 100, 200 et 300mg.

Pour le Zyloric, cela représente 0.90, 1.19 et 1.40€ si le médecin prescripteur n'a pas mentionné « non substituable » sur l'ordonnance.

Pour le fébuxostat et l'Adénuric, cela représente 4.5 et 12.41€.

Pour la Colchicine et le Colchimax cela représente 1.70 et 2.23€ de part complémentaire à payer.

Les traitements de la goutte ont le mérite d'être peu onéreux, et avec l'arrivée du générique de l'Adénuric récemment, le prix de celui-ci a également baissé, le rendant encore plus accessible.

Parmi les facteurs influençant l'observance on cite les revenus du patient, je pense que dans le cadre de la goutte, les traitements sont à un prix abordable et leur coût ne semble pas être un facteur faisant diminuer l'observance des patients.

2.3.7 Prise en charge médicale

Comme vu dans une partie précédente, les médecins en Polynésie sont souvent confrontés à la goutte. De ce fait ils ont une meilleure connaissance de la pathologie comme le montre une étude comparative basée sur un questionnaire où la majorité des médecins polynésiens ont bien répondu aux questions sur la goutte (cause de la goutte, entité responsable de la crise, objectif idéal d'uricémie).

Selon un interrogatoire de 2012, 98% des prescripteurs polynésiens déclarent délivrer des conseils hygiéno-diététiques. Néanmoins, une harmonisation de la prise en charge médicale et une communication sur les nouvelles recommandations disponibles est nécessaire car de nombreux prescripteurs ne sont pas à jour des recommandations. (123)

En privé, le coût de la consultation en médecine générale est de 3600fcp, soit 30.2€. Les patients qui ne sont pas en longue maladie doivent payer la totalité de la consultation et se faire rembourser à 70% par la CPS en y déposant une feuille de soins. Si on prend en compte l'index du coût de la vie en PF, la consultation médicale est moins chère en Polynésie qu'en France, où la consultation est à 23€. Néanmoins, le tiers-payant n'étant pas mis en place, le patient doit avancer tous les frais et cela peut avoir un effet rebutant pour ceux-ci, et cela se ressent au comptoir en pharmacie car certains patients essayent d'obtenir leurs traitements chroniques habituels sans ordonnance. L'absence de tiers payant généralisé pour la consultation médicale est un facteur qui pourrait impacter négativement l'observance plus que le prix des traitements dans le cas de la goutte.

Les patients les plus démunis peuvent ou habitant une île sans médecin libéral peuvent consulter gratuitement dans une structure de santé publique.

2.4 La géographie

La Polynésie est divisée en cinq archipels ou regroupements d'îles : Les îles de la société, les îles Australes, les îles Marquises, les îles Tuamotu et les îles Gambier. Les îles de la société regroupent la majeure partie de la population polynésienne et peuvent être classées en deux parties : les îles du vent et les îles sous le vent.

Les médicaments sont importés par les 3 grossistes-répartiteurs Medipac, Cerpol et Tahitipharm basés sur Tahiti. Ils sont ensuite dispatchés depuis Tahiti dans toutes les autres îles via bateau ou avion. Tahiti possède le seul aéroport international de la Polynésie française.

En France, le nombre moyen d'habitants par officine est d'environ 3000 en 2017. En Polynésie ce nombre avoisine les 6000. Deux nouvelles créations d'officines ont été autorisées à Arue et Teva i uta, ce qui permettra de diminuer le nombre d'habitant par pharmacie.

A cause de l'absence de pharmacies sur certaines îles, les patients doivent se faire livrer leurs médicaments par des pharmacies des îles voisines via fret aérien ou bateau. Les pharmacies sont autorisées à délivrer 3 mois de traitement lorsque le patient habite une île sans pharmacie.

Cela permet de diminuer les interruptions de traitement, car certaines îles sont peu souvent desservies et il faut parfois compter plusieurs jours avant le prochain bateau/avion, ce qui peut vite entraîner des traitements interrompus le temps du réapprovisionnement. Ces patients des îles doivent être plus vigilants quant à leur traitement restant et anticiper à l'avance dès qu'ils n'ont presque plus de médicaments. (291-293)

Archipel	Sous archipel	Iles	Communes	Habitants	Pharmacies	Habitants/ pharmacie	Méd G libéraux conventio nnés	Habitants/M édecin généraliste	Centre médical/D ispensaire	Infirm erie	Aéroport	Hôpitaux
Iles de la société		(14)		242299 (87.8%)	41	5909	101	2399	16	2	7	4
	Iles du vent	(5)		206627 (74.9%)	35	5903	83	2489	12	1	3	3
		Tahiti	(12)	189517 (68.7%)	32	6023	74	2561	12	0	Oui (internat.)	2
			Papeete	26 926 (9.8%)	8	3366	24	1122	2	0		0
			Faaa	29506 (10.7%)	5	5901	10	2950	1	0		0
			Punaauia	28103 (10.2%)	4	7026	6	4683	1	0		0
			Paea	13021 (4.7%)	2	6511	5	2604	1	0		0
			Papara	11680 (4.2%)	2	5840	4	2920	1	1		0
			Teva i uta	10254 (3.7%)	1	10254	1	10254	1	0		0
			Taiarapu ouest	8078 (2.9%)	1	8078	1	8078	0	0		0
			Taiarapu Est	12701 (4.6%)	2	6351	10	1270	0	0		1
			Hitiaa o te ra	10033 (3.6%)	2	5017	0	0	3	0		0
			Mahina	14763 (5.4%)	2	7382	5	2952	1	0		0
			Arue	10243 (3.7%)	1	10243	3	3414	1	0		0
			Pirae	14209 (5.1%)	2	7105	6	2368	0	0		1
		Moorea	(5)	17110 (6.2%)	3	5703	9	1901	0	0	Oui	1
			Afareaitu	3321 (1.2%)	1	3321	1	3321	0	0		1
			Teavaro	2567 (0.9%)	0	0	0	0	0	0		0
			Paopao	4639 (1.7%)	1	4639	5	928	0	0		00
			Papetoai	2329 (0.8%)	0	0	1	2329	0	0		0
			Haapiti	4254 (1.5%)	1	4254	1	4254	0	0		0
		Mehetia		0	0	0	0	0	0	0	Non	0
		Tetiaroa		240 (inclus dans Arue)	0	0	0	0	0	0	Oui	0

		Maiao		299 (dans Moorea)	0	0	0	0	1	0	Non	0
	Iles sous le vent	(9)		35672 (12.9%)	6	5945	17	2098	4	1	4	1
		Huahine		6313 (2.3%)	1	6313	3	2104	1	0	Oui	0
		Raiatea		12245 (4.4%)	3	4082	7	1749	1	0	Oui	1
		Tahaa		5234 (1.9%)	1	5234	2	2617	1	0	Non	0
		Bora Bora		10605 (3.8%)	1	10605	5	2121	1	0	Oui	0
		Tupai		0	0	0	0	0	0	0	Non	0
		Maupiti		1234 (0.4%)	0	0	0	0	0	1	Oui	0
		Mopelia		20 (0%)	0	0	0	0	0	0	Non	0
		Motu One		0	0	0	0	0	0	0	Non	0
		Manuae		21 (0%)	0	0	0	0	0	0	Non	0
Iles Australes		(7)		7233 (2.6%)	1	7233	0	0	2	4	4	0
		Tubuai		2322 (0.8%)	1	2322	0	0	1	0	Oui	0
		Rurutu		2574 (0.9%)	0	0	0	0	1	1	Oui	0
		Rimatara		885 (0.3%)	0	0	0	0	0	1	Oui	0
		Raivavae		937 (0.3%)	0	0	0	0	0	1	Oui	0
		Rapa		515 (0.2%)	0	0	0	0	0	1	Non	0
		Iles maria		0	0	0	0	0	0	0	Non	0
		Marotiri		0	0	0	0	0	0	0	Non	0
Iles Marquises		(10)		9826 (3.6%)	2	4913	2	4913	2	8	4	1
	Groupe Septentrional	(5)		6093 (2.2%)	1	6093	2	3046	1	5	3	1
		Nuku Hiva		3120 (1.1%)	1	3120	2	1560	0	2	Oui	1
		Ua Pou		2295 (0.8%)	0	0	0	0	1	2	Oui	0
		Ua Huka		678 (0.2%)	0	0	0	0	0	1	Oui	0

		Autres (2)		0	0	0	0	0	0	0	Non	0
	Groupe Méridional	(5)		3733 (1.4%)	1	3733	0	0	1	3	1	0
		Hiva oa		2447 (0.9%)	1	2447	0	0	1	1	Oui	0
		Tahuata		653 (0.2%)	0	0	0	0	0	1	Non	0
		Fatu Hiva		633 (0.2%)	0	0	0	0	0	1	Non	0
		Autres (2)		0	0	0	0	0	0	0	Non	0
Iles Tuamotu		(76)		15346 (5.6%)	1	15346	2	7673	3	11	32	0
		Rangiroa		2709 (1.0%)	1	2709	2	1355	1	1	Oui	0
		Hao		1027 (0.4%)	0	0	0	0	1	0	Oui	0
		Arutua		808 (0.3%)	0	0	0	0	0	1	Oui	0
		Fakarava		844 (0.3%)	0	0	0	0	0	1	Oui	0
		Takaroa		674 (0.2%)	0	0	0	0	0	1	Oui	0
		Tikehau		560 (0.2%)	0	0	0	0	0	1	Oui	0
		Makemo		825 (0.3%)	0	0	0	0	1	0	Oui	0
		Manihi		650 (0.2%)	0	0	0	0	0	1	Oui	0
		Autres (68)		7249 (2.6%)	0	0	0	0	0	5	Oui (24/68)	0
Iles Gambier		(11)		1429 (0.6%)	0	0	0	0	1	0	1	0
		Akamaru		12 (0%)	0	0	0	0	0	0	Non	0
		Aukena		25 (0%)	0	0	0	0	0	0	Non	0
		Mangareva		1384 (0.5%)	0	0	0	0	1	0	Oui	0
		Taravai		8 (0%)	0	0	0	0	0	0	Non	0
		Autres (10)		106 (0%)	0	0	0	0	0	0	Non	0
Total Polynésie		118 (dont 76 habitées)		276133	45	6136	105	2629	24	25	48	5

Tableau 26: Répartition géographique des habitants et des principales structures de soins en Polynésie française (294-297)

2.5 Les manifestations cliniques

Il ne semble pas y avoir de manifestations cliniques atypiques spécifiques à la Polynésie. On note surtout un plus grand nombre de patients avec beaucoup de pathologies associées comme l'obésité, le diabète, l'hypertension, l'insuffisance rénale et les maladies cardiovasculaires.

2.6 Incidence sur la goutte

2.6.1 Les prédispositions génétiques à la goutte et à l'obésité

Les prédispositions génétiques de la population polynésienne impactent la prévalence de la goutte et de l'obésité.

2.6.2 Les excès alimentaires et la culture Polynésienne

Les habitudes alimentaires augmentent le risque d'obésité et donc indirectement le risque de goutte.

On a aussi une augmentation directe du risque de goutte via la consommation élevée d'aliments hyperuricémiants riches en purines comme la bière, les poissons et fruits de mers et de viandes rouges.

La culture polynésienne et le fatalisme du polynésien ont un effet négatif sur le respect des consignes hygiéno-diététiques et sur l'adhérence au traitement.

2.6.3 La prise en charge médicale et le remboursement par l'assurance maladie

L'avantage par rapport à la France va être un prix moins élevé des traitements de la goutte si on prend en compte l'index du coût de la vie.

Les patients en longue maladie n'ont pas de frais à régler lors du retrait de médicaments à la pharmacie, du moins pour les traitements en rapport avec leur longue maladie. Pour les consultations médicales en privé, ils ont une exonération à 95% et un reste à payer de 180fcp (1.5€).

Pour les patients ne bénéficiant pas d'une exonération à 100%, ils devront avancer la totalité des frais de leur consultations médicales et régler le ticket modérateur des 30% des frais de pharmacie pour les traitements antigoutteux. Cela peut avoir un impact négatif sur l'observance des traitements antigoutteux et la régularité de leur suivi médical.

2.6.4 Les facteurs géographiques

Selon la commune ou l'île où réside le patient, on va avoir des grandes disparités d'accès aux soins. La Polynésie comme la France fait face aux problèmes des déserts médicaux. Ce problème est complexifié par la nature insulaire du territoire qui rend les déplacements plus difficiles car plus chers, moins fréquents et plus lents. Les facteurs géographiques vont impacter négativement la prise en charge des patients vivant dans les communes et les îles les moins bien équipées en structures de soins.

Dans le cas de Tahiti, plus de 50% des médecins généralistes conventionnés de l'île sont concentrés sur les 3 communes principales qui regroupent environ 30% de la population. La commune de Hitiaa n'a pas de médecin généraliste conventionné. Les patients doivent se rendre dans les dispensaires/centres médicaux ou se déplacer dans les communes voisines pour consulter.

Pour les pharmacies, le nombre moyen d'habitants par pharmacie varie de 3000 habitants par pharmacie dans la capitale à plus de 10000 dans certaines communes de Tahiti.

Ce phénomène de disparité de l'offre de soins s'accroît dans les autres îles. En effet, si l'île principale concentre 78% des pharmacies d'officine, 73% des médecins généralistes conventionnés

pour 69% de la population, la concentration des pharmacies et des médecins diminue fortement ailleurs. On compte sur l'archipel des Tuamotu une seule pharmacie et deux médecins généralistes conventionnés pour plus de 15000 habitants répartis sur de nombreuses îles et atolls. Pour l'archipel des Gambier, il n'y a ni pharmacie ni médecin généraliste conventionné pour les 1400 habitants répartis sur les différentes îles de l'archipel.

Pour pallier à ces déserts médicaux, le pays a mis en place des structures de soins publics comme des dispensaires, des centres médicaux et des infirmeries, ainsi qu'un système de médecin itinérant pour faire des tournées dans les îles. Ces mesures restent toutefois insuffisantes.

Pour les pharmacies, comme vu précédemment, le pharmacien d'officine est autorisé à délivrer 3 mois de traitement aux patients résidant dans les îles sans pharmacie. Inévitablement, le suivi pharmaceutique et médical de ces patients sera moins bon : Le patient peut très bien avoir un médecin itinérant différent à chaque consultation tous les 3 ou 6 mois, et ne jamais voir son pharmacien : C'est le cas des patients habitant des îles sans pharmacie et sans centre médical avec juste une infirmerie. Lorsqu'aucun médecin itinérant n'est sur place, le patient fait transmettre via l'infirmerie ses besoins au centre médical de l'île la plus proche qui établit une ordonnance en se basant sur le dossier fait par les médecins précédents et la transmet à une pharmacie. Celle-ci se charge de faire envoyer les traitements au patient. Dans ces cas bien particuliers qui sont heureusement rares, le patient n'aura vu ni médecin, ni pharmacien avant la délivrance de son traitement.

Ces circonstances exceptionnelles sont malheureusement dictées par des moyens logistiques et financiers : Les déplacements inter-îles sont soit coûteux soit longs, parfois les deux, avec des délais de dessertes qui varient de plusieurs jours à plusieurs semaines selon les cas.

3. Amélioration de la prise en charge officinale de la goutte

3.1 Éducation du patient

3.1.1 Amélioration de la connaissance de la maladie

L'Éducation est une composante clé de la prise en charge du patient et de son adhérence au traitement. Un patient qui comprend le fonctionnement de sa maladie et de ses traitements, ses complications potentielles, et qui connaît les principes hygiéno-diététiques se gèrera mieux et sera plus impliqué dans son traitement qu'un patient qui pense qu'il doit juste prendre de l'allopurinol pour ne pas refaire de crise.

S'il est vrai que le médecin voit son patient en consultation pour une durée en général plus longue que lorsque le pharmacien voit le patient, le pharmacien voit en revanche plus régulièrement ce patient car celui-ci doit revenir tous les mois chercher ses traitements chroniques que son médecin lui prescrit en général pour plusieurs mois. L'éducation peut alors se faire progressivement à chaque fois que le patient vient récupérer son traitement pour le mois suivant.

Il faut adapter les informations données en fonction du degré de compréhension du patient, de son temps disponible, et essayer au maximum d'aller à l'essentiel. Dans les cas où les patients seront moins compréhensifs, il vaut mieux simplifier quitte à être un peu incorrect scientifiquement pour que le message soit compris :

Pour le fonctionnement de la maladie, on va expliquer au patient qui ne comprend pas bien que sa maladie est liée à quelque chose, en tahitien un « mea » qu'on retrouve dans certains aliments, en tahitien le « ma'a ». Si on a trop de ce « mea », cela va donner des crises, et à la longue donner des boules blanches sous la peau, détruire les reins et les articulations.

Pour le patient qui comprendra mieux on pourra élaborer plus et parler des purines et de l'uricémie, de la formation de cristaux dans les tissus et de l'élimination rénale de l'acide urique.

3.1.2 Conseils hygiéno-diététiques

3.1.2.1 Alimentation

Une fois que le patient a compris les bases du fonctionnement de la maladie, il comprendra mieux pourquoi il doit éviter tel ou tel aliment.

Les aliments à éviter :

La bière, même la bière sans alcool, les alcools forts, les sodas et jus de fruits, les viandes rouges, les abats, les fruits de mer, les poissons.

Les aliments à favoriser :

Les produits laitiers et les légumes, les fruits sans exagérer car ils contiennent du fructose.

D'une manière plus générale pour les patients en surpoids, il faut éviter les sucreries, grignotages, pâtisseries. Il faut expliquer l'importance des légumes et de l'effet satiétant des fibres alimentaires qu'ils contiennent. Le Polynésien se plaint souvent d'avoir toujours faim en raison de la consommation de produits sucrés. Il faut favoriser les sucres à faible index glycémique et remplir le bol alimentaire de légumes peu caloriques pour combattre cette sensation de faim.

Pour les fruits et légumes, malgré leur coût important en supermarché, il est possible de recourir à l'autoconsommation et la culture comme vu précédemment.

3.1.2.2 Activité physique

Il faut préconiser une activité physique à tous les patients à raison d'une demi-heure par jour. Pour les patients goutteux, il vaut mieux éviter toute activité physique entraînant des traumatismes et préférer des activités adaptées comme la marche à pied ou la natation.

3.1.3 Amélioration de la connaissance des traitements

3.1.3.1 Traitements de la crise

Il est nécessaire de faire comprendre au patient l'importance du traitement chronique afin d'utiliser le moins possible les traitements de la crise. Les anti-inflammatoires sont prisés par les patients qui ne connaissent pas les effets indésirables à long terme de ceux-ci, à savoir les atteintes digestives et rénales. Le patient doit également savoir qu'il ne suffit pas de traiter les crises car les crises à répétition entraînent des destructions articulaires. De plus l'hyperuricémie non traitée va entraîner les autres complications de la goutte.

3.1.3.2 Traitements chroniques

Pour les traitements chroniques, il faut expliquer leur fonctionnement et l'objectif d'uricémie, prévenir qu'en cas de crise pendant un traitement chronique, il faut revoir son médecin, limiter au maximum l'automédication. Il faut déterminer la cause de survenue de la crise pour adapter la stratégie thérapeutique (inobservance, hyperuricémie liée à l'instauration d'un traitement hyperuricémiant, instauration récente d'un traitement hypo-uricémiant avec ou sans prophylaxie anti-inflammatoire). La mise en place d'un tiers payant généralisé pour les consultations médicales permettrait de rendre plus accessibles les consultations et de diminuer l'automédication.

3.1.3.3 Traitement prophylactique anti-inflammatoire

Pour la prophylaxie anti-inflammatoire, il faut expliquer son utilité et informer le patient qu'une crise est possible malgré ce traitement anti-inflammatoire, auquel cas il faudra revoir son médecin pour réviser la posologie du traitement.

3.1.4 Autres moyens d'améliorer l'observance

L'éducation thérapeutique du patient va permettre d'améliorer l'observance. En parallèle, le pharmacien peut aider à améliorer l'observance des patients via différentes manières à l'aide d'outils de rappels : Cela peut être via une application de rappel sur le smartphone du patient, un planning de prises, un pilulier connecté, un système de rappel par SMS ou par courriels automatiques. La progression technologique rend ces systèmes plus faciles et moins onéreux à mettre en place.

Pour aller plus loin, il faut également penser à mobiliser l'entourage lorsque c'est possible, notamment pour le respect des consignes hygiéno-diététiques et pour les patients ayant du mal à gérer leurs traitements seuls. Il ne faut pas oublier que les repas sont en général collectifs et il est compliqué pour le patient de modifier individuellement son régime sans le soutien de ses proches. Lorsque les habitudes alimentaires sont à revoir, il ne faut pas seulement agir sur le patient mais sur son entourage.

D'une manière générale, le pharmacien doit se positionner en tant que professionnel de santé qui délivre des conseils mais qui reste à l'écoute du patient, il faut avoir une approche plus humaine, être empathique, encourager le patient et l'impliquer dans sa santé. La maîtrise des différentes langues parlées en Polynésie est alors essentielle pour dialoguer avec le patient lorsque celui-ci n'est pas possible en français.

Enfin, le pharmacien a l'avantage de pouvoir lors de chaque délivrance du traitement jauger l'observance du patient en analysant les délais entre chaque délivrance et deviner si un patient est mal observant. Il peut ainsi cibler plus facilement les patients qui ont du mal à suivre leur traitement et les encourager.

3.2 Réforme de l'activité officinale et amélioration de l'offre de soins

Afin d'améliorer la prise en charge officinale des patients, il semble nécessaire de moderniser la profession et de s'inspirer des changements apportés en France.

Les progrès technologiques permettent aujourd'hui de mettre en place des dossiers médicaux partagés, de la téléconsultation, qui permettent de favoriser la communication entre les différents professionnels de santé et d'améliorer l'accès aux soins, deux axes qui sont à développer en Polynésie.

Les consultations pharmaceutiques à distance permettraient de compléter la délivrance des traitements aux patients sur des îles sans pharmacie.

Le dossier médical partagé ainsi qu'une plateforme de communication pour les professionnels de santé permettrait une transmission d'informations plus commode et l'amélioration de la prise en charge globale du patient.

Par ailleurs, une évolution des missions du pharmacien similaire à celle connue en France avec la mise en place d'honoraires de dispensation et d'entretiens pharmaceutiques rémunérés permettrait au pharmacien d'accorder plus de temps au patient. La Polynésie est frappée de plein fouet par l'épidémie mondiale de diabète et d'obésité et l'éducation du patient au travers d'entretiens pharmaceutiques pourrait apporter une amélioration considérable des habitudes alimentaires néfastes du Polynésien.

Enfin, peut-être faudrait-il favoriser l'installation de nouvelles officines dans les communes les moins dotées afin de réduire le nombre de patients par pharmacie, certaines communes ayant plus de 7000 habitants par pharmacie (Mahina, Taiarapu ouest, Pirae, Punaauia). La réduction de patients par pharmacie permettrait ainsi de libérer du temps aux officines pour se consacrer à leurs nouvelles missions.

Dans les îles, il faudrait également favoriser l'implantation d'officines mais le coût d'acheminement

des médicaments ainsi que l'isolement insulaire freine leur développement. La solution réside peut-être dans la mise en place de locaux officinaux secondaires pour favoriser l'accès aux médicaments pour la population. Un premier local secondaire a déjà été autorisé sur Raiatea récemment et d'autres devraient suivre dans un futur proche.

Ces dernières solutions proposées pour l'amélioration de la prise en charge pharmaceutique du patient en général ont pour majeur obstacle les raisons économiques : la mise en place d'entretiens pharmaceutiques (EP) rémunérés, d'honoraires de dispensation (HD), ou même de rémunération sur objectifs de santé publiques (ROSP), entraîneraient un coût immédiat supplémentaire pour la CPS, et l'implantation de nouvelles pharmacies entraînerait une baisse du chiffre d'affaires des confrères exerçant dans le voisinage.

Le défi est alors d'arriver à trouver un équilibre pour maintenir les dépenses de santé, ne pas impacter négativement les officines déjà installées tout en améliorant la prise en charge des patients. La question est donc de savoir si la mise en place de ROSP, d'EP et d'HD permettrait aux pharmaciens déjà installés de compenser la diminution de patientèle causée par l'implantation de nouvelles officines, et si le pharmacien au travers de ces nouvelles missions serait capable de faire baisser le coût de l'inobservance suffisamment pour compenser ses nouvelles rémunérations.

4. Les dépenses de santé concernant la goutte

4.1 Dépenses de santé en Polynésie

En 2018 en France, les dépenses de santé s'élevaient à 203.5 milliards d'euros. (298) Un rapport d'observations de la chambre territoriale des comptes de 2008 estime les dépenses de santé par habitant à 2842 USD en Polynésie, soit 2420€. (299)

	France (2018)	Polynésie française (Rapport de la cour des comptes de 2008)
Dépenses de santé	203 500 000 000€	
Dépenses de santé/habitant	3042€	2842 USD

Tableau 27: Dépenses de santé en France et en Polynésie en 2018

En 2018, les dépenses de santé prises en charge par l'assurance maladie représente 52.3 milliards de FCP, soit 438 millions d'euros. Les frais de pharmacie représentent 15.7% des prestations en nature de l'AM (48.8 milliards de XPF ou 408 millions d'euros). Pour les traitements de la goutte, le montant pris en charge par la CPS en 2018 est de 152 millions de francs XPF, soit 1,27 millions d'euros.



Consommation des médicaments ANTI GOUTTEUX par année de soins tous régimes confondus

	2016	2017	2018	2019
Nombre de patients	15 011	16 224	16 798	17 630
Nombre de boîtes remboursées	121 493	131 602	137 212	142 781
Montant pris en charge	90 865 312	119 923 390	138 803 756	152 041 742

Tableau 28: Consommation des médicaments antigoutteux par année de soin en Polynésie

Les dépenses des médicaments antigoutteux représentent donc environ 2% des frais de pharmacie en 2018. C'est une part non négligeable compte tenu du faible coût des traitements antigoutteux. (290)

On remarque une forte augmentation des dépenses ces dernières années, le montant pris en charge par la CPS en 2018 a augmenté de presque 70% par rapport à 2016. Le nombre de patients pris en charge a augmenté de 17% en 3 ans, ce qui est une augmentation rapide mais qui ne correspond pas à la forte hausse des dépenses de pharmacie.

Si on regarde en détail les dépenses par spécialité, on remarque que cette forte hausse des dépenses s'explique par l'augmentation du nombre de boîtes d'Adenuric vendues : 12768 en 2016 et 28986 en 2019. Cela se traduit par une augmentation des dépenses de près de 58 millions de francs sur les 61 millions d'augmentation entre 2016 et 2019.

En 2020, le montant global des dépenses pour la goutte devrait diminuer car avec l'arrivée du générique du Fébuxostat, le prix de l'Adenuric a diminué : En 2019, une boîte d'Adénuric coûtait 32€, contre 23€ depuis avril 2020, avec la base de remboursement alignée sur le prix du générique qui est de 15€.



Consommation des médicaments ANTI GOUTTEUX par année de soins

Actualisé le 11/08/20

Nom produit	2016		2017		2018		2019	
	Nb. boîtes	Montant Remb.						
ADENURIC 80 mg Cpr pell Plq/28	10 967	41 007 995	16 981	63 309 732	20 963	77 605 165	23 795	88 950 198
COLCHIMAX Cpr pell sec Plq/2x10 (20)	26 448	14 904 139	28 138	15 858 769	27 057	15 180 124	25 771	14 805 143
ADENURIC 120 mg Cpr pell Plq/28	1 901	7 280 502	3 415	12 816 653	4 687	17 653 873	5 191	19 212 527
ALLOPURINOL BIOGARAN 300 mg Cp Plq/28	18 402	6 959 885	19 380	7 288 674	19 630	7 375 790	20 355	8 069 028
ALLOPURINOL BIOGARAN 200 mg Cpr Plq PVC/alu/28	19 882	6 484 662	21 495	7 093 535	22 351	7 385 234	23 535	8 166 662
ALLOPURINOL BIOGARAN 100 mg Cpr Plq PVC/alu/28	11 245	2 981 489	13 048	3 523 907	14 575	3 937 650	15 064	4 221 073
COLCHICINE OPOCALCIUM 1 mg Cpr sec Plq/20	6 746	2 646 742	7 574	2 967 157	8 701	3 348 543	9 924	4 036 148
ALLOPURINOL ZENTIVA 300 mg Cpr Plq/28	8 405	3 129 944	6 509	2 396 255	5 845	2 151 960	5 075	1 991 882
ALLOPURINOL ZENTIVA 200 mg Cpr Plq/28	8 547	2 773 284	6 744	2 180 391	5 894	1 918 815	5 400	1 862 154
ALLOPURINOL ZENTIVA 100 mg Cpr Plq/28	5 563	1 442 724	5 101	1 340 865	4 501	1 206 249	4 395	1 244 244
ZYLORIC 200 mg Cpr Plq/28	1 518	505 347	1 531	506 585	1 500	488 317	1 437	491 000
ZYLORIC 300 mg Cpr Plq/28	1 011	408 325	1 062	412 478	936	356 865	890	348 224
ZYLORIC 100 mg Cpr Plq/28	903	230 180	645	170 924	774	205 762	867	241 070
ALLOPURINOL MYLAN 300 mg Cpr Plq/28	1	226	5	1 048	1	223	404	159 543
ALLOPURINOL MYLAN 200 mg Cpr Plq/28	7	951	6	1 043	5	695	446	152 389
ALLOPURINOL MYLAN 100 mg Cpr Plq/28	11	1 380	6	774	13	1 348	290	80 165

Tableau 29: Consommation des médicaments antigoutteux par spécialité et par année

4.2 Coût de l'inobservance

L'inobservance va entraîner des surcoûts financiers par 3 mécanismes :

Le recours aux soins de ville : ce sont les consultations en médecine de ville, une consultation chez un médecin généraliste coûte 28,6€ à la CPS si le patient est en longue maladie, et 21€ si le patient ne l'est pas. Dans le cas de la goutte, ce seront les patients inobservants qui vont faire une crise et devoir aller chez leur médecin pour avoir un traitement de la crise. Cela entraînera en plus du coût de la consultation en médecine les frais de pharmacie (prise en charge par la CPS à 70 ou 100% du prix de la colchicine, du Colchimax ou d'un AINS, pour un montant inférieur à 10€ par boîte). Ce surcoût lié à la consultation médicale peut toutefois être compensé sur le long terme si elle permet de diminuer l'automédication par les AINS, et ainsi de retarder ou d'éviter les complications rénales du patient.

Le recours à de nouvelles solutions thérapeutiques : Dans la goutte cela se traduit par le switch de

l'allopurinol vers le fébuxostat lorsque la fonction rénale diminue. Pour rappel, dans les recommandations de la SFR, l'utilisation de fébuxostat peut être considérée pour une clairance entre 60 et 30ml/min/1.73m² et son utilisation est recommandée pour une clairance inférieure à 30 ml/min/1.73m².

Chaque switch de l'allopurinol vers le fébuxostat entraîne un surcoût mensuel d'environ 12€, ce qui entraîne à l'année un surcoût de 144€. L'insuffisance rénale est à la fois une des complications de la goutte et un facteur de risque de celle-ci. Les principales causes d'insuffisance rénale restent le diabète et l'hypertension. On peut en conclure que l'inobservance dans les diverses pathologies pouvant entraîner une IRC entraîne des surcoûts liés au traitement de l'IRC ainsi qu'un surcoût lié au développement de goutte chez ces mêmes patients. (300)

Le recours à des soins hospitaliers : cela va être l'insuffisance rénale terminale et le recours aux séances de dialyse. Sur le site de CHPF, le prix d'une séance de dialyse est de 1830€ pour ceux n'étant pas couverts par la CPS. Pour ceux couverts par la CPS, les séances sont prises en charge dans la dotation globale du fonctionnement de l'hôpital. Le coût de la séance unique n'est pas affiché, on sait qu'en 2018, les soins hospitaliers ont coûté presque 20 milliards de FCP et représentent 38% des dépenses de l'Assurance maladie. (290,301)

Une étude de 2014 estime à 9.3 milliards d'euros le coût annuel de l'inobservance en France pour les principales maladies chroniques étudiées : l'asthme, l'ostéoporose, le diabète de type 2, l'insuffisance cardiaque, l'hypercholestérolémie et l'hypertension artérielle. Cela représente presque 5% des dépenses de santé de 2018.

Il n'y a pas de données sur les coûts de l'inobservance dans la goutte. Le problème est que les patients sont très souvent polypathologiques et il est difficile d'imputer précisément à la goutte les dépenses de santé liées à son inobservance. (302,303)

CONCLUSION

La goutte est une pathologie décrite depuis plusieurs millénaires mais en pleine évolution ces dernières décennies. Les progrès scientifiques ont permis d'établir des moyens de diagnostics fiables au travers de la microscopie, de décrire les mécanismes physiopathologiques et les complications qu'elle entraîne. Sa prévalence en augmentation constante dans de nombreux pays s'explique principalement par ses facteurs de risques en augmentation qui sont l'âge, l'hypertension, l'obésité et la consommation de certains aliments riches en purines.

Le traitement de la goutte comporte trois aspects, le traitement de la crise, le traitement hypo-uricémiant et la prophylaxie anti-inflammatoire. Les objectifs du traitement sont de diminuer les symptômes de la crise et de prévenir l'apparitions des crises suivantes ainsi que de prévenir les complications de la goutte : l'apparition de tophi, les destructions articulaires et les complications rénales.

Les recommandations ont évolué ces dernières années grâce aux différentes études qui ont permis d'avoir plus de recul sur l'efficacité et la sécurité des différents traitements. Il y a néanmoins à l'heure actuelle peu de molécules disponibles pour traiter la goutte : seulement 3 molécules pour traiter l'hyperuricémie sont disponibles et recommandées en France, l'Allopurinol, le Fébuxostat et le Probenécide. De nombreuses molécules sont à l'étude et pourraient être commercialisées dans les années à venir.

En Polynésie française, la prévalence de la goutte est nettement supérieure à la prévalence métropolitaine. Cette différence s'explique par une prédisposition génétique et par la forte prépondérance des facteurs de risques que sont l'obésité et la consommation d'aliments riches en purines.

La modification des habitudes alimentaires pose un véritable défi pour les professionnels de santé locaux car celles-ci sont ancrées dans la culture polynésienne et l'alimentation représente une composante sociale impliquant plusieurs individus. L'idéal serait de changer collectivement ces habitudes, mais je reconnais que c'est une tâche ardue lorsqu'on est un professionnel de santé ne s'adressant qu'au seul patient face à nous. Le temps dont on dispose avec le patient est également insuffisant quand on se rend compte de la multitude d'informations à transmettre lorsqu'il s'agit de revoir en profondeur les bases nutritionnelles.

Le professionnel est également confronté au problème de l'observance thérapeutique parfois liée à un désintérêt, une sous-estimation des risques ou un rejet de ceux-ci par le patient qui ne souhaite pas s'en préoccuper. L'observance des traitements hypo-uricémiants par les patients est donc également un point clé à améliorer.

Le pharmacien d'officine semble indiqué pour tenter de répondre à la fois à ce problème de santé publique grandissant qu'est l'obésité en Polynésie française et à l'éducation des patients gouteux au travers d'entretiens pharmaceutiques. Ceux-ci permettraient d'améliorer le respect des règles hygiéno-diététiques et l'observance des patients, il en découlerait alors une amélioration de la pathologie goutteuse du patient sur le long terme ainsi qu'un impact favorable sur les pathologies chroniques associées.

Une évolution de la profession est nécessaire pour cela, et compte tenu du contexte socio-économique actuel, avec une population vieillissante, une montée des maladies chroniques qui en découle et des dépenses de santé toujours grandissantes, il est devenu primordial d'accorder plus de temps au patient et de l'accompagner afin de gérer au mieux son état de santé.

BIBLIOGRAPHIE

1. Nuki G, Simkin PA. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis Res Ther.* 2006;8 Suppl 1(Suppl 1):S1. doi:10.1186/ar1906.
2. Grtzalis K.C, Karamanou M, Androutsos G. Gout in the writings of eminent ancient Greek and Byzantine physicians. *Acta med-hist Adriat* 2011;9(1);83-88 UDK: 616.72-002.78(091).
3. MacKenzie, C.R. Gout and Hyperuricemia: an Historical Perspective. *Curr Treat Options in Rheum* 1, 119–130 (2015). doi.org:10.1007/s40674-015-0012-9.
4. Rufus d'Ephèse. *Traité de la goutte*. Paris : Imprimerie nationale.
5. Efferth T, Greten H.J. (2016). *Doctrine of Signatures Mystic Heritage or Outdated Relict from MiddleAged Phytotherapy? Medicinal & Aromatic Plants*. 05. doi:10.4172/2167-0412.1000e177.
6. Wikipedia. (Consulté le 16/05/2019). Goutte (maladie). [en ligne] [https://fr.wikipedia.org/wiki/Goutte_\(maladie\)](https://fr.wikipedia.org/wiki/Goutte_(maladie))
7. Mccarty, D.J. (1970), A historical note: leeuwenhoek's description of crystals from a gouty tophus. *Arthritis & Rheumatism*, 13: 414-418. doi:10.1002/art.1780130408.
8. Brossollet J. “SYDENHAM Thomas (1624-1689)”, *Encyclopaedia Universalis*. [en ligne] <https://www.universalis.fr/encyclopedie/thomas-sydenham/>
9. Bouchardat A. (Consulté le 16/05/2019). De la glycosurie ou diabète sucré : son traitement hygiénique, avec notes et document sur la nature et le traitement de la goutte, la gravelle urique: sur l'oligurie, le diabète insipide avec excès d'urée, l'hippurie, la pimélorrhée, etc. [en ligne] <https://books.google.com/books?id=u8a6NwYjvYAC&printsec=frontcover#v=onepage&q&f=false>
10. Schlienger J-L. L'histoire des tourments de la podagre (goutte). *Médecine des Maladies Métaboliques*, Volume 8, Issue 2, 2014, Pages 230-234, ISSN 1957-2557, doi:10.1016/S1957-2557(14)70747-3.
11. Rubino M. La goutte en 2014: La pathologie et ses traitements, rôle du pharmacien d'officine. Thèse de doctorat : Pharmacie d'officine : Université Toulouse 3: 2014,2090.
12. G. D. Storey, Alfred Baring Garrod (1819–1907), *Rheumatology*, Volume 40, Issue 10, October 2001, Pages 1189–1190,doi:10.1093/rheumatology/40.10.1189
13. Wikipedia. (Consulté le 16/05/2019). Probénécide. [en ligne] <https://academic.oup.com/rheumatology/article/40/10/1189/1787825>
14. Rundles RW. Metabolic effects of allopurinol and allo-xanthine. *Ann Rheum Dis.* 1966;25(6 Suppl):615-620. doi:10.1136/ard.25.Suppl_6.615.
15. FDA. (Consulté le 01/07/2019). FDA-Approved Drugs, NDA 016084. [en ligne] <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=016084>
16. Ipsen. (Consulté le 01/07/2019). Launch by Menarini and Ipsen of Adenuric® (febuxostat) in France for the treatment of chronic hyperuricemia in gout. [en ligne] https://www.ipsen.com/websites/Ipsen_Online/wp-content/uploads/2010/03/06182443/PR-Menarini-Ipsen-Launch-Adenuric-EN.pdf
17. Coproweb. (Consulté le 02/07/2019). Chapitre 6 Excrétion et devenir d'éléments non utilisés. [en ligne] <http://coproweb.free.fr/pagphy/physioan/ch6s2.htm>
18. Liu D, Yu Y, Yang D, Hu X, Dong X, Zhang N et al. (2019). What Is the Biological Function of Uric Acid? An Antioxidant for Neural Protection or a Biomarker for Cell Death. *Disease Markers*. 2019. 1-9. 10.1155/2019/4081962.
19. MemoBio. (Consulté le 02/07/2019). Métabolisme de l'acide urique. [en ligne] http://www.memobio.fr/html/bioc/bi_ur_me.html#:~:text=L'acide%20urique%20est%20issu,la%20xanthine%20en%20acide%20urique.
20. Wikipedia. (Consulté le 02/07/2019). Uric acid. [en ligne] https://en.wikipedia.org/wiki/Uric_acid
21. Martillo MA, Nazzal L, Crittenden DB. The crystallization of monosodium urate. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16(2):400. doi:10.1007/s11926-013-0400-9.
22. Wikipedia. (Consulté le 08/07/2019). Enol. [en ligne] <https://en.wikipedia.org/wiki/Enol>
23. Saderne S. L'acide urique, molécule physiologique pouvant être pathologique. Thèse de doctorat : Pharmacie : Université de Limoges : 2013.
24. Wikipedia. (Consulté le 08/07/2019). Urée. [en ligne] <https://en.wikipedia.org/wiki/Urea>
25. COFER. Item 225 : Arthropathie microcristalline. 2010-2011.
26. Pr. Meyer. (2011) Cours de DCEM 3 : Goutte Physiopathologie, diagnostic, évolution, traitement. CHU Bichat.
27. Médecine Sorbonne Université. (Consulté le 06/07/2020). Partie 1, la structure des acides nucléiques, Chapitre 1, Les molécules

- simples, 1.4 Bases puriques. [en ligne] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/BMbioch/POLY.Chp.1.4.html>
28. Wikipédia (Consulté le 06/07/2020). Purines. [en ligne] <https://en.wikipedia.org/wiki/Purine>
29. Ray M-C. (Consulté le 06/07/2020). Santé Purine. [en ligne] <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-purine-16074/>
30. Wikipedia. (Consulté le 06/07/2020). Nucléotide. [en ligne] <https://fr.wikipedia.org/wiki/Nucl%C3%A9otide>
31. Roddy E, Mallen C.D, Doherty M. Gout. *BMJ* 2013; 347:f5648 doi: 10.1136
32. Rakin H. (2014) La goutte. Service de Rhumatologie, Hopital EL Ayachi, Rabat.
33. Loomis C. L'alimentation et la goutte. Université de Sherbrooke.
34. Deybach J.C, Puy H. Métabolisme des bases puriques et pyrimidiques. Hôpitaux universitaires Paris Val de Nord Seine.
35. Université d'Angers. (Consulté le 06/07/2020). Métabolisme des bases puriques, des bases pyrimidiques et des nucléotides [en ligne] <http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/Zsuite/3BiochMetab/9BasesNucleotides/1BasesNucleotides.htm>
36. Florkin M. Rôle de la recherche biochimique fondamentale en médecine, illustré par l'exemple de la goutte [The role of fundamental biochemical research in medicine, as exemplified by gout]. *Bull World Health Organ.* 1969;41(6):961-973.
37. Wikiwand. (Consulté le 07/07/2020). Ribose 5-phosphate. [en ligne] https://www.wikiwand.com/en/Ribose_5-phosphate
38. So A. Avancées récentes dans la physiopathologie de l'hyperuricémie et de la goutte. *Rev Med Suisse* 2007, Volume 3.32128.
39. Madhero88. (Consulté le 07/07/2020). Physiology of Nephron. [en ligne] https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Physiology_of_Nephron.png?uselang=fr
40. Merriman, T.R. An update on the genetic architecture of hyperuricemia and gout. *Arthritis Res Ther* 17, 98 (2015). doi:10.1186/s13075-015-0609-2.
41. Gauthier C. Identification et mécanisme d'action de modulateurs sélectifs du transporteur ABCG2 responsable de la chimiorésistance de cellules cancéreuses. Thèse de doctorat : Médecine humaine et pathologie : Université Claude Bernard - Lyon I. 2014;45.
42. Le Guellec C, Benz I. Rôle des transporteurs dans l'élimination des médicaments et leurs effets indésirables. *La Lettre du Pharmacologue* Vol.25 n°4, octobre-novembre-décembre 2011.
43. Berthier J. Le transport d'efflux MRP4, état des connaissances et rôle dans la pharmacologie des AINS. Thèse de doctorat : Pharmacie : Université de Limoges. 2019.
44. Fabreguet I, So A. Les traitements hypo-uricémiant dans la goutte. Indications et cibles thérapeutiques. *Réalités cardiologiques.* [en ligne] http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2012/05/RR44_fabreguet.pdf
45. Pharmacomedicale.org. (Consulté le 08/07/2020) Antigoutteux, les points essentiels. [en ligne] <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antigoutteux-les-points-essentiels>
46. George C, Minter DA. (Consulté le 08/07/2020). Hyperuricemia. [en ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459218/>
47. Niamane R. Comment gérer une hyperuricémie chez le cardiaque ? Présentation du 17,18 et 19 mars 2016.
48. Scuille A, Pascart T, Bernard A, Oehler E. La maladie goutteuse. *La Revue de Médecine Interne*, Volume 41, Issue 6, 2020, Pages 396-403, ISSN 0248-8663, doi:10.1016/j.revmed.2020.02.014.
49. Chales G, Coiffier G. Mécanismes de régulation de l'uricémie pendant la crise de goutte et en dehors. *Réalités cardiologiques.*
50. Devauchelle V. (2014) Pharmacologie des médicaments de la goutte.
51. Markus F. Mise au point sur la goutte. Clinique du parc Lyon.
52. Chemocare. (Consulté le 08/07/2020). Hyperuricemia (High Uric Acid) [en ligne] <http://chemocare.com/chemotherapy/side-effects/hyperuricemia-high-uric-acid.aspx#:~:text=Most%20of%20it%20is%20excreted,uric%20acid%20levels%20are%20purines.>
53. Scuille A. Évaluation de la prise en charge de la goutte par les médecins généralistes de Tahiti, Moorea, Rangiroa et Hiva Oa. Étude observationnelle des pratiques. Comment mieux agir sur la maladie? Thèse de doctorat : Médecine humaine et pathologie. 2018.
54. Kayser F. Étude descriptive de la prise en charge de la goutte en pratique de médecine générale dans le bassin annécien. Thèse de doctorat : Médecine humaine et pathologie. 2015;dumas-01167332.
55. Leclerc V. (2016) Comprendre la goutte.
56. Hervé E. Le colchique et la goutte. Thèse de doctorat : Pharmacie : Université de Nantes. 2016.
57. Orphanet. (Consulté le 09/07/2020). Hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase partial deficiency. [en ligne] [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=206428#:~:text=Hypoxanthine%2Dguanine%20phosphoribosyltransferase%20deficiency&text=Hypoxanthine%2Dguanine%20phosphoribosyltransferase%20\(HPRT\),degree%20of%20the%20enzyme%20deficiency.](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=206428#:~:text=Hypoxanthine%2Dguanine%20phosphoribosyltransferase%20deficiency&text=Hypoxanthine%2Dguanine%20phosphoribosyltransferase%20(HPRT),degree%20of%20the%20enzyme%20deficiency.)

58. Caliceti C, Calabria D, Roda A, Cicero A.F.G. Fructose Intake, Serum Uric Acid, and Cardiometabolic Disorders: A Critical Review. *Nutrients*. 2017;9(4):395. Published 2017 Apr 18. doi:10.3390/nu9040395.
59. Wikipedia. (Consulté le 10/07/2020). Glycogénose type 1. [en ligne] https://fr.wikipedia.org/wiki/Glycog%C3%A9nose_type_1
60. Wikipedia. (Consulté le 11/07/2020). Fructose-1-Phosphate. [en ligne] <https://fr.wikipedia.org/wiki/Fructose-1-phosphate>
61. Dehghan A, Köttgen A, Yang Q, Hwang S-J, Kao Wh.L, 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(9654):1953-1961. doi:10.1016/S0140-6736(08)61343-4.
62. Graessler J, Graessler A, Unger S, Kopprasch S, Tausche A-K, Kuhlisch E et al. Association of the human urate transporter 1 with reduced renal uric acid excretion and hyperuricemia in a German Caucasian population. *Arthritis Rheum*. 2006;54(1):292-300. doi:10.1002/art.21499.
63. Hoppé E. La goutte en 2009. CHU Angers, 13/11/2008.
64. INRS. (Consulté le 12/07/2020). Tableau des maladies professionnelles. [en ligne] <http://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau?refINRS=RG%201§ion=description-clinique>
65. Golshayan D, Mathieu C, Burnier M. Maladies rénales et grossesse. *Rev Med Suisse* 2007, Volume 3. 32119.
66. A. Hummel. Néphropathie hyperuricémique familiale juvénile, Volume , Issue , /2008, Pages , ISSN 1762-0945, doi:10.1016/S1762-0945(08)48350-X
67. Wikipedia. (Consulté le 12/07/2020). Uromodulin. [en ligne] <https://en.wikipedia.org/wiki/Uromodulin>
68. CUEN. Polykystose rénale, Chapitre 17, Item 263. 9782340-025998_Nephrologie.indb14/09/2018.
69. Cuchard P, Cuchard R, Gauthier T, Rotman S, Burnier M. Amyloïdose rénale. *Rev Med Suisse* 2012, Volume 8.446-45.
70. Tsimaratos M, Burtey S. Syndrome d'Alport. Fiche pathologie Orkid.
71. France Rein. (Consulté le 17/07/2020). Les maladies rénales. [en ligne] <https://www.francerein.org/articles/les-differentes-maladies-renaales>
72. Bruderer S, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Use of diuretics and risk of incident gout: a population-based case-control study [published correction appears in *Arthritis Rheumatol*. 2014 Feb;66(2):427]. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(1):185-196. doi:10.1002/art.38203
73. Deléaval P, Burnier M. L'hyperuricémie dans l'hypertension artérielle : quelle implication ? *Rev Med Suisse* 2005; volume 1.30649.
74. Yu T.F, Gutman A.B. Study of the paradoxical effects of salicylate in low, intermediate and high dosage on the renal mechanisms for excretion of urate in man. *J Clin Invest*. 1959;38(8):1298-1315. doi:10.1172/JCI103905.
75. Ueno S, Hamada T, Taniguchi S, Ohtani N, Miyazaki S, Mizuta E et al. Effect of Antihypertensive Drugs on Uric Acid Metabolism in Patients with Hypertension: Cross-Sectional Cohort Study. *Drug Res (Stuttg)*. 2016;66(12):628-632. doi:10.1055/s-0042-113183.
76. Pham AQ, Doan A, Andersen M. Pyrazinamide-induced hyperuricemia. *P T*. 2014;39(10):695-715.
77. Irheuma. (Consulté le 17/07/2020). Hyperuricemia. [en ligne] <http://www.irheuma.com/index.php?p=rheumatology-a-z/a-1-3-1-1-1-1/hyperuricemia>
78. AFMT. (Consulté le 17/07/2020). Medix. [en ligne] <https://www.asso-malades-thyroide.fr/wordpress/index.php/2018/06/04/6608/>
79. Hui J.Y, Choi J.W, Mount D.B, Zhu Y, Zhang Y, Choi H.K. The independent association between parathyroid hormone levels and hyperuricemia: a national population study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(2):R56. Published 2012 Mar 10. doi:10.1186/ar3769.
80. Glanowski C. Sarcoïdose osseuse : étude rétrospective de 27 cas. Thèse de doctorat : Médecine humaine et pathologie : Université Paris Descartes. 2016, 262.
81. Lam N.N, Garg A.X, Segev D.L, Schnitzler M.A, Xiao H, Axelrod D et al. Gout after living kidney donation: correlations with demographic traits and renal complications. *Am J Nephrol*. 2015;41(3):231-240. doi:10.1159/000381291 (81)
82. Pixabay. (Consulté le 18/07/2020). Pieds goutte la douleur pied. [en ligne] <https://pixabay.com/photos/feet-gout-pain-foot-human-anomaly-174216/>
83. Doherty M. New insights into the epidemiology of gout, *Rheumatology*, Volume 48, Issue suppl_2, 1 May 2009, Pages ii2–ii8, doi:10.1093/rheumatology/kep086.
84. Gérard C, Rkain H. Dossier spécial : Physiopathologie de la goutte. *Rev Mar Rhum* 2019; 48: 7-15 doi: 10.24398/A.337.2019.
85. Ea H.K. Physiopathologie de la crise de goutte., *La lettre du Rhumatologue*, N°384, septembre 2012.
86. So, A., Martinon, F. Inflammation in gout: mechanisms and therapeutic targets. *Nat Rev Rheumatol* 13, 639–647 (2017). doi:10.1038/nrrheum.2017.155

87. Barrientos L. Modulation fonctionnelle des cellules dendritiques par les " Neutrophil Extracellular Traps ". Thèse de doctorat : Pharmacie : Immunologie : Université Paris Sud. 2013, 1253.
88. Rakotovo H. Goutte : Il n'y a pas que l'hyperuricémie.
89. Peláez-Ballestas I, Hernández Cuevas C, Burgos-Vargas R, Roque L.H, Teran L, Espinoza J et al. Diagnosis of chronic gout: evaluating the american college of rheumatology proposal, European league against rheumatism recommendations, and clinical judgment. *J Rheumatol.* 2010;37(8):1743-1748. doi:10.3899/jrheum.091385
90. Lioté F, Nguyen C. (2010) Goutte : critères de diagnostic, de classification et de qualité de vie. *Revue Du Rhumatisme Monographies.* 77. 144-147. doi:10.1016/j.monrhu.2010.02.005.
91. Weaver Rachel. (Consulté le 19/07/2020). Diagnosis of gout. [en ligne] <https://slideplayer.com/slide/6064192/>
92. Kienhorst LB, Janssens HJ, Fransen J, Janssen M. The validation of a diagnostic rule for gout without joint fluid analysis: a prospective study. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(4):609-614. doi:10.1093/rheumatology/keu378.
93. Kienhorst L, Janssens H, Fransen J, Janssen M. Comment on: The validation of a diagnostic rule for gout without joint fluid analysis: a prospective study: reply, *Rheumatology*, Volume 54, Issue 7, July 2015, Pages 1329–1330, doi:10.1093/rheumatology/kev017.
94. *Revue médicale suisse.* (Consulté le 20/07/2020). Score diagnostique pour la goutte sans analyse du liquide articulaire. [en ligne] <https://www.revmed.ch/Scores/SCORES-DIAGNOSTIQUES/RHUMATOLOGIE/Score-diagnostique-pour-la-goutte-sans-analyse-du-liquide-articulaire>
95. Mohamed Aly K. (Consulté le 20/07/2020). New updates in the management of gout. [en ligne] <https://www.middleeastmedicalportal.com/new-updates-in-the-management-of-gout/>
96. *Revue médicale suisse.* (Consulté le 20/07/2020). Score diagnostique pour la goutte ACR et EULAR. [en ligne] <https://www.revmed.ch/Scores/SCORES-DIAGNOSTIQUES/RHUMATOLOGIE/Score-diagnostique-pour-la-goutte-ACR-et-EULAR>
97. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher H.R, Berendsen D et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative [published correction appears in *Ann Rheum Dis.* 2016 Feb;75(2):473]. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(10):1789-1798. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208237.
98. Erwin S, Manahan T. (Consulté le 21/07/2020) What's new? Approach to rheumatic diseases, Criteria, biomarkers, ETC. [en ligne] <https://www.slideshare.net/sidnister/updates-to-the-approach-to-rheumatic-disease>
99. Underwood M. Diagnosis and management of gout. *BMJ.* 2006;332(7553):1315-1319. doi:10.1136/bmj.332.7553.1315
100. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castaneda J et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020; 79:31-38.
101. Médecine Sorbonne Université. (Consulté le 25/07/2020). Valeurs usuelles des examens pratiqués par le laboratoire de biochimie. [en ligne] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/usualval.html>
102. Aouial M, El Boucht I. Microcristaux au niveau du liquide synovial. *Rev Mar Rhum* 2015; 32: 20-5.
103. Benbouazza K. Aspect échographiques de la goutte. *Rev Mar Rhum* 2013;23:19-23.
104. Desai MA, Peterson JJ, Garner HW, Kransdorf MJ. Clinical utility of dual-energy CT for evaluation of tophaceous gout. *Radiographics.* 2011;31(5):1365-1377. doi:10.1148/rg.315115510.
105. Figure arthrite septique. (Consulté le 25/07/2020). Arthrite septique. [en ligne] <https://advancedmusculoskeletalphysiotherapy.wordpress.com/2017/05/01/a-case-study-on-septic-arthritis-effects-of-missed-diagnosis/#jp-carousel-314>
106. Medinger Sadowski C, Gabay C. Les arthrites septiques. *Rev Med Suisse* 2006; vol 2.31152.
107. Bas S. Contribution de l'analyse du liquide synovial au diagnostic des affections articulaires. HU de Genève.
108. Roddy E, Doherty M. Gout. *Epidemiology of gout.* *Arthritis Res Ther* 12, 223 (2010). <https://doi.org/10.1186/ar3199>.
109. Richette P, Bardin T. Dossier : épidémiologie de la goutte, *La lettre du Rhumatologue*, N384, Septembre 2012.
110. Bhole V, de Vera M, Rahman MM, Krishnan E, Choi H. Epidemiology of gout in women: Fifty-two-year followup of a prospective cohort. *Arthritis Rheum.* 2010;62(4):1069-1076. doi:10.1002/art.27338
111. *Ama.lu.* (Consulté le 05/08/2020). 0.5 gramme par litre de sang, c'est 2 verres ! [en ligne] http://www.ama.lu/alcool_2verres.php#:~:text=Quelle%20que%20soit%20la%20boisson,0%2C25%20g%20en%20moyenne.
112. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet.* 2004;363(9417):1277-1281. doi:10.1016/S0140-6736(04)16000-5.
113. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med.* 2004;350(11):1093-1103. doi:10.1056/NEJMoa035700.
114. Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ.*

2008;336(7639):309-312. doi:10.1136/bmj.39449.819271.BE.

115. Choi JW, Ford ES, Gao X, Choi HK. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2008;59(1):109-116. doi:10.1002/art.23245.

116. Choi HK, Willett W, Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in men: a prospective study. *Arthritis Rheum.* 2007;56(6):2049-2055. doi:10.1002/art.22712.

117. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study. *Arch Intern Med.* 2005;165(7):742-748. doi:10.1001/archinte.165.7.742.

118. Zhang Y, Neogi T, Chen C, Chaisson C, Hunter DJ, Choi H. Low-dose aspirin use and recurrent gout attacks. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(2):385-390. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202589.

119. Lioté F, Lancrenon S, Lanz S, Guggenbuhl P, Lambert C, Saraux A et al. GOSPEL: prospective survey of gout in France. Part I: design and patient characteristics (n = 1003). *Joint Bone Spine.* 2012;79(5):464-470. doi:10.1016/j.jbspin.2011.12.006

120. Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2007;57(1):109-115. doi:10.1002/art.22466.

121. Ralandison S. (2015) Goutte : Les idées reçues sont souvent fausses. Salon de la Médecine, Toamasina.

122. Klemp P, Stansfield SA, Castle B, Robertson MC. Gout is on the increase in New Zealand. *Ann Rheum Dis.* 1997;56(1):22-26. doi:10.1136/ard.56.1.22.

123. Pascart T, Oehler E, Biver E, Perrissin L, Flipo R.M. Prise en charge actuelle de la Goutte en Polynésie française: Etude comparative avec l'étude CACTUS, Poster SFR 2012.

124. Caisse de Prévoyance Sociale. Consommation des médicaments anti goutteux par année de soins.

125. Vidal. (Consulté le 01/08/2020). Goutte prise en charge, [en ligne]. https://www.vidal.fr/recommandations/1804/goutte/prise_en_charge/

126. Khanna D, Fitzgerald J, Khanna P, Bae S, Singh M, Neogi T et al. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 1: Systematic Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricemia. *Arthritis Care & Research* Vol. 64, No. 10, October 2012, pp 1431–1446 doi:10.1002/acr.21772.

127. Richette P, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017;76:29–42. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209707.

128. Pascart T, Latourte A, Flipo R-M, Chalès G, Coblentz-Baumann L, Cohen-Solal A et al. 2020 Recommendations from the French Society of Rheumatology for the management of gout: Management of acute flares. *Joint Bone Spine* 2020, doi:10.1016/j.jbspin.2020.05.001.

129. Pascart T, Latourte A, Flipo R.-M, Chalès G, Coblentz-Baumann L, Cohen-Solal A, et al. 2020 recommendations from the French Society of Rheumatology for the management of gout: Urate-lowering therapy. *Joint Bone Spine* 2020, doi:10.1016/j.jbspin.2020.05.002.

130. Fitzgerald J, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles A et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care & Research* Vol. 72, No. 6, June 2020, pp 744–760 doi: 10.1002/acr.24180.

131. Wei L, Mackenzie IS, Chen Y, Struthers AD, MacDonald TM. Impact of allopurinol use on urate concentration and cardiovascular outcome. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71(4):600-607. doi:10.1111/j.1365-2125.2010.03887.x.

132. Becker MA, Fitz-Patrick D, Choi HK, Dalbeth N, Storgard C, Cravets M et al. An open-label, 6-month study of allopurinol safety in gout: The LASSO study. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(2):174-183. doi:10.1016/j.semarthrit.2015.05.005.

133. Dalbeth N, Kumar S, Stamp L, Gow P. Dose adjustment of allopurinol according to creatinine clearance does not provide adequate control of hyperuricemia in patients with gout. *J Rheumatol.* 2006;33(8):1646-1650.

134. Pérez Ruiz F, Richette P, Stack AG, Karra Gurunath R, Garcia de Yébenes MJ, Carmona L. Failure to reach uric acid target of <0.36 mmol/L in hyperuricaemia of gout is associated with elevated total and cardiovascular mortality. *RMD Open* 2019;5:e001015. doi:10.1136/rmdopen-2019-001015.

135. Stamp L. K, Wright D. F. B, Dalbeth N. Restricting maintenance allopurinol dose according to kidney function in patients with gout is inappropriate! *Br J Clin Pharmacol* 2019 Jun; 85: 1378– 1379. doi:10.1111/bcp.13798.

136. Stamp L.K, O'Donnell J.L, Zhang M, James J, Frampton C, Barclay M.L et al. Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. *Arthritis Rheum.* 2011;63(2):412-421. doi:10.1002/art.30119.

137. Jeyaruban A, Larkins S, Soden M. Management of gout in general practice--a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2015;34(1):9-16. doi:10.1007/s10067-014-2783-z.

138. Roddy E, Zhang W, Doherty M. Concordance of the management of chronic gout in a UK primary-care population with the EULAR gout recommendations. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(10):1311-1315. doi:10.1136/ard.2007.070755.

139. Base de données publique des médicaments. (Consulté le 01/08/2020). Kétoprofène Mylan LP 100mg, comprimé sécable à

- libération prolongée – Résumé des caractéristiques du produit. [en ligne] <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60870244&typedoc=R#RepInteractionsMed>
140. Base de données publique des médicaments. (Consulté le 01/08/2020). Diclofénac mylan 50mg, comprimé gastro-résistant – Résumé des caractéristiques du produit. [en ligne] <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60870244&typedoc=R>
141. Leung Y.Y, Li Yao Hui L, Kraus V.B. Colchicine-7-update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(3):341-350. doi:10.1016/j.semarthrit.2015.06.013.
142. Base de données publique des médicaments. (Consulté le 01/08/2020). Colchicine opocalcium 1mg, comprimé sécable – Résumé des caractéristiques du produit. [en ligne] <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68066715&typedoc=R>
143. Base de données publique des médicaments. (Consulté le 01/08/2020). Colchimax, comprimé pelliculé sécable – Résumé des caractéristiques du produit. [en ligne] <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61331730&typedoc=R>
144. Médecine Sorbonne Université. (Consulté le 01/08/2020). Chapitre 14 – Corticostéroïdes. [en ligne] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/corticoïdes.html>
145. Base de données publique des médicaments. (Consulté le 01/08/2020). Solupred 20mg, comprimé orodispersible – Résumé des caractéristiques du produit. [en ligne] <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63226984&typedoc=R>
146. Base de données publique des médicaments. (Consulté le 02/08/2020). Ilaris 150mg/ml, solution injectable. [en ligne] <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69541570#>
147. Base de données publique des médicaments. (Consulté le 02/08/2020). Kineret 100mg/0.67 ml, solution injectable en seringue préremplie. [en ligne] <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60663231>
148. Base de données publique des médicaments. (Consulté le 02/08/2020). Allopurinol arrow 100mg, comprimé – Résumé des caractéristiques du produit. [en ligne] <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68320252&typedoc=R>
149. ANSM. (Consulté le 02/08/2020). Fébuxostat : risque accru, chez les patients traités par fébuxostat et présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire majeure, de mortalité cardiovasculaire et de mortalité toutes causes confondues (étude CARES) – Lettre aux professionnels de santé 12/07/2019. [en ligne] <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Febuxostat-risque-accru-chez-les-patients-traites-par-febuxostat-et-presentant-des-antecedents-de-maladie-cardiovasculaire-majeure-de-mortalite-cardiovasculaire-et-de-mortalite-toutes-causes-confondues-etude-CARES-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
150. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald P.A, Eustace D, Palo W.A et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med.* 2005;353(23):2450-2461. doi:10.1056/NEJMoa050373
151. Base de données publique des médicaments. (Consulté le 02/08/2020). Adenuric 80mg, comprimé pelliculé – Résumé des caractéristiques du produit. [en ligne] <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61871331#>
152. Base de données publique des médicaments. (Consulté le 02/08/2020). Benemide 500mg, comprimé sécable – Résumé des caractéristiques du produit. [en ligne] <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69639623&typedoc=R>
153. ANSM. (Consulté le 02/08/2020). Benemide 500mg, comprimé sécable – Arrêt de Commercialisation 20/12/2016. [en ligne] <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments/BENEMIDE-500-mg-comprime-secable-Arret-de-Commercialisation>
154. Ling X, Bochu W. A review of phytotherapy of gout: Perspective of new pharmacological treatments. *Die Pharmazie* (2014). 69. 243-56. Doi:10.1691/ph.2014.3642.
155. Zhou L, Liu L, Liu X, Chen P, Zhang Y, Wu Y et al. (2014) Systematic Review and Meta-Analysis of the Clinical Efficacy and Adverse Effects of Chinese Herbal Decoction for the Treatment of Gout. *PLOS ONE* 9(1): e85008. Doi:10.1371/journal.pone.0085008.
156. U.S. National Library of Medicine. (Consulté le 03/08/2020). Efficacy and Safety of Simiaowan in Prevention of Acute Flares in Chronic Gout Patients Initiating Febuxostat Therapy. [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04069325?cond=gout&draw=3&rank=12>
157. Zhang Y, Neogi T, Chen C, Chaisson C, Hunter DJ, Choi HK. Cherry consumption and decreased risk of recurrent gout attacks. *Arthritis Rheum.* 2012;64(12):4004-4011. doi:10.1002/art.34677
158. U.S. National Library of Medicine. (Consulté le 03/08/2020). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Anthocyanins. [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03650140?cond=gout&draw=9&rank=76>
159. Mustafa Kiyani M, Sohail M.F, Shahnaz G, Rehman H, Akhtar M.F, Nawaz I et al. Evaluation of Turmeric Nanoparticles as Anti-Gout Agent: Modernization of a Traditional Drug. *Medicina* 2019,55, 10. doi: 10.3390/medicina55010010.

160. Pandit R.S, Gaikwad S.C, Agarkar G.A, Gade A.K, Rai M. Curcumin nanoparticles: physico-chemical fabrication and its in vitro efficacy against human pathogens. *3 Biotech* 5, 991–997 (2015). Doi:10.1007/s13205-015-0302-9.
161. García-Arroyo FE, Gonzaga G, Muñoz-Jiménez I, Blas-Marron M.G, Silverio O, Tapia E et al. Probiotic supplements prevented oxonic acid-induced hyperuricemia and renal damage. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202901. Published 2018 Aug 24. doi:10.1371/journal.pone.0202901
162. Wang H, Mei L, Deng Y, Liu Y, Wei X, Liu M et al. *Lactobacillus brevis* DM9218 ameliorates fructose-induced hyperuricemia through inosine degradation and manipulation of intestinal dysbiosis. *Nutrition*. 2019;62:63-73. Doi:10.1016/j.nut.2018.11.018
163. Vieira AT, Galvão I, Amaral FA, Teixeira MM, Nicoli JR, Martins FS. Oral treatment with *Bifidobacterium longum* 51A reduced inflammation in a murine experimental model of gout. *Benef Microbes*. 2015;6(6):799-806. doi:10.3920/BM2015.0015.
164. Yamanaka H, Taniguchi A, Tsuboi H, Kano H, Asami Y. Hypouricaemic effects of yoghurt containing *Lactobacillus gasseri* PA-3 in patients with hyperuricaemia and/or gout: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Mod Rheumatol*. 2019;29(1):146-150. doi:10.1080/14397595.2018.1442183.
165. Andrés M, Sivera F, Falzon L, Buchbinder R, Carmona L. Dietary supplements for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(10):CD010156. Published 2014 Oct 7. doi:10.1002/14651858.CD010156.pub2.
166. U.S. National Library of Medicine. (Consulté le 03/08/2020). A pilot study to Explore the Role of Gut Flora in Gout. [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04224662?cond=gout&draw=3&rank=13>
167. U.S. National Library of Medicine. (Consulté le 03/08/2020). Probiotics for Gout / Hyperuricemia: Randomized, Double-blind, Intervention, Parallel Controlled, Multicenter. [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04199325?cond=gout&draw=9&rank=73>
168. Young Becky, Medically reviewed by Morrison W. (Consulté le 03/08/2020). Gout : How Long Does It Last and What Can You Do to Improve Your Symptoms. [en ligne] <https://www.healthline.com/health/how-long-does-gout-last>
169. Engel B, Just J, Bleckwenn M, Weckbecker K. Treatment Options for Gout. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(13):215-222. doi:10.3238/arztebl.2017.0215.
170. Raaki Cara. *Homoeopathic Treatment in Acute Gout*. Johannesburg, 2003.
171. FDA. (Consulté le 03/08/2020). Homeopathic Products. [en ligne] <https://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/homeopathic-products>
172. HAS. (Consulté le 03/08/2020). Evaluation des médicaments homéopathiques. [en ligne] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3116594/fr/evaluation-des-medicaments-homeopathiques
173. Hosoya T, Ishikawa T, Ogawa Y, Sakamoto R, Ohashi T. Multicenter, Open-Label Study of Long-Term Topiroxostat (FYX-051) Administration in Japanese Hyperuricemic Patients with or Without Gout. *Clin Drug Investig*. 2018;38(12):1135-1143. doi:10.1007/s40261-018-0699-0.
174. Sattui SE, Gaffo AL. Treatment of hyperuricemia in gout: current therapeutic options, latest developments and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2016;8(4):145-159. doi:10.1177/1759720X16646703.
175. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. (Consulté le 04/08/2020). Report on investigation Results, June 20,2019. [en ligne] <https://www.pmda.go.jp/files/000230432.pdf>
176. Yoon S, Shin D, Lee H, Jang IJ, Yu KS. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of LC350189, a novel xanthine oxidase inhibitor, in healthy subjects. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:5033-5049. Published 2015 Aug 31. doi:10.2147/DDDT.S86884.
177. U.S. National Library of Medicine. (Consulté le 02/08/2020). A Study to assess Efficacy and Safety of LC350189 Different Doses in Gout Patients With Hyperuricemia. [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03934099>
178. Adis Insight. (Consulté le 02/08/2020). KUX 1151. [en ligne] <https://adisinsight.springer.com/drugs/800038219>
179. U.S. National Library of Medicine. (Consulté le 02/08/2020). Phase II Exploratory Clinical Study of KUX-1151. [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02190786?term=KUX+1151&draw=2&rank=1>
180. Acquist Therapeutics. (Consulté le 02/08/2020). Pipeline, Bifunctional-mechanism. [en ligne] <https://www.acquistrx.com/bifunctional-mechanism>
181. Warrel RP Jr, Klukovits A, Barnes K, Satyanarayana C, Cheeseman C, Piwinski JJ. Novel bifunctional inhibitors of xanthine oxidase and URAT1 induce profound hypouricemia in human subject. *EULAR 2014 Poster*.
182. Adis insight. (Consulté le 02/08/2020). Bucillamine – Revive Therapeutics. [en ligne] <https://adisinsight.springer.com/drugs/800040041>
183. U.S. National Library of Medicine. (Consulté le 02/08/2020). Bucillamine for the Treatment of Acute Gout Flare in Subjects With Moderate to Severe Gout. [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02330796?cond=gout&draw=5&rank=39>
184. U.S. National Library of Medicine. (Consulté le 02/08/2020). Study of Pegloticase (Krystexxa®) Plus Methotrexate in patients with Uncontrolled Gout (Mirror OL). [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03635957>
185. European Medicines agency. (Consulté le 02/08/2020). Krystexxa. [en ligne]

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/krystexxa>

186. European Medicines agency. (Consulté le 02/08/2020). Annex I Summary of product characteristics Krystexxa 8mg. [en ligne] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/krystexxa-epar-product-information_en.pdf

187. Drugs.com. (Consulté le 02/08/2020). Krystexxa Prices, Coupons and Patient Assistance Programs. [en ligne] <https://www.drugs.com/price-guide/krystexxa>

188. Bruno Vogt. Urate oxidase (rasburicase) for treatment of severe tophaceous gout. *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 20, Issue 2, February 2005, Pages 431–433, doi:10.1093/ndt/gfh629.

189. Richette P, Brière C, Hoenen-Clavert V, Loeuille D, Bardin T. Rasburicase for tophaceous gout not treatable with allopurinol: an exploratory study. *J Rheumatol*. 2007;34(10):2093-2098.

190. Ribeiro A, Bogas M, Costa J, Costa L, Araújo D. Rasburicase no tratamento de gota tofácea [Rasburicase for tophaceous gout treatment]. *Acta Reumatol Port*. 2009;34(3):551-554.

191. Richette P, Bardin T. Successful treatment with rasburicase of a tophaceous gout in a patient allergic to allopurinol. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2(6):338-343. doi:10.1038/ncprheum0214

192. Wipfler-Freibmuth E, Dejaco C, Duftner C, Gaugg M, Kriessmayr-Lungkofler M, Schirmer M. Urate oxidase (rasburicase) for treatment of severe acute gout: a case report. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(4):658-660.

193. De Angelis S, Noce A, Di Renzo L, Cianci R, Naticchia A, Giarrizzo G.F et al. Is rasburicase an effective alternative to allopurinol for management of hyperuricemia in renal failure patients? A double blind-randomized study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2007; 11: 179-184.

194. HILL C.L, LU T.Y, CERVELLI M, MATHEW, T. (2008), Failure of rasburicase therapy in recurrent acute gout with tophi. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 11: 315-317. doi:10.1111/j.1756-185X.2008.00380.x

195. Pan Mersey Area Prescribing Committee. Rasburicase powder and solvent for concentrate for solution for infusion (Fasturtec) for severe, refractory, tophaceous gout.

196. Yahoo!finance. (Consulté le 02/08/2020). Selecta Biosciences to Host Conference Call and Webcast to Discuss Second Quarter Financial Results and Recent Operational Highlights, July 30,2020. [en ligne] <https://finance.yahoo.com/news/selecta-biosciences-host-conference-call-120000210.html>

197. Selecta Biosciences. (Consulté le 02/08/2020). ImmTOR™ + Pegadricase : Leader in Effective Chronic Refractory Gout Treatment. [en ligne] <https://selectabio.com/immTOR/gouttherapy/>

198. Pérez-Ruiz F, Jansen T, Tausche AK, Juárez-Campo M, Gurunath RK, Richette P. Efficacy and safety of lesinurad for the treatment of hyperuricemia in gout. *Drugs Context*. 2019;8:212581. Published 2019 May 29. doi:10.7573/dic.212581.

199. Drugs.com. (Consulté le 02/08/2020). Zurampic Prices, Coupons and Patient Assistance Programs. [en ligne] <https://www.drugs.com/price-guide/zurampic>

200. European Medicine Agency. (Consulté le 02/08/2020). Annexe I, Résumé des caractéristiques du produit, Zurampic 200mg, comprimés pelliculés. [en ligne] https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160218134007/anx_134007_fr.pdf

201. Shen Z, Gillen M, Miner JN, Bucci G, Wilson DM, Hall JW. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of verinurad, a selective uric acid reabsorption inhibitor, in healthy adult male subjects. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2077-2086. Published 2017 Jul 7. doi:10.2147/DDDT.S140658.

202. U.S. National Library of Medicine. (Consulté le 02/08/2020). A study of Verinurad and Allopurinol in Patients With Chronic Kidney Disease and Hyperuricaemia (SAPPHIRE). [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03990363>

203. Steinberg A.S, Vince B.D, Choi Y-J, Martin R.L, McWherter C.A, Boudes P.F. The Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, and Safety of Arhalofenate in Combination with Febuxostat When Treating Hyperuricemia Associated with Gout. *The Journal of Rheumatology* Mar 2017,44 (3) 374-379; doi:10.3899/jrheum.161062.

204. Austin Angelo. (Consulté le 02/08/2020). B.Riley FBR Sticks to Their Buy Rating for CymaBay Therapeutics (CBAY). [en ligne] <https://www.smarteranalyst.com/new-blurbs/b-riley-fbr-sticks-to-their-buy-rating-for-cymabay-therapeutics-cbay/>

205. Adis Insight. (Consulté le 02/08/2020). Arhalofenate – CymaBay Therapeutics. [en ligne] <https://adisinsight.springer.com/drugs/800014311>

206. ANSM. (Consulté le 02/08/2020). Arrêt de commercialisation de la spécialité pharmaceutique Desuric® (benzbromarone). [en ligne] <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Arrêt-de-commercialisation-de-la-specialite-pharmaceutique-DESURIC-R-benzbromarone>

207. Azevedo V.F, Kos I.A, Vargas-Santos A.B, Castelar-Pinheiro G.D, Dos Santos Paiva E. Benzbromarone in the treatment of gout. *Adv Rheumatol* 59, 37 (2019). doi:10.1186/s42358-019-0080-x.

208. ANSM. ATU Nominative information thérapeutique, Desuric (benzbromarone) 100mg, comprimé. Note info du 08/2004.

209. U.S. National Library of Medicine. (Consulté le 01/08/2020). Study of Tranilast Alone or in combination with Febuxostat in

- Patients With Hyperuricemia. [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00995618?term=tranilast&draw=4&rank=7>
210. Mandal AK, Mercado A, Foster A, Zandi-Nejad K, Mount DB. Uricosuric targets of tranilast. *Pharmacol Res Perspect*. 2017;5(2):e00291. Published 2017 Feb 6. doi:10.1002/prp2.291.
211. Huang Y, Jiang H, Chen Y, Wang X, Yang Y, Tao J et al. Tranilast directly targets NLRP 3 to treat inflammasome-driven diseases. *EMBO Mol Med* (2018) 10: e8689 doi:10.15252/emmm.201708689.
212. Ahn S.O, Ohtomo S, Kiyokawa J, Nakagawa T, Yamane M, June Lee K et al. Stronger Uricosuric Effects of the Novel Selective URAT1 Inhibitor UR-1102 Lowered Plasma Urate in Tufted Capuchin Monkeys to a Greater Extent than Benzbromarone. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;357(1):157-166. doi:10.1124/jpet.115.231647
213. Adis Insight. (Consulté le 01/08/2020). URC 102. [en ligne] <https://adisinsight.springer.com/drugs/800036322>
214. Adis Insight. (Consulté le 01/08/2020). AR 882. [en ligne] <https://adisinsight.springer.com/drugs/800053732>
215. Shen Z, Polvent E, Hingorani V, Yan S, Yan R, Yeh L. AR882, a Potent and Selective Uric Acid Lowering Agent Acting Through Inhibition of Uric Acid Reuptake, Shows Excellent Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in a Phase 1 Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71 (suppl 10).
216. U.S. National Library of Medicine. (Consulté le 02/08/2020). Phase 2a Study of AR882 Alone and in Combination With Febuxostat or Allopurinol in Gout Patients. [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04155918?cond=gout&draw=2&rank=4>
217. U.S. National Library of Medicine. (Consulté le 04/08/2020). Placebo Controlled, Dose Escalation Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics & Efficacy of SAP-001 in Gout Patients. [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03857165?cond=gout&draw=8&rank=70>
218. Adis Insight. (Consulté le 04/08/2020). SAP 001. [en ligne] <https://adisinsight.springer.com/drugs/800054241>
219. U.S. National Library of Medicine. (Consulté le 04/08/2020). A Study of Evaluating the Efficacy and Safety of SHR4640 in Subjects With Gout. [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04052932?cond=gout&draw=3&rank=20>
220. Adis Insight. (Consulté le 04/08/2020). SHR 4640. [en ligne] <https://adisinsight.springer.com/drugs/800045764>
221. Terkeltaub R.A, Schumacher H.R, Carter J.D, Baraf H.SB, Evans R.R, Wang J et al. Rilonacept in the treatment of acute gouty arthritis: a randomized, controlled clinical trial using indomethacin as the active comparator. *Arthritis Res Ther* 15, R25 (2013). doi:10.1186/ar4159
222. Barber Joe Jr, PhD. (Consulté le 04/08/2020). FDA Declines Rilonacept for Gout Flares, July 31,2012. [en ligne] <https://www.medscape.com/viewarticle/768389#:~:text=July%2031%2C%202012%20%E2%80%94%20The%20US,according%20to%20a%20press%20release>
223. Healio Rheumatology. (Consulté le 04/08/2020). Gevokizumab fails to meet primary endpoint in phase 3 trial for Behçet's disease uveitis. [en ligne] <https://www.healio.com/news/rheumatology/20150722/gevokizumab-fails-to-meet-primary-endpoint-in-phase-3-trial-for-behets-disease-uveitis>
224. European Medicines Agency. (Consulté le 04/08/2020). EU/3/13/111. [en ligne] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3131111>
225. Drugs.com. (Consulté le 04/08/2020). Gevokizumab Approval Status. [en ligne] <https://www.drugs.com/history/gevokizumab.html>
226. Alexander S, Alexandre D, Sonia N. The role of IL-1 in gout: from bench to bedside, *Rheumatology*, Volume 57, Issue suppl_1, 1 January 2018, Pages i12–i19, doi:10.1093/rheumatology/kex449.
227. Adis Insight. (Consulté le 04/08/2020). RPH 104. [en ligne] <https://adisinsight.springer.com/drugs/800044731>
228. U.S. National Library of Medicine. (Consulté le 04/08/2020). Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Evaluation of RPH-104 Administered at Different Doses to Patients With Acute Gout Attack. [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04067492?cond=gout&draw=7&rank=59>
229. Sattui SE, Gaffo AL. Treatment of hyperuricemia in gout: current therapeutic options, latest developments and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2016;8(4):145-159. doi:10.1177/1759720X16646703.
230. Adis Insight. (Consulté le 04/08/2020). Ulodesine. [en ligne] <https://adisinsight.springer.com/drugs/800020705>
231. PubChem. (Consulté le 04/08/2020). Ulodesine. [en ligne] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ulodesine>
232. Kubomura D, Yamada M, Masui A. Tuna extract reduces serum uric acid in gout-free subjects with insignificantly high serum uric acid: A randomized controlled trial. *Biomed Rep*. 2016;5(2):254-258. doi:10.3892/br.2016.701.
233. Yaizu Suisankagaku Industry. (Consulté le 03/08/2020). Functional Materials, Anserine. [en ligne] https://www.yskf.jp/yskf_en/materials/Anserine.html
234. U.S. National Library of Medicine. (Consulté le 04/08/2020). Pilot Study Evaluating The Efficacy Of Etanercept In Acute Gout. [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03636373?cond=gout&draw=4&rank=27>
235. Pharmacomédicale.org. (Consulté le 04/08/2020). Anti-TNF alpha. [en ligne] <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par->

specialites/item/anti-tnf-alpha

236. Ministère de la santé et de la prévention, Direction de la santé. (Consulté le 16/08/2020). Semaine polynésienne de lutte contre le diabète. [en ligne] <https://www.service-public.pf/dsp/wp-content/uploads/sites/12/2018/11/Dossier-de-presse-diabe%CC%80te-2018.pdf>
237. Santé publique France. (Consulté le 16/08/2020). Etude ESTEBAN 2014-2016 – Chapitre corpulence : stabilisation du surpoids et de l'obésité chez l'enfant et l'adulte. [en ligne] <https://www.service-public.pf/dsp/wp-content/uploads/sites/12/2018/11/Dossier-de-presse-diabe%CC%80te-2018.pdf>
238. Insee. (Consulté le 16/08/2020). Bilan démographique 2019. [en ligne] <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892086?sommaire=1912926>
239. Santé publique France. (Consulté le 16/08/2020). Prévalence et incidence du diabète. [en ligne] <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/articles/prevalence-et-incidence-du-diabete#:~:text=14%20novembre%202019-,Pr%C3%A9valence,personnes%20trait%C3%A9es%20pour%20un%20diab%C3%A8te.>
240. Inserm. (Consulté le 16/08/2020). Obésité, Une maladie des tissus adipeux. [en ligne] <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/articles/prevalence-et-incidence-du-diabete#:~:text=14%20novembre%202019-,Pr%C3%A9valence,personnes%20trait%C3%A9es%20pour%20un%20diab%C3%A8te.>
241. Bardin T, Bouée S, Clerson P, Chalès G, Flipo R-M, Lioté F et al. Prevalence of Gout in the Adult Population of France. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(2):261-266. doi:10.1002/acr.22660
242. Direction de la santé. (Consulté le 16/08/2020) Surpoids et obésité. [en ligne] <https://www.service-public.pf/dsp/surpoids-obesite/>
243. Wikipédia. (Consulté le 16/08/2020) Histoire de Tahiti. [en ligne] https://fr.wikipedia.org/wiki/Histoire_de_Tahiti
244. Tahiti infos. (Consulté le 16/08/2020) Comment le « gène de l'obésité a aidé à la conquête du Pacifique Sud. [en ligne] https://www.tahiti-infos.com/Comment-le-gene-de-l-obesite-a-aide-a-la-conquete-du-Pacifique-Sud_a151276.html
245. Wikipédia. (Consulté le 02/10/2020) Catamaran des îles Tonga, avec une superstructure. 1774. [en ligne] https://fr.wikipedia.org/wiki/Peuplement_de_%20Oc%C3%A9anie#/media/Fichier:TonganCanoes.jpg
246. Wikipedia. (Consulté le 16/08/2020) Genetics of obesity. [en ligne] https://en.wikipedia.org/wiki/Genetics_of_obesity
247. Wikipedia. (Consulté le 16/08/2020). Thrifty gene hypothesis. [en ligne] https://en.wikipedia.org/wiki/Thrifty_gene_hypothesis
248. Minster R.L, Hawley N.L, Su C-T, Sun G, Kershaw E.E, Cheng H et al. A thrifty variant in CREBRF strongly influences body mass index in Samoans. *Nat Genet*. 2016;48(9):1049-1054. doi:10.1038/ng.3620
249. Loos R.J. CREBRF variant increases obesity risk and protects against diabetes in Samoans. *Nat Genet*. 2016;48(9):976-978. doi:10.1038/ng.3653
250. Naka I, Furusawa T, Kimura R, Natsuhara K, Yamauchi T, Nakazawa M et al. A missense variant, rs373863828-A (p.Arg457Gln), of CREBRF and body mass index in Oceanic populations. *J Hum Genet*. 2017;62(9):847-849. doi:10.1038/jhg.2017.44
251. Berry S.D, Walker C.G, Ly K, Snell R.G, Atatoa Carr P.E, Bandara D et al. Widespread prevalence of a CREBRF variant amongst Māori and Pacific children is associated with weight and height in early childhood. *Int J Obes (Lond)*. 2018;42(4):603-607. doi:10.1038/ijo.2017.230
252. Krishnan M, Major T.J, Topless R.K, Dewes O, Yu L, Thompson J.M.D et al. Discordant association of the CREBRF rs373863828 A allele with increased BMI and protection from type 2 diabetes in Māori and Pacific (Polynesian) people living in Aotearoa/New Zealand. *Diabetologia*. 2018;61(7):1603-1613. doi:10.1007/s00125-018-4623-1
253. Hanson R.L, Safabakhsh S, Curtis J.M, Hsuen W-C, Jones L.I Aflague T.F et al. Association of CREBRF variants with obesity and diabetes in Pacific Islanders from Guam and Saipan. *Diabetologia*. 2019;62(9):1647-1652. doi:10.1007/s00125-019-4932-z
254. Hawley N.L, Pomer A, Rivara A.C, Rosenthal S.L, Duckham R.L, Carlson J.C et al. Exploring the Paradoxical Relationship of a Creb 3 Regulatory Factor Missense Variant With Body Mass Index and Diabetes Among Samoans: Protocol for the Soifua Manuia (Good Health) Observational Cohort Study. *JMIR Res Protoc*. 2020;9(7):e17329. Published 2020 Jul 23. doi:10.2196/17329
255. University of Otago. (Consulté le 16/08/2020). New insights gained into genetics of gout in Maori and Pacific people. [en ligne] <https://www.otago.ac.nz/news/news/otago651457.html#:~:text=They%20discovered%20that%20a%20particular,then%20out%20of%20the%20body.>
256. Cold Sping Harbor Laboratory Press. (Consulté le 16/08/2020). Gene therapy reduces obesity and reverses type 2 diabetes in mice. [en ligne] <https://www.sciencedaily.com/releases/2019/08/190829150753.htm>
257. Roussey A. Culture polynésienne et maladies chroniques : une étude qualitative des déterminants de sante culturels dans la prise en charge des maladies chroniques.
258. TNTV. Journal télévisé du 07/08/2020.
259. Le monde. (Consulté le 07/08/2020). Qu'est ce qu'on mange en France ? Votre assiette décortiquée. [en ligne]

- [https://www.lemonde.fr/planete/article/2018/12/20/qu-est-ce-qu-on-mange-l-assiette-des-francais-decortiquee_5400180_3244.html#:~:text=En%202017%2C%20les%20Fran%C3%A7ais%20consommaient,environ%2056%20kg%20en%202007\).](https://www.lemonde.fr/planete/article/2018/12/20/qu-est-ce-qu-on-mange-l-assiette-des-francais-decortiquee_5400180_3244.html#:~:text=En%202017%2C%20les%20Fran%C3%A7ais%20consommaient,environ%2056%20kg%20en%202007).)
260. ISPF. (Consulté le 08/08/2020). Points forts de la Polynésie française. Comportements alimentaires en Polynésie française. [en ligne] <http://www.ispf.pf/docs/default-source/publi-pf-bilans-et-etudes/pf-etudes-2019-06-alimentation.pdf?sfvrsn=4>
261. Vidal Eureka santé. (Consulté le 08/08/2020). Les recommandations nutritionnelles de 18 à 75 ans. [en ligne] <https://eurekasante.vidal.fr/nutrition/equilibre-alimentaire-adulte/recommandations-nutritionnelles-adulte.html>
262. Afssa. (Consulté le 09/08/2020). Consommation alimentaire des Français, les premiers résultats d'une enquête d'intérêt général à forte valeur ajoutée. INCA2, Etude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2006-2007. [en ligne] <https://www.mangerbouger.fr/pro/IMG/pdf/EtudeInca2.pdf>
263. ANSES. (Consulté le 16/08/2020) Actualisation des repères du PNNS : élaboration des références nutritionnelles. [en ligne] <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0103Ra-2.pdf>
264. Actu.fr (Consulté le 16/08/2020). Un Polynésien consomme 90 litres de soda par an. [en ligne] https://actu.fr/polynesie-francaise/papeete_98735/un-polynesien-consomme-90-litres-de-soda-par-an_27956867.html
265. Statista. (Consulté le 16/08/2020). Si vous ne deviez plus consommer d'alcool, lesquels vous manqueraient le plus ? [en ligne] <https://fr.statista.com/statistiques/631349/suspension-consommation-alcool-favori-france/>
266. YouGov FR. (Consulté le 16/08/2020). Rosé et mojito, indétrônables boissons préférées de l'été. [en ligne] <https://fr.yougov.com/news/2018/06/22/rose-et-mojito-indetronables-boissons-preferees-de/>
267. Le figaro. (Consulté le 16/08/2020). La bière arrive en 2^e position des boissons alcoolisées préférées des Français. [en ligne] <https://avis-vin.lefigaro.fr/biere/o142865-la-biere-arrive-en-2e-position-des-boissons-alcoolisees-preferees-des-francais>
268. ISPF (Consulté le 16/08/2020). La Polynésie française 39% plus chère que la métropole. [en ligne] <http://www.ispf.pf/docs/default-source/publi-pf-bilans-et-etudes/pf-etudes-01-2016-comparaison-spatiale-des-prix.pdf?sfvrsn=6>
269. Theron L, Mervin M. (Consulté le 15/09/2020). Schéma de prévention et de promotion de la santé de la Polynésie française 2018-2022. [en ligne] <https://www.service-public.pf/dsp/wp-content/uploads/sites/12/2017/12/Sch%C3%A9ma-Pr%C3%A9vention-2018-2022.pdf>
270. ISPF. (Consulté le 15/09/2020). Etude budget des familles Polynésie française 2015. [en ligne] <http://www.ispf.pf/docs/default-source/publi-pr/regardebf2015.pdf?sfvrsn=10>
271. Insee. (Consulté le 15/09/2020). Cinquante ans de consommation alimentaire : une croissance modérée, mais de profonds changements. [en ligne] <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1379769#consulter>
272. Warburton D, Whitney C, Bredon S. Health benefits of physical activity. *CMAJ* March 14, 2006 174 (6) 801-809; DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.051351>
273. William P.T. Effects of diet, physical activity and performance, and body weight on incident gout in ostensibly healthy, vigorously active men, *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 87, Issue 5, May 2008, Pages 1480–1487, <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.5.1480>
274. ISPF. (Consulté le 15/09/2020). Evolution des caractéristiques socio-démographiques. [en ligne] <http://www.ispf.pf/bases/Recensements/Historique/caract%C3%A9ristiques-socio-d%C3%A9mographiques>
275. ISPF. (Consulté le 15/09/2020). Données détaillées sur les langues, 2017. [en ligne] http://www.ispf.pf/bases/Recensements/2017/Donnees_detaillees/Langues.aspx
276. Pharmacy times. (Consulté le 16/09/2020). Do you know the difference between these adherence measures? [en ligne] <https://www.pharmacytimes.com/contributor/michael-crowe-pharmd-mba-csp-fmpa/2015/07/do-you-know-the-difference-between-these-adherence-measures>
277. Reach G. L'observance dans la goutte. *Revue Du Rhumatisme - REV RHUM.* 78. 319-323. 10.1016/j.rhum.2010.11.003.
278. Briesacher B.A, Andrade S.E, Fouayzi H, Chan K.A. Comparison of Drug Adherence Rates Among Patients with Seven Different Medical Conditions. *Pharmacotherapy* 2008;28(4):437–443. doi.org/10.1592/phco.28.4.437
279. Vacheret M. Place du pharmacien d'officine dans l'observance d'un patient gouteux. Thèse de doctorat : Pharmacien d'officine : Université de Bordeaux. 2017,35.
280. Yin R, Li L, Zhang G, Cui Y, Zhang L, Zhang Q et al. (2018). Rate of adherence to urate-lowering therapy among patients with gout: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*, 8(4), e017542. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017542>
281. World Health Organization. (Consulté le 20/09/2020). Adherence to long-term therapies, Evidence for action. [en ligne] <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf;jsessionid=13AF32052DBF9D895142F266EAB77AA0?sequence=1>
282. Service public.fr. (Consulté le 20/09/2020). Remboursement des médicaments. [en ligne] [https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F21760#:~:text=L'Assurance%20maladie%20\(S%C3%A9curit%C3%A9%20sociale,service%20m%C3%A9dical%20rendu%20du%20m%C3%A9dicament.](https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F21760#:~:text=L'Assurance%20maladie%20(S%C3%A9curit%C3%A9%20sociale,service%20m%C3%A9dical%20rendu%20du%20m%C3%A9dicament.)

283. Journal officiel de la Polynésie française. Arrêté n° 645 CM du 24 juin 2008.
284. Weka.fr. (Consulté le 20/09/2020). Définition du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR). [en ligne] <https://www.weka.fr/sante/dossier-pratique/maitrise-des-risques-et-de-la-qualite-dt86/definitions-du-service-medical-rendu-smr-et-de-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr-5430/>
285. Service public.fr. (Consulté le 20/09/2020). Homéopathie : la liste des produits qui ne seront plus remboursés au 1^{er} janvier 2021. [en ligne] <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A13559#:~:text=Le%20remboursement%20des%20pr%C3%A9parations%20hom%C3%A9opathiques,du%201er%20janvier%202021.>
286. Tahiti infos. (Consulté le 20/09/2020). La contraception, c'est gratuit ! [en ligne] https://www.tahiti-infos.com/La-contraception-c-est-gratuit-_a175295.html
287. Direction de la santé. (Consulté le 20/09/2020). Vaccination. [en ligne] <https://www.service-public.pf/dsp/programmes-de-sante/vaccination/>
288. Direction de la santé. (Consulté le 20/09/2020). Evaluation de la couverture vaccinale des élèves scolarisés en Polynésie française. [en ligne] http://www.hygiene-publique.gov.pf/IMG/pdf/evaluation_de_la_couverture_vaccinale_pf_2012-2.pdf
289. Base de données publique des médicaments.gouv.fr (Consulté le 20/09/2020). Allopurinol, Fébuxostat, Zyloric, Adénuric. [en ligne] <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
290. CPS.pf. (Consulté le 20/09/2020). Chiffres clés de la protection sociale généralisée en 2018. [en ligne] http://www.cps.pf/files/chiffres_cleu_cps_2018planchoco.pdf
291. Journal officiel de la Polynésie française. Arrêtés n° 525,526 et 527 PR du 3 août 2020.
292. Actu.fr. (Consulté le 20/09/2020). Une seconde pharmacie autorisée à Arue. [en ligne] https://actu.fr/polynesie-francaise/arue_98712/une-seconde-pharmacie-autorisee-a-arue_35738273.html
293. Statista. (Consulté le 20/09/2020). Nombre d'habitants par officine en France de 2004 à 2017. [en ligne] <https://fr.statista.com/statistiques/512792/nombre-habitants-par-officine-france/>
294. Wikipédia. (Consulté le 20/09/2020). Polynésie Française. [en ligne] [https://fr.wikipedia.org/wiki/Polyn%C3%A9sie_fran%C3%A7aise#:~:text=La%20Polyn%C3%A9sie%20fran%C3%A7aise%20\(P%20C5%8Dr%C4%ABnetia%20far%C4%81ni,'archipel%20des%20Gambier%2C%20](https://fr.wikipedia.org/wiki/Polyn%C3%A9sie_fran%C3%A7aise#:~:text=La%20Polyn%C3%A9sie%20fran%C3%A7aise%20(P%20C5%8Dr%C4%ABnetia%20far%C4%81ni,'archipel%20des%20Gambier%2C%20)
295. Service public.pf. (Consulté le 20/09/2020) Liste des structures de la direction de la santé. [en ligne] https://www.service-public.pf/wp-content/uploads/2017/07/2017_07_05_Liste-des-Structures-de-Sant%C3%A9.pdf
296. Insee.fr. (Consulté le 20/09/2020). Les populations légales de Polynésie française en 2017. [en ligne] <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3294362?sommaire=2122700>
297. CPS.pf. (Consulté le 20/09/2020). Liste des Professionnels de Santé conventionnés. [en ligne] http://www.cps.pf/professionnels-de-sante?field_type_tid=1016&field_specialite_longue_tid=1072&field_commune_tid=All
298. Ministère des solidarités et de la santé. (Consulté le 20/09/2020). Les dépenses de santé en 2018- Résultat des comptes de la santé – Edition 2019. [en ligne] <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/publications/panoramas-de-la-drees/article/les-depenses-de-sante-en-2018-resultats-des-comptes-de-la-sante-edition-2019>
299. Cour des comptes. (Consulté le 29/09/2020). Le système de santé en Polynésie française et son financement. [en ligne] https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/EzPublish/6_systeme_de_sante_en_polynesie_francaise.pdf
300. National kidney foundation. (Consulté le 20/09/2020). Chronic Kidney Disease (CKD) Symptoms and causes. [en ligne] <https://www.kidney.org/atoz/content/about-chronic-kidney-disease#:~:text=The%20two%20main%20causes%20of,blood%20vessels%2C%20nerves%20and%20eyes.>
301. Centre hospitalier de la Polynésie française. (Consulté le 20/09/2020). Mes tarifs & paiements. [en ligne] <http://www.chpf.pf/2018/08/10/les-tarifs-payements/>
302. CRIP. (Consulté le 20/09/2020). Améliorer l'observance, Traiter mieux et moins cher. [en ligne] <https://lecrip.org/wp-content/uploads/2014/11/BrochureObservance-imprim1.pdf>
303. Nordt M. Améliorer l'observance thérapeutique chez le patient chronique : une utopie ? Thèse de doctorat : Pharmacien d'officine : Université de Marseille. 2019.

Liste des figures et tableaux : sources et licences

Figure 1	https://pixabay.com/fr/photos/pieds-goutte-la-douleur-pied-174216/ http://www.plantillustrations.org/illustration.php?id_illustration=62349	Image libre de droits Image libre de droits
Figure 2	https://www.flickr.com/photos/lunarcaustic/3102350049	Licence C.C 2.0 Lunar caustic, Flickr
Figure 3	http://coproweb.free.fr/pagphy/physioan/ch6s2.htm	Image libre de droits
Figure 4	https://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_urique#/media/Fichier:Harns%C3%A4ure_Ketoform.svg https://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_urique#/media/Fichier:Harns%C3%A4ure_Enolform.svg https://en.wikipedia.org/wiki/Uric_acid#/media/File:Urat.svg	Images libres de droits
Figure 5	https://en.wikipedia.org/wiki/Uric_acid#/media/File:Urat.svg	Image libre de droits
Figure 6	https://en.wikipedia.org/wiki/Purine#/media/File:Purines.svg	Image libre de droits
Figure 7	https://en.wikipedia.org/wiki/Nucleotide#/media/File:Nucleotides_1.svg	Image libre de droits
Figure 9	https://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_inosinique#/media/Fichier:Inosinic_acid_structure.svg https://pdfslide.net/documents/metabolisme-des-bases-puriques-et-pyrimidiques-hypohyper-uricemies-prs-jc-deybach-h-puy.html	Images libres de droits
Figure 21-22	https://pdfslide.net/documents/metabolisme-des-bases-puriques-et-pyrimidiques-hypohyper-uricemies-prs-jc-deybach-h-puy.html	Images libres de droits
Figure 26	https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Physiology_of_Nephron.png?uselang=fr	Licence C.C 3.0 Madhero88, Wikipédia, Modifié
Figure 30	https://pixabay.com/fr/photos/pieds-goutte-la-douleur-pied-174216/	Image libre de droits
Figure 31	https://www.netterimages.com/tophaceous-gout-labeled-runge-im-2e-internal-medicinprimary-care-frank-h-netter-20118.html	Licence NI0017003
Figure 32	https://docplayer.fr/181817227-Physiopathologie-de-la-goutte.html	Image libre de droit
Figure 33	https://librepathology.org/wiki/File:Gout_-_monosodium_urate_crystals_(20X,_polarized,_red_compensator).jpg	Image libre de droit
Figure 34	https://rmr.smr.ma/component/cck/?task=download&file=sjm_frony_full_text&id=79	Image libre de droit
Figure 35	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1169833011700230 http://amrar.org.ma/files/Cours/La%20goutte.ppt	Licence SD200433646 Image libre de droit
Figure 36	https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.315115510	Images libres de droit
Figure 37	https://advancedmusculoskeletalphysiotherapy.wordpress.com/2017/05/01/a-case-study-on-septic-arthritis-effects-of-missed-diagnosis/#jp-carousel-314 https://med-explorer.ru/ortopediya/lechenie-nog/podagrisheskij-artrit-simptomiy-lechenie.html	Images libres de droit
Figure 38	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297319X20300841?via%3Dihub	Image autorisée pour un usage scolaire
Figure 39	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297319X20300853?via%3Dihub	Image autorisée pour un usage scolaire
Figure 40	https://fr.wikipedia.org/wiki/Peuplement_de_l%27Océanie#/media/Fichier:TonganCanoes.jpg	Image libre de droits

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres 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.



TITRE :

LA GOUTTE : NOUVEAUTÉS EN 2020 ET PARTICULARITÉS EN POLYNESIE FRANÇAISE

RÉSUMÉ :

La goutte est une pathologie en pleine croissance ces dernières années. Les données disponibles sur l'observance des patients goutteux, l'efficacité des traitements, les enquêtes auprès des médecins, toutes indiquent que la prise en charge de cette maladie reste à améliorer. L'objectif de cette thèse est de rassembler les données nécessaires à cette réforme en faisant d'une part la synthèse des connaissances actuelles sur la maladie : son histoire, sa physiopathologie, ses symptômes, ses facteurs de risque, sa clinique, son diagnostic, ses complications, les données épidémiologiques, les dernières recommandations et les traitements disponibles; et d'une autre part de s'intéresser à la maladie en Polynésie française, où la prévalence y est nettement supérieure à la moyenne. Cet écart est lié à des prédispositions génétiques et aux habitudes alimentaires du polynésien qui favorisent la survenue de cette maladie. Les patients y sont souvent polyopathologiques avec une forte prépondérance de maladies associées : l'obésité et le diabète de type 2 qui atteignent des taux records dans le triangle du Pacifique. L'hypertension et l'insuffisance rénale sont également souvent présentes. Le pharmacien d'officine se doit d'intervenir afin d'accompagner les patients dans leur santé, en utilisant tous les moyens à sa disposition pour améliorer leur adhérence aux règles hygiéno-diététiques et aux traitements.

TITLE :

GOUT : NOVELTIES IN 2020 AND PECULIARITIES IN FRENCH POLYNESIA

ABSTRACT :

Gout is a pathology that has been on the rise in recent years. Available data on compliance of patients with gout, treatment efficacy, and surveys of physicians all indicate that the management of this disease still needs to be improved. The objective of this thesis is to gather the data necessary for this reform by synthesizing current knowledge on the disease: its history, pathophysiology, symptoms, risk factors, clinical history, diagnosis, complications, epidemiological data, latest recommendations and available treatments; and to focus on the disease in French Polynesia, where the prevalence is much higher than average. This difference is linked to genetic predispositions and the eating habits of the Polynesian which favor the occurrence of this disease. Patients there are often poly pathological with a strong preponderance of associated diseases: obesity and type 2 diabetes which reach record rates in the Pacific triangle. Hypertension and kidney failure are also often present. It is the duty of the dispensing pharmacist to intervene to support patients in their health, using all the means at his disposal to improve their adherence to hygieno-dietary rules and treatments.

DISCIPLINE :

Maladies métaboliques – Thèse d'officine

MOTS CLÉS : Goutte, recommandations, hyperuricémie, acide urique, inflammation, règles hygiéno-diététiques, traitement de la crise, traitement hypo-uricémiant, pharmacien d'officine, observance,

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université de Bordeaux – UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Campus de Carreire – 146 Rue Léo Saignat – 33076 Bordeaux Cedex