

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2019

N° 2019-25

Thèse

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
DES DE MEDECINE GENERALE

Par

CHANCERELLE Caroline

Née le 18 décembre 1990 à Nantes

Présentée et soutenue publiquement le 26 mars 2019

**Prescription des traitements hypo-uricémiants en soins primaires en 2017.
Évaluation du respect des recommandations de l'EULAR 2016.**

Président du jury : Monsieur le Professeur Benoit le Goff

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jean-Pascal Fournier

Membres du jury : Madame le Docteur Caroline Victorri-Vigneau

Monsieur le Docteur Laurent Brutus

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Benoit Le Goff, merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Soyez assuré de mon respect et de ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Caroline Victorri-Vigneau, merci d'avoir accepté avec enthousiasme de faire partie de ce jury. Merci d'avoir participé à ma formation avec vos cours dont je me souviens encore.

A Monsieur le Docteur Laurent Brutus, je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Merci pour votre disponibilité et votre participation à cette thèse.

A Monsieur Le Docteur Jean-Pascal Fournier, un grand merci de m'avoir accompagnée tout au long de cette thèse, malgré des débuts un peu laborieux, et d'avoir toujours répondu à mes incessantes sollicitations. Je te remercie de me faire confiance en tant que remplaçante.

Aux médecins ayant participé à cette thèse, merci d'avoir pris de votre temps pour y répondre.

Aux Docteurs Thomas Jan et Morgan Godard, merci de m'avoir accompagnée avec JP pendant un des meilleurs stages de mon internat. Merci à toi Thomas de me confier régulièrement tes patients.

A mes parents, merci d'être là, malgré des moments pas toujours faciles. Merci de m'avoir toujours soutenue tout au long de ces études sans jamais aucune pression.

A grand-mère, qui attendait cette thèse avec impatience. Merci de votre présence, de me faire ressentir votre fierté. J'en connais un qui aurait été aussi fier de moi je pense.

A mes frères et sœur, Laure, Ben et Alex, mes piliers. Mes deux expatriés, si j'avais pu, je vous aurais gardés égoïstement près de moi... Je suis admirative des vies que vous avez construites là-bas. A mon Gadzart [P]pitaw XIV, je suis fière de toi (j'espère que tu as compilé à toute cette thèse !).

To Simon, I'm glad you're part of the family. Bạn cũng vậy, Anh, tôi vui mừng bạn là một phần của gia đình. Thank you two for having let us live the best trips of our lives. A mon petit Bastien, ne grandis pas trop vite s'il te plait !

A ma belle-famille, merci pour votre accueil toujours chaleureux. Fanny, c'est toujours un plaisir de venir te voir, où que tu sois !

A Marie, ma copine de P1. On ne se voit pas souvent, mais on ne s'oublie pas !

A mes copines d'externat, Edwige, Elodie et Marion. Malgré notre dispersion aux 4 coins de la France (je ne suis pas allée bien loin !), nos retrouvailles sont toujours top.

Aux copains de médecine, Camille, David, Edwige, Erwan, Hortense, Tiphaine. Merci de m'avoir intégrée dans votre groupe, moi, la pièce rapportée. Je suis contente de vous avoir fait découvrir mes fiefs bretons, merci pour tous les bons moments partagés, et je crois qu'il y en a bientôt d'autres à venir.

A Maxime, mon docteur préféré. Difficile d'exprimer ici tout ce que je ressens (je ne suis pas aussi douée que toi avec les mots !). Merci de faire partie de ma vie... Vivement la suite !

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS	6
1. INTRODUCTION	7
1.1 Épidémiologie.....	7
1.1.1 Épidémiologie de la goutte	7
1.1.2 Hyperuricémie.....	8
1.1.3 Épidémiologie des traitements hypo-uricémiants (THU)	9
1.2 Données démographiques sur la goutte	10
1.3 THU	10
1.3.1 Pharmacologie des THU.....	10
1.3.2 Posologie et durée du THU	11
1.3.3 Suivi biologique du traitement.....	13
1.4 Diagnostic de goutte	14
1.5 Indications des THU.....	14
1.5.1 Recommandations internationales.....	14
1.5.2 Recommandations françaises.....	15
1.6 Utilisation en pratique des THU	16
1.7 Objectifs de l'étude.....	18
2. MATERIEL ET METHODES.....	19
2.1 Type d'étude	19
2.2 Médecins participants à l'étude	19
2.3 Patients inclus.....	19
2.4 Méthodes de recueil.....	19
2.4.1 Phase 1 : Recueil des données automatisées	20
2.4.1.1 Recueil des données sur Médistory©	20
2.4.1.2 Recueil des données sur Chorus©.....	20
2.4.2 Phase 2 : Recueil des données via les médecins	21
2.5 Analyse des données	21
2.6 Données recueillies	22
2.6.1 Patientèle	22
2.6.2 Caractéristiques des patients	22
2.6.2.1 Données démographiques	22
2.6.2.2 Nouveaux patients en 2017.....	22
2.6.3 Caractéristiques du THU	22

2.6.4	Données biologiques	23
2.6.4.1	Clairance de la créatinine.....	23
2.6.4.2	Uricémie.....	24
2.6.5	Indications du THU.....	24
2.6.6	Crises de goutte récentes	25
2.6.7	Statut du primo-prescripteur.....	25
2.7	Respect des recommandations de l'EULAR 2016	25
3.	RESULTATS	26
3.1	Diagramme de flux de l'étude	26
3.2	Prévalence des patients sous THU	28
3.3	Caractéristiques des patients	28
3.4	Caractéristiques du THU	29
3.5	Indication(s) du THU	30
3.6	Respect des recommandations	31
3.7	Uricémie sous THU.....	31
3.8	Primo-prescripteur.....	32
3.9	Crises de goutte récentes	32
4.	DISCUSSION	34
Prévalence		34
Age et sexe		34
Caractéristiques des THU.....		35
Adaptation à la fonction rénale		36
Primo-prescription.....		37
Indication du THU et respect des recommandations.....		37
Hyperuricémie asymptomatique		38
Surveillance biologique du THU		40
Uricémie sous THU		41
Crises de goutte récentes.....		42
Forces et limites de l'étude.....		43
Forces		43
Limites		43
5.	CONCLUSION.....	45
6.	BIBLIOGRAPHIE	46
	ANNEXES	51

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Tableau 1: Posologie maximale d'allopurinol préconisée par l'ANSM en fonction de la clairance de la créatinine.....	24
Figure 1: Diagramme de flux de l'étude	27
Tableau 2: Caractéristiques des patients inclus	28
Tableau 3: Caractéristiques des THU prescrits	29
Tableau 4: Indications du THU	30
Tableau 5: Tableau comparatif de l'uricémie sous THU	31

ABBREVIATIONS

ACP: American College of Physicians

ACR : American College of Rheumatology

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Classification System

DCI: Dénomination Commune Internationale

EULAR: European League Against Rheumatism

G-CAN: Gout, Hyperuricemia and Crystal-Associated Disease Network

HAS : Haute Autorité de Santé

MPR : Medication Possession Ratio

MSU : Maitre de Stage Universitaire

NHANES : National Health And Nutrition Examination Survey

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

THU : Traitement hypo-uricémiant

1. INTRODUCTION

1.1 Épidémiologie

1.1.1 Épidémiologie de la goutte

Plusieurs études internationales ont étudié la prévalence de la goutte.

Aux Etats-Unis, le programme de la NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey) a observé en 2007-2008 une prévalence de la goutte chez les américains de 3,9 % (5,9% parmi les hommes, 2,0% parmi les femmes) (1). Cette prévalence est moins importante en Australie, où elle a été observée à 1,54% en soins primaires en 2015 (2,67% chez les hommes, 0,53% chez les femmes) (2). Une étude chinoise réalisée en 2008 rapporte une prévalence de la goutte de 1,14 % dans la population générale, avec toujours une prédominance masculine (1,94% contre 0,42 % dans la population féminine) (3).

En Europe, une étude réalisée conjointement en Allemagne et au Royaume Uni a retrouvé une prévalence de 1,4% entre les années 2000 et 2005 dans une population de patients consultant des médecins généralistes ou des médecins internistes (4).

En France, la prévalence de la goutte a été estimée par une étude réalisée auprès de la population générale à 0,9% en 2013 (5). La proportion de patients traités pour cette pathologie n'a en revanche pas été étudiée dans cette étude.

Une étude française datant de 1981 avait trouvé des chiffres de prévalence de la goutte comparables. En revanche, cette étude n'incluait que des hommes (4663 hommes) dans une tranche d'âge limitée. Elle retrouvait à l'époque une goutte chez 1,1% des hommes de 35 à 39 ans et chez 2% des hommes de 40 à 44 ans. Le diagnostic de goutte se basait sur les critères de New York, édités en 1966 (au moins deux critères parmi : au minimum deux accès de monoarthrite d'un membre, au minimum deux accès de monoarthrite du gros orteil, tophus et colchicino- sensibilité). A noter l'absence d'uricémie dans ces critères (6).

1.1.2 Hyperuricémie

L'hyperuricémie est définie par un taux d'acide urique supérieur à 60 mg/L soit 360 µmol/L (7).

L'hyperuricémie est un des facteurs de risque de survenue d'une crise de goutte, ainsi le risque de goutte augmente avec l'uricémie (8). Un patient dont l'uricémie est supérieure à 100 mg/L (soit 600µmol/L) a un risque de développer une goutte dans les 5 ans de 30 % (9). Mais tous les patients avec une hyperuricémie biologique ne sont pas atteints de goutte, et on estime entre 10 et 15 % la proportion de patients hyperuricémiques atteints (10–12).

Des études récentes basées sur l'observation par échographie des articulations et des tendons ont retrouvé des dépôts d'urate de sodium chez 30 à 50 % des patients ayant une hyperuricémie asymptomatique (12,13). Une classification par stades de la goutte a été proposée en 2014 (14) :

- Stade A : patients hyperuricémiques sans dépôts de cristaux d'urate de sodium et sans signes cliniques de goutte,
- Stade B : patients hyperuricémiques avec dépôts de cristaux mais sans symptômes de goutte (découverts par radiographie, échographie ou analyse du liquide articulaire),
- Stade C : patients avec dépôts de cristaux ayant eu ou ayant actuellement des symptômes de crise aiguë de goutte,
- Stade D : goutte avancée avec tophi, arthropathie chronique ou érosions radiologiques dus à la goutte.

L'hyperuricémie asymptomatique regroupe les deux premiers stades, hyperuricémie sans dépôt ou avec dépôt de cristaux d'urate de sodium dans les articulations, n'entraînant pas de signe clinique de crise aiguë de goutte (13).

Certaines études ont observé la prévalence de l'hyperuricémie.

En Chine, celle-ci est de 13,2 % dans la population générale avec toujours une prédominance masculine (18,3% contre 8,6% chez les femmes) (3). Aux Etats-Unis, la prévalence de l'hyperuricémie est presque identique chez les hommes (21,2%) et les femmes (21,6%) (1). Ces études ne différencient pas en revanche l'hyperuricémie symptomatique de l'hyperuricémie asymptomatique.

Nous n'avons pas trouvé de chiffre de prévalence de l'hyperuricémie en France.

1.1.3 Épidémiologie des traitements hypo-uricémiants (THU)

L'étude GOSPEL 1000, réalisée en France entre 2008 et 2009 a inclus 943 patients atteints de goutte, recrutés lors de consultations de médecine générale et de rhumatologie. Elle a mis en évidence que 61,8% des patients étaient traités par allopurinol et 2,5 % par probénécide. 95,2% de ces patients étaient traités par colchicine. Cette étude a été mise en place avant la commercialisation du febuxostat, qui a ensuite remplacé le probénécide parmi les THU les plus utilisés (15).

Parmi cette cohorte GOSPEL, 771 patients ont été évalués une première fois puis 3 à 6 mois plus tard. L'étude GOSPEL 3 a observé chez ces patients les différences entre la pratique clinique et les recommandations de l'EULAR 2006 (European League Against Rheumatism) (16). Au total au cours de cette étude, 75,1% des patients malades ont reçu un THU (allopurinol ou probénécide) (73,8% dans le groupe médecin généraliste, 80,3 % dans le groupe rhumatologue).

En 2015, l'étude CACTUS franco-grecque a observé les caractéristiques de 3079 patients français et grecs atteints de goutte, inclus par des médecins généralistes ou des rhumatologues (17). 81,5% de ces patients recevaient à l'inclusion un THU. La majorité étaient sous allopurinol.

Une étude de 2014 a inclus 14 400 patients français atteints de la goutte, issus d'une base de données informatisées de soins primaires. L'étude a mis en évidence une proportion de 59 % patients traités par THU, dont 76,1% sous allopurinol (soit 44,9% de l'ensemble des patients traités), 23,7% sous febuxostat, et 0,2% sous probénécide (18).

Enfin, une étude observationnelle menée en milieu hospitalier entre 2012 et 2013, a inclus 805 patients hospitalisés en rhumatologie, pour des motifs avec ou sans rapport avec la goutte (19). 4,2 % d'entre eux recevaient un THU au moment de l'hospitalisation, dont 79,4% de l'allopurinol et 20,6 % du febuxostat.

C'est seulement dans cette étude que nous avons pu retrouver des chiffres sur le prescripteur initial du THU. Parmi les 34 patients traités par THU hospitalisés en rhumatologie, le THU avait été initié par le médecin traitant dans 97,1% des cas (33 patients) (19).

1.2 Données démographiques sur la goutte

Les études ont montré que la goutte touchait le plus souvent les hommes âgés.

Aux Etats-Unis dans les années 90, le sex-ratio hommes/femmes était de 4/1 en dessous de 65 ans et de 3/1 chez les plus de 65 ans (prévalence de la goutte et/ou hyperuricémie). Cette prévalence était d'ailleurs la plus élevée chez les plus de 65 ans (20). En 2007-2008, la population masculine américaine comptait 5,9 % de patients atteints de goutte, contre 2,0% dans la population féminine. La plus basse prévalence était retrouvée chez les patients âgés de 20 à 29 ans (0,4%) et augmentait jusqu'à 12,6 % chez les plus de 80 ans (1).

Des chiffres similaires ont été observés en Australie, avec toujours une augmentation de la goutte avec l'âge et une proportion plus importante d'hommes atteints (2,67 % chez les hommes, 0,53 % chez les femmes dans une population de médecine générale) (2).

Cette tendance se confirme en Europe en Allemagne et en Grande Bretagne, avec respectivement 80,4 et 81,6% d'hommes dans la population de patients atteints étudiée (pour une prévalence de la goutte dans la population générale de 1,4% en 2000-2005 dans les deux pays). La moyenne d'âge des patients malades est de 63,1 ans en Allemagne et de 65,5 ans en Grande Bretagne (4). L'étude française de Bardin *et al.* en 2013 a retrouvé une prévalence moyenne de la goutte à 0,9 % (5). La prévalence était plus élevée chez les hommes que chez les femmes et augmentait progressivement avec l'âge.

Ces tendances ont également été observées en milieu hospitalier dans l'étude hospitalière de 2012-2013 (19). Sur les 34 patients traités par THU, on comptait 22 hommes (64,7%) et 12 femmes (35,3%), pour un âge moyen de 72 ans.

1.3 THU

1.3.1 Pharmacologie des THU

L'excès d'acide urique étant un facteur de risque de goutte, l'objectif du THU est de favoriser la dissolution des cristaux d'urate de sodium entraînant les crises. Le but est également de réduire les tophi s'il sont présents, et de prévenir la destruction articulaire causée par la goutte chronique. L'acide urique est obtenu par catabolisme des bases puriques d'origine endogène ou alimentaire. L'hypoxanthine est transformée en xanthine puis en acide urique par l'action d'une enzyme, la xanthine oxydase.

Il existe des traitements inhibiteurs de la xanthine oxydase qui représentent la majorité des THU utilisés pour la goutte.

L'allopurinol est un analogue de l'hypoxanthine, et inhibe l'action de la xanthine oxydase en s'y fixant avec une forte affinité (21,22). Le febuxostat est également un inhibiteur sélectif de la xanthine oxydase.

Il reste un traitement uricosurique disponible sur le marché. Le probénécide est un inhibiteur compétitif du transporteur OAT- 4, et empêche par cette action la réabsorption tubulaire rénale de l'acide urique. Sa commercialisation a été stoppée en 2016 devant des effets indésirables parfois graves, et des interactions médicamenteuses nombreuses (23,24). Une spécialité importée d'Allemagne a été réautorisée par l'ANSM (Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé) début 2017 (Probenecid Biokanol ©). Ce traitement n'est disponible que par rétrocession hospitalière.

Un autre traitement uricosurique, le benzbromarone, anciennement disponible, a vu son AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) retirée et sa commercialisation arrêtée en 2003, devant une balance bénéfice-risque défavorable après des effets indésirables hépatiques graves.

Enfin, deux traitements uricolytiques existent. Ils catalysent l'oxydation enzymatique de l'acide urique en allantoiné qui est facilement éliminée secondairement par voie urinaire. Le rasburicase est réservé à une prescription hospitalière, en prévention du syndrome de lyse tumorale chez les patients atteints d'hémopathie maligne en cours de chimiothérapie. Ce traitement n'a pas l'AMM pour la goutte. Le pégloticase, disponible en cas de goutte réfractaire, est administré par voie intraveineuse, et soumis à une surveillance particulière par un médecin spécialiste rhumatologue, interniste, ou néphrologue hospitalier. Son AMM a été abrogée en juin 2016.

De nouveaux THU sont en cours d'étude. On peut notamment citer le lesinurad, un nouvel inhibiteur de la xanthine oxydase, dont l'AMM a été délivrée en février 2016, mais qui n'est pas encore commercialisé (25).

1.3.2 Posologie et durée du THU

L'allopurinol peut être délivrée sous 50 formes disponibles, qui diffèrent en fonction du laboratoire pharmaceutique et de la posologie (100 mg, 200 mg ou 300 mg).

Le febuxostat, produit par un seul laboratoire pharmaceutique (spécialité en 2017 : Adenuric©), est disponible en deux posologies différentes : 80 ou 120 mg.

Le probénécide, dont la spécialité importée d'Allemagne début 2017 est la seule disponible actuellement sur le marché, est au seul dosage de 500 mg.

Seuls ces trois traitements ont été étudiés dans cette étude, ces molécules étant les seules à disposer d'une AMM dans le traitement de la goutte et à être disponible pour les médecins de ville.

Concernant la posologie recommandée de chaque médicament :

La posologie minimale d'allopurinol est de 100 mg par jour et peut être augmentée tous les 1 à 2 mois pour obtenir une uricémie sous de 70 mg/L (420µmol/L), selon les recommandations ANSM (26). Selon l'EULAR 2016, celle-ci doit être augmentée par palier de 100 mg toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à une uricémie inférieure à 60 mg/L (360 µmol/L) (7). La posologie usuelle varie de 2 à 10 mg/Kg/ jour, allant jusqu'à 900 mg d'allopurinol par jour pour les cas les plus sévères. Du fait de l'excrétion majoritairement rénale de l'allopurinol, la demi-vie plasmatique du traitement peut être allongée en cas d'insuffisance rénale, la posologie du traitement doit donc être adaptée à la fonction rénale. La durée de traitement par allopurinol n'est en revanche pas précisée par l'ANSM.

La posologie recommandée de febuxostat est de 80 mg par jour et peut être prescrite jusqu'à 120 mg par jour si les objectifs d'uricémie après deux à quatre semaines de traitement ne sont pas atteints avec la dose minimale (27). Sa voie d'excrétion est principalement hépatique, il peut donc être utilisé sans adaptation posologique pour les patients souffrant d'insuffisance rénale légère à modérée, mais la tolérance et l'efficacité du traitement n'ont pas été totalement évaluées pour une insuffisance rénale sévère. Pour les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère, la posologie de febuxostat recommandée est de 80 mg par jour, mais les études cliniques sont insuffisantes concernant une insuffisance hépatique modérée à sévère. Il n'y a pas de recommandations sur la durée du traitement par febuxostat dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) par l'ANSM.

Enfin, l'ANSM a édité en 2014 un RCP pour le Probenecid Biokanol© (28). La posologie doit être débutée pendant une semaine à 500 mg par jour puis poursuivie au long cours à la posologie de 1000 mg par jour. Il n'est pas précisé si c'est la dose maximale autorisée. Son excrétion est majoritairement urinaire, c'est pourquoi l'ANSM recommande une adaptation

posologique chez les patients âgés et insuffisants rénaux légers (clairance de la créatinine entre 50 et 79 mL/min) sans préciser la posologie adaptée. Le Probenecid Biokanol© est en revanche contre indiqué pour les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (moins de 50 mL/min de clairance). L'ANSM précise que la durée du traitement doit être définie sur avis du médecin.

Les recommandations américaines et européennes concernant la durée du THU sont imprécises. La durée est en rapport avec l'objectif d'uricémie à atteindre. L'American College of Rheumatology (ACR) en 2012 recommande, après la résolution des symptômes de goutte chronique, de continuer "toutes les mesures", y compris les THU, nécessaires pour maintenir un taux d'acide urique sous les 60 mg/L (29). L'EULAR 2016 a émis la même recommandation de maintenir cet objectif à vie (7). L'American College of Physicians (ACP) n'apporte pas de nouvelles données quant à la durée du THU (30).

1.3.3 Suivi biologique du traitement

Le suivi de l'uricémie est donc recommandé par l'EULAR en 2016 (7). La posologie du THU mis en place doit être titrée jusqu'à atteindre un objectif d'uricémie inférieure à 60 mg/L (360 µmol/L). Pour les patients souffrant de crises de goutte sévères très fréquentes ou avec tophi ou arthropathie goutteuse, le seuil est à 50 mg/L (300 µmol/L). Se basant sur certaines études ayant suggéré que l'acide urique pourrait protéger de certaines maladies neurodégénératives (maladies de Parkinson, d'Alzheimer, sclérose latérale amyotrophique), une uricémie inférieure à 30 mg/L n'est pas recommandée à long terme.

Pour l'allopurinol, l'ANSM recommande un dosage de l'acide urique à intervalles réguliers, avec un objectif d'uricémie plus haut à 70 mg/L (420 µmol/L) (26). L'indication de changement de molécule ou le choix d'une bithérapie hypo-uricémiante sont conditionnés par l'atteinte de l'objectif d'uricémie.

L'ACR propose une périodicité de contrôle de l'acide urique toutes les 2 à 5 semaines lors de la titration du THU, et de poursuivre la surveillance tous les 6 mois après atteinte de l'objectif (29). Cette fréquence reflète les résultats d'une revue de littérature de 2004 confirmant l'uricémie comme indicateur de surveillance du traitement (31).

L'ACP (30) ne recommande pas quant à elle le suivi de l'uricémie lors du traitement par THU, ce qui est largement critiqué par le G-CAN (panel d'experts G- CAN [Gout, Hyperuricemia and Crystal-Associated Disease Network]) (32)

1.4 Diagnostic de goutte

L'EULAR et l'ACR se sont associés en 2015 afin de proposer un score pour le diagnostic de goutte (33). Avec une sensibilité de 92% et une spécificité de 89%, il constitue un score diagnostique récent performant pouvant aider les praticiens.

Un critère est indispensable au diagnostic de goutte : le patient doit avoir eu au moins un épisode d'œdème, douleur, ou sensibilité à la palpation d'une articulation périphérique.

Il existe un critère « suffisant » pour confirmer le diagnostic d'arthrite goutteuse : la présence de cristaux d'urate de sodium dans l'analyse du liquide articulaire de l'articulation symptomatique ou du tophus. Les autres critères sont des signes cliniques, des données échographiques et l'uricémie. Chaque critère présent ou non permet d'établir un score final (score maximal possible à 23). Un score supérieur ou égal à 8 classe le patient comme étant atteint de goutte. Si le score est inférieur à 8, le diagnostic ne peut être exclu (capacité discriminatoire modérée).

En pratique, le praticien peut s'aider d'un score ACR-EULAR simplifié publié dans la Revue Prescrire simplifiant les critères issus du score original (34), ainsi qu'un calculateur de score en ligne, en anglais, mis en ligne par l'auteur de l'étude ayant mis au point le score ACR-EULAR, T. Neogi (35).

1.5 Indications des THU

1.5.1 Recommandations internationales

L'EULAR en 2016 propose de discuter la mise en place d'un THU dès que la goutte a été diagnostiquée chez le patient, et ce dès la première crise. Elle recommande la mise en place d'un THU chez tout patient présentant des crises de goutte récurrentes, soit au moins deux par an, des tophi, une arthropathie uratique et/ou des lithiases urinaires. Elle préconise également une mise en place du traitement plus rapide chez les patients de moins de 40 ans récemment diagnostiqués comme atteints de goutte, ou avec une uricémie élevée (plus de 80 mg/L soit 480 $\mu\text{mol/L}$) et/ou des comorbidités importantes telles qu'une insuffisance rénale, une hypertension artérielle, une maladie coronarienne, ou une insuffisance cardiaque.

La 3^E Initiative (Evidence, Expertise, Exchange) a seulement précisé dans ses recommandations en 2014 la nécessité de traiter les tophi goutteux. Cette étude issue d'une revue de littérature et

d'avis d'experts rhumatologues ne précise pas plus précisément les autres indications du THU (36).

De son côté, les recommandations de l'ACR en 2012 sont similaires (29). Les indications d'un THU sont les patients atteints d'arthrite goutteuse avec :

- Au moins 2 crises ou plus en 1 an
- Un ou des tophi cliniquement ou radiologiquement retrouvés
- Un antécédent de lithiase urinaire
- Ou une maladie rénale chronique stade 2 au moins

L'ACP a émis des recommandations faisant suite à une revue de littérature en novembre 2016. En cas de crises de goutte récurrentes, soit deux crises ou plus par an, elle recommande de discuter avec le patient de ses préférences et des bénéfices, risques et coûts du THU avant de débiter un traitement (30). La recommandation est la même en cas de goutte dite « problématique », soit associée à des tophi, une maladie rénale chronique ou des lithiases urinaires.

Le groupe d'experts G-CAN a critiqué largement les recommandations de l'ACP qui sont les plus récentes publiées sur le sujet (32). Elles diffèrent de celles de l'ACR en 2012, des 3^E (Evidence, Expertise, Exchange) Initiative Recommendations en 2014, et de l'EULAR en 2016. Le panel G-CAN observe un manque de recommandations claires de la part de l'ACP concernant les indications des THU en dehors de la fréquence des crises de goutte. Il n'y a pas d'indications sur la prise en charge des patients atteints de goutte associée à la présence de tophus ou tophi palpables cliniquement, ou d'une synovite chronique due à la goutte. L'ACP ne prend pas en compte dans les indications du THU le degré de sévérité des crises de goutte, la réponse clinique au traitement, le nombre d'articulations atteintes. Les comorbidités et la présence d'une hyperuricémie ne sont pas non plus évoquées.

1.5.2 Recommandations françaises

Les indications de chaque THU sont éditées dans les RCP publiés par l'ANSM.

Les indications thérapeutiques de l'allopurinol sont les suivantes (26) :

- Traitement des hyperuricémies symptomatiques primitives ou secondaires (hémapathies, néphropathies, hyperuricémie iatrogène).

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

L'ANSM insiste sur l'absence d'indication du traitement en cas d'hyperuricémie asymptomatique en insistant et soulignant le terme d'« hyperuricémie symptomatique » dans l'énoncé des indications thérapeutiques. Dans la rubrique « mise en garde spéciales et précautions d'emploi », la notion de valeur seuil d'hyperuricémie asymptomatique modérée fixée à 90mg/L a disparu pour limiter l'indication de ce traitement aux hyperuricémies symptomatiques. Pour l'HAS (Haute Autorité de Santé), l'hyperuricémie est symptomatique quand elle entraîne une goutte, ou une lithiase urique par le biais d'une hyperuraturie ou d'une néphropathie.

Le febuxostat est indiqué dans le traitement de l'hyperuricémie chronique dans les cas où un dépôt d'urate s'est déjà produit (incluant des antécédents ou la présence de tophus et/ou d'arthrite goutteuse) (27).

Le Probenecid Biokanol© est indiqué dans le traitement de toutes les formes d'hyperuricémie (sans en préciser plus), y compris leurs complications cliniques quand le taux d'acide urique sérique est supérieur ou égal à 85 mg/L, si ce taux ne peut pas être contrôlé par un régime alimentaire, à l'exclusion des lithiases uriques, de la néphropathie uricémique, de l'hyperuricémie primitive, et de l'hyperuricémie secondaire à un traitement médicamenteux ou à la radiothérapie d'une tumeur (28).

1.6 Utilisation en pratique des THU

Une étude française de 2012-2013 menée chez des patients hospitalisés en rhumatologie montre que dans 50% des cas, la prescription du traitement pour la goutte ne respectait pas les recommandations de l'ACR 2012. Certains patients (environ 35%) étaient traités par THU pour une hyperuricémie asymptomatique (19). Une étude italienne de 2014 a inclus des patients âgés de plus de 65 ans, admis en hospitalisation dans des services de gériatrie et de médecine interne

(37). La prescription de THU inhibiteurs de la xanthine oxydase a été considérée comme appropriée chez les patients atteints de goutte, d'arthropathie goutteuse, de lithiase urinaire, de tophi ou d'hyperuricémie induite par chimiothérapie. Seulement 8,6% des prescriptions (à l'admission) respectaient ces indications.

Une étude de 2007 a évalué la concordance entre les recommandations de l'EULAR en 2006 et la prise en charge des patients atteints de goutte en Grande Bretagne. Elle conclut que le traitement de la goutte chronique est souvent suboptimale. Elle montre que les pratiques sont peu en accord avec ces recommandations, notamment concernant l'information par le médecin sur les règles hygiéno-diététiques à suivre et les indications du traitement par allopurinol (38). Dans l'étude GOSPEL 3, des différences entre les recommandations de l'EULAR 2006 et la pratique ont également été observées (16). Ces différences portaient notamment sur la posologie des THU choisie par les prescripteurs, qui étaient souvent initiés à de trop fortes doses.

En 2014 en France était également observée une prise en charge suboptimale des patients atteints de goutte (18). Cette mauvaise prise en charge était révélée par une surveillance biologique de la fonction rénale et de l'uricémie chez seulement 29% et 32% des patients respectivement. De plus, l'objectif d'uricémie inférieur à 60mg/L était atteint dans moins de 50% des cas (39%), avec chez la majorité des patients un traitement par allopurinol à une dose de moins de 200 mg par jour, non réévaluée au cours de l'année.

Enfin, on observe une mauvaise observance des THU par les patients atteints de goutte.

Dans l'étude GOSPEL 3, 26,3% des patients traités par allopurinol ont stoppé leur traitement, le plus souvent de leur propre chef. Les autres causes d'arrêt ont été le retour à la normale de l'uricémie, l'efficacité insuffisante et des effets indésirables (16). L'observance vis-à-vis des THU a été mesurée dans une étude à l'aide d'une échelle d'observance : la Medication Possession Ratio (MPR) (39). 56% des patients n'étaient pas observants pendant la 1^{ère} année de traitement par THU. Des facteurs de mauvaise observance ont été observés : un âge inférieur à 45 ans, peu de comorbidités, et l'absence de visite médicale avant mise en place du traitement.

1.7 Objectifs de l'étude

La majorité des études observationnelles de pratique s'intéressent à une population de patients atteints de goutte. Elles excluent donc les patients traités par THU pour des indications hors crises de goutte (hyperuricémie asymptomatique ou lithiase), pouvant faire varier le taux de respect des recommandations.

L'objectif de cette étude était d'évaluer les pratiques de prescription des THU par les médecins généralistes. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la prévalence d'utilisation des THU dans la population adulte de soins primaires, de décrire le respect des dernières recommandations de l'EULAR 2016, ainsi que les caractéristiques des prescriptions initiales du THU (prescripteur et indication du traitement).

2. MATERIEL ET METHODES

2.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive transversale de pratique.

2.2 Médecins participants à l'étude

Nous avons choisi de recruter des équipes de soins primaires participant au projet de réseau de recherche en soins primaires (en Loire Atlantique et Vendée).

Les médecins de chaque équipe ont été informés de la présente étude par une fiche récapitulative du projet de recherche, regroupant des explications sur la justification et les objectifs du projet, ainsi que le déroulement du recueil des données. Un formulaire de consentement a été envoyé par courrier électronique aux médecins concernés soit directement, soit par l'intermédiaire d'un médecin référent de l'équipe. La participation des médecins était volontaire, et chacun était libre mettre fin à sa participation à tout moment.

2.3 Patients inclus

Les données ont été recueillies dans les dossiers des patients ayant reçu au moins une prescription de THU au cours de l'année 2017. Les THU concernés ont donc été : l'allopurinol, le febuxostat, et le probénécide. Seuls les patients ayant déclaré comme médecin traitant un médecin participant à l'étude ont été inclus. Ont été exclus les patients non suivis au cabinet, dont la ou les prescriptions de THU ont été considérées comme des prescriptions ponctuelles (de « dépannage »).

2.4 Méthodes de recueil

Le recueil a porté sur les données informatisées récupérées à partir des logiciels médicaux utilisés par les médecins participant à l'étude. Les éditeurs des logiciels utilisés par les équipes de soins primaires ont été contactés pour aider à l'extraction des données. Nous avons dû renoncer à travailler avec certains centres devant l'absence de réponse des éditeurs de logiciels correspondants ou l'impossibilité d'extraire les données nécessaires à l'étude.

Nous avons finalement pu travailler avec les logiciels suivants :

- Médistory© (Editeur Prokov Editions),
- Chorus© (Editeur ICT).

Tous les dossiers-patients dans ces logiciels ont été consultés sur place dans chaque cabinet, grâce à l'accès à un poste informatique libre. La base de données médicales partagée a permis de faciliter le travail de recueil.

Les données ont été recueillies entre le 14 avril et le 6 juillet 2018, en fonction des jours permettant l'accès à un poste informatique disponible. Un médecin référent pour chaque équipe de soins primaires présent sur place fournissait les codes afin d'accéder au logiciel médical.

Les données ont été recueillies et triées à l'aide d'un tableur Excel©. Les profils des patients ont été anonymisés. Le nom du médecin traitant était renseigné dans le dossier de chaque patient.

2.4.1 Phase 1 : Recueil des données automatisées

2.4.1.1 Recueil des données sur Médistory©

Nous avons été aidés par Mr Gilles Guillon, formateur et expert agréé pour Médistory. La recherche des patients à inclure a été réalisée à l'aide de la fonction de recherche multicritères du logiciel. Les critères utilisés ont été :

- « Recherche de dossiers dans le fichier patients »
- « Ayant des produits classés ATC [Anatomical Therapeutic Chemical Classification System] dans les documents avec la BDM Banque Claude Bernard », soit : « inhibiteurs de la synthèse de la xanthine oxydase » soit « uricosuriques »
- « Dont la date est entre » : « 01/01/2017 » et « 31/12/2017 »

Cette recherche a permis de faire ressortir la liste des patients ayant eu au moins une prescription d'un des trois THU étudiés.

Une fois la liste des patients établie, le reste des données a été recherché dans chaque dossier, en naviguant sur le logiciel à l'aide d'une fonction recherche et de mots clés. La fonction « historique des traitements » du logiciel a permis quant à elle de récupérer les données de prescription du THU (posologies, dates de prescription, durées de prescription et posologies).

2.4.1.2 Recueil des données sur Chorus©

Une requête a été lancée sur un poste de Savenay, seul utilisateur du logiciel Chorus. La requête a été effectuée avec l'aide du Dr Florence Maréchaux, représentante de l'éditeur de logiciel ICT (International Cross Talk), qui nous a guidés dans les manipulations du logiciel. Nous avons utilisé les codes de la classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), afin de constituer la liste de patients à inclure.

Les codes ATC utilisés étaient les suivants :

- Code M04AA01 : Allopurinol
- Code M04AA03 : Febuxostat
- Code M04AB01 : Probenecid Biokanol©

D'autres requêtes ont été croisées avec cette liste de patients pour recueillir les données de l'étude. La majorité des données ont pu être collectées directement dans le logiciel et recueillies sous la forme de tableaux réunis sur Excel©. Seule une donnée biologique, l'uricémie n'a pu être directement extraite du logiciel et a dû être recherchée manuellement dans chaque dossier médical.

2.4.2 Phase 2 : Recueil des données via les médecins

La seconde partie de l'étude a été de recueillir directement auprès des médecins certaines données peu ou mal renseignées dans les dossiers informatiques. Chaque médecin a été contacté par mail afin de remplir une fiche de recueil, avec les mêmes items pour chacun de leurs patients. Après un premier courriel, ils ont été relancés 1 à 2 mois plus tard. La récupération des fiches de recueil remplies s'est déroulée entre le 22 juillet et le 10 octobre 2018.

La fiche de recueil a été préparée avec le Dr JP Fournier, sur la base des données utilisées lors de précédentes études d'audit de pratiques. Ces données concernaient donc : l'indication du THU, le primo-prescripteur du THU et la survenue de crises de goutte récentes (Annexe 1). La fiche de recueil se présentait comme un questionnaire à choix multiples que le médecin pouvait renvoyer par courriel. L'anonymisation des patients a été assurée dans ce document. Un numéro d'identification a été attribué à chaque patient. La liste de correspondance a été laissée aux médecins sur place. La fiche de recueil ne regroupait que les numéros d'identification des patients.

2.5 Analyse des données

Les données ont été recueillies et analysées à l'aide du logiciel Excel© version 2016.

Les statistiques ont été réalisées à l'aide du site BiostaTGV (40). Les variables quantitatives ont été présentées sous la forme : moyenne \pm écart-type, et comparées avec le test t de Student en cas de distribution normale, et avec le test de Mann Whitney dans le cas contraire. Les variables qualitatives ont été représentées par effectif absolu (nombre de cas) et effectif relatif (pourcentage). Elles ont été comparées à l'aide du test de Chi² ou du test exact de Fischer (pour les effectifs théoriques inférieurs à 5). Le risque α a été fixé à 5%, et l'hypothèse H1 bilatérale a été utilisée.

2.6 Données recueillies

2.6.1 Patientèle

Nous avons demandé aux médecins participant le nombre total de patients les ayant déclarés comme médecin traitant, nous permettant de calculer une prévalence de patients sous THU en 2017.

2.6.2 Caractéristiques des patients

2.6.2.1 Données démographiques

Nous avons recueilli les données démographiques suivantes : l'année de naissance et le sexe du patient.

2.6.2.2 Nouveaux patients en 2017

Le nombre de nouveaux patients ayant déclaré leur médecin traitant au cours de l'année 2017 a été recueilli. Leur THU a été considéré comme débuté en 2017.

2.6.3 Caractéristiques du THU

Nous avons récupéré dans les dossiers les paramètres suivants :

- Le THU prescrit en 2017, ou les THU s'il y a eu un changement de THU au cours de l'année.
- La date de première prescription du THU. S'il y a eu changement de THU au cours de l'année 2017, la date de la première prescription du premier THU a été retenue.
- Les durées de prescription sur chaque ordonnance de THU de l'année 2017. Cette donnée nous a permis de juger si le THU avait été prescrit toute l'année ou s'il y avait eu arrêt / interruption du traitement au cours de l'année. Le THU a été considéré comme arrêté lorsqu'il n'y a pas eu de renouvellement du traitement au terme de la durée de la dernière prescription. Nous avons recueilli également la justification de l'arrêt du THU si celle-ci était noté dans le dossier médical. L'éventuelle reprise des traitements en 2018 n'a pas été recherchée.
- La posologie du THU prescrite en 2017, ainsi que les éventuels changements de posologie au cours de l'année.

2.6.4 Données biologiques

2.6.4.1 Clairance de la créatinine

Au vu de l'excrétion urinaire des traitements étudiés (voie d'élimination principale de l'allopurinol et du probénécide), la fonction rénale a été recueillie, afin d'observer l'adaptation posologique des THU. L'estimation de la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft et Gault a été choisie. Les recommandations de l'EULAR 2016 se basent sur des études d'efficacité et de tolérance de l'allopurinol et du febuxostat, prenant en compte la clairance de la créatinine calculées selon cette formule (41–43). Ce choix est confirmé par la HAS qui rappelle que l'adaptation des posologies médicamenteuses se fait par l'estimation de la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft Gault, comme indiqués dans les RCP de chaque médicament (44).

La clairance de la créatinine par Cockcroft Gault n'a pas toujours été retrouvée dans les dossiers, en fonction des laboratoires rendant les résultats (la fonction rénale était alors calculée par la formule MDRD ou CKD-EPI).

Dans les dossiers avec une clairance disponible, nous nous sommes basés sur le premier chiffre de clairance retrouvé en 2017. Si aucune clairance n'était retrouvée cette année, la dernière clairance de 2016 a été prise en compte.

En cas de clairance rendue seulement par les formules MDRD ou CKD-EPI, nous avons calculé la clairance Cockcroft en recueillant le poids du patient, si noté dans le dossier sur une consultation en 2016 ou 2017, et un chiffre de créatinine, le premier en 2017 ou le dernier en 2016. Les clairances ont été calculées selon la formule de Cockcroft Gault suivante :

$$ClCr = ((140 - Age) \times (1,23[H]/1,04[F]) \times Poids) / Créatinine.$$

Le calcul a été réalisé à l'aide d'un site internet de calcul suivant cette formule (45).

En cas de données insuffisantes pour faire ce calcul, la première fonction rénale de 2017 ou la dernière de 2016 estimée par les formules MDRD ou CKD-EPI a été recueillie.

Pour l'allopurinol, l'adaptation posologique à la fonction rénale a été vérifiée grâce au tableau fourni par le RCP de l'ANSM :

Tableau 1: Posologie maximale d'allopurinol préconisée par l'ANSM en fonction de la clairance

Clairance de la créatinine	Dose maximale préconisée
80 < Cl Cr < 100 ml/mn	300 mg/j
40 < Cl Cr < 80 ml/mn	200 mg/j
20 < Cl Cr < 40 ml/mn	100 mg/j
Cl Cr < 20 ml/mn	100 mg/1 jour sur 2

2.6.4.2 Uricémie

Nous avons extrait des dossiers patients les chiffres d'uricémie. Nous avons recueilli les valeurs retrouvées sur l'année 2017 (avec la date du prélèvement sanguin). Pour les patients dont le traitement par THU a été débuté en 2017, seules les valeurs d'acide urique après l'instauration du traitement ont été prises en compte.

Nous avons pu comparer les chiffres trouvés avec l'objectif recommandé d'uricémie sous THU par l'EULAR en 2016 (7). L'objectif était considéré comme atteint si la seule valeur, ou la dernière valeur d'uricémie (si plusieurs chiffres) en 2017 était inférieure ou égale à 60 mg/L (ou 360 µmol/L). Selon les mêmes recommandations, une valeur inférieure à 30 mg/L était considérée comme trop basse.

2.6.5 Indications du THU

Cette donnée a été renseignée par les médecins sur la fiche de recueil transmise à la suite de l'extraction. La demande portait sur l'indication initiale du THU ayant motivé la première prescription. Le médecin pouvait cocher les items suivants :

- La survenue de crise(s) de goutte chez le patient. Il lui était demandé si la fréquence de celles-ci était supérieure à 2 fois par an
- Une hyperuricémie biologique isolée
- Un antécédent de lithiase urinaire
- Une arthropathie uratique radiologique
- Un tophus ou des tophi cliniques

Il lui était possible d'indiquer que la présence de l'un ou l'autre des items lui était inconnue ou même que l'indication initiale du traitement lui était inconnue.

2.6.6 Crises de goutte récentes

Également dans la fiche de recueil, le médecin était invité à indiquer la survenue de crises de goutte récentes chez patient. Nous avons arbitrairement choisi les 5 dernières années avant 2017, soit de 2013 à 2017 inclus.

2.6.7 Statut du primo-prescripteur

Les médecins ont été questionnés sur le médecin ayant démarré le THU. Les réponses possibles étaient : le médecin traitant (eux-mêmes), un autre médecin traitant, un rhumatologue, ou un autre spécialiste. Ils avaient la possibilité d'indiquer si cette information leur était inconnue.

2.7 Respect des recommandations de l'EULAR 2016

Le respect des dernières recommandations de l'EULAR 2016 a été évalué sur l'association des critères d'indication initiale du THU et d'adaptation posologique à la fonction rénale du patient.

Les indications respectant donc ces recommandations sont :

- Des crises de goutte fréquentes (2 ou plus par an)
- Une arthropathie uratique
- Un tophus ou des tophi cliniques
- Et/ou une pathologie lithiasique.

3. RESULTATS

3.1 Diagramme de flux de l'étude

Parmi les équipes de soins primaires du réseau de recherche contactées, 3 ont pu participer à notre étude (figure 1). Un cabinet de convenance travaillant sous Médistory© a également participé. Au total, les patients de 21 médecins ont été inclus, soit 258 patients sous THU en 2017. Parmi les médecins, 11 d'entre eux étaient MSU (Maitre de Stage Universitaire) au moment de l'étude (52,4%).

A l'issue de la phase 2, nous avons pu recueillir des données complètes pour 159 patients (61,6%). Les données de la phase 2 n'ont pas été recueillies pour 99 patients (38,4%) : un médecin est parti en retraite à la fin de l'année 2017, un médecin a refusé de répondre à la fiche de recueil envoyée, un médecin l'a partiellement remplie et 5 médecins n'ont pas répondu.

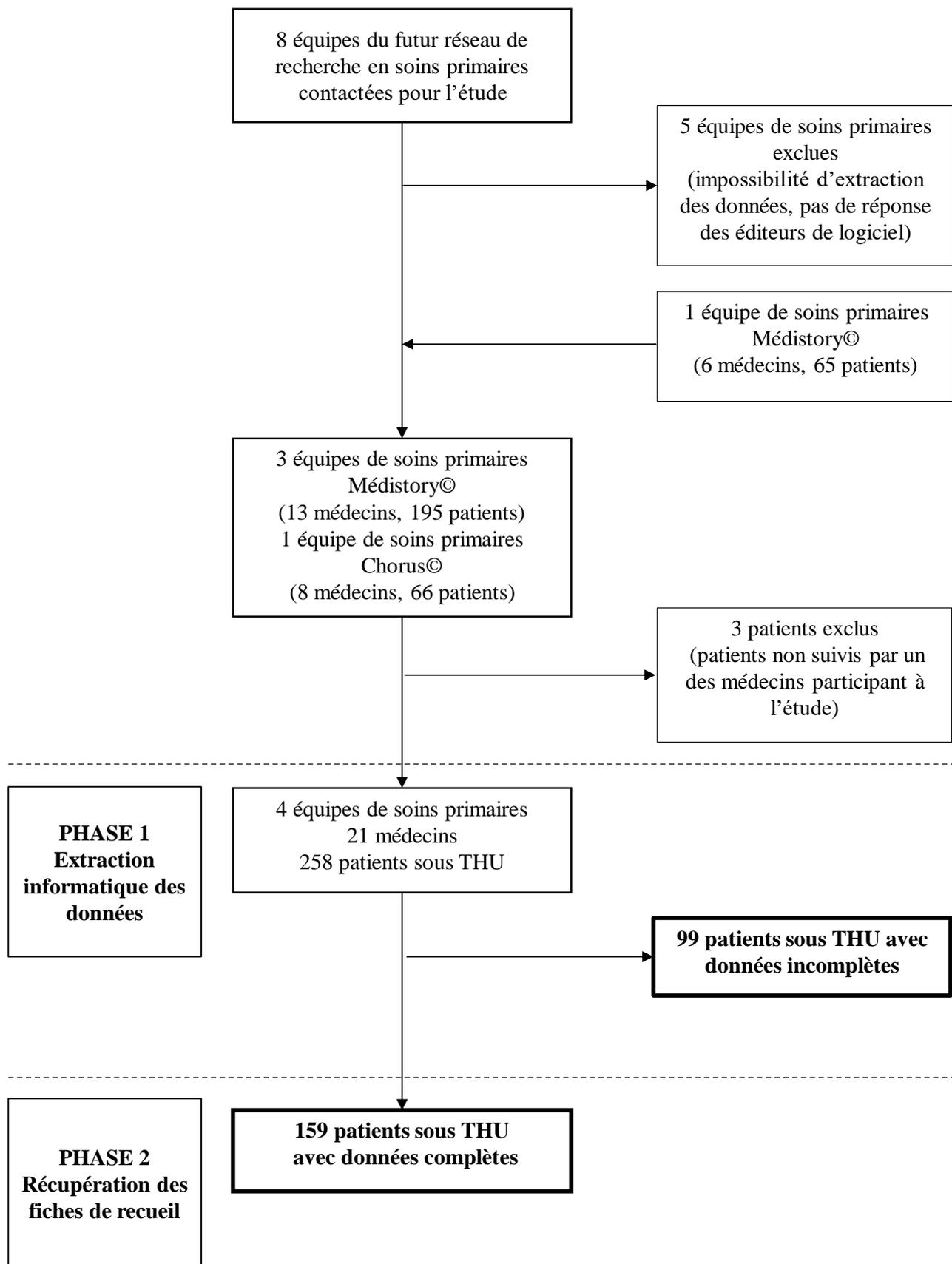


Figure 1: Diagramme de flux de l'étude

3.2 Prévalence des patients sous THU

La prévalence des patients sous THU est approximée à 1,2 % (données recueillies pour 18 médecins). Il y a en moyenne 12 ± 10 patients sous THU par médecin (médiane : 10, min : 1, max : 43).

3.3 Caractéristiques des patients

Tableau 2: Caractéristiques des patients inclus

Caractéristiques	Age*
Age moyen \pm écart type	71 \pm 12 ans
Min	29 ans
Max	93 ans
Médiane	72 ans
Femmes, n (%)	41 (15,9%)

* sauf mention contraire

Les caractéristiques des deux groupes de patients avec des données complètes et des données incomplètes sont similaires (Annexe 2)

3.4 Caractéristiques du THU

Tableau 3: Caractéristiques des THU prescrits

Caractéristiques	n patients (%)
THU prescrit en 2017	
Allopurinol	209 (81,0%)
Febuxostat	46 (17,8%)
Switch febuxostat vers allopurinol en 2017	3 (1,2%)
Durée de prescription	
Moins de 1 an (dont switch)	33 (12,8%)
1 à 5 ans	113 (43,8%)
5 à 10 ans	45 (17,4%)
10 à 15 ans	32 (12,4%)
Plus de 15 ans	35 (13,6%)
Arrêt du THU en 2017	34 (13,2%)
Dont décès	1 (2,9%)
Dont changement de médecin traitant en 2017	5 (14,7%)
Justification arrêt non retrouvée	28 (82,4%)
Arrêt en 2017 d'un THU débuté la même année	10 (3,9%)
Posologie du THU	
Adaptée à la fonction rénale	236 (91,4%)
Non adaptée à la fonction rénale	14 (5,5%)
Dont allopurinol non adapté	14 (5,5%)
Posologie non évaluée (febuxostat et insuffisance rénale sévère)	2 (0,8%)
Pas de fonction rénale récente*	6 (2,3%)

*Absence de données de poids ou de créatinine pour calculer la clairance lorsqu'elle n'était pas présente.

Les deux groupes de patients avec des données complètes et incomplètes sont en annexe (Annexe 2).

Il n'y a eu aucune prescription de probénécide et aucune association de THU retrouvée dans les dossiers.

Des patients sous febuxostat ont été retrouvés pour 12 médecins (57,1% des médecins). Deux médecins émettaient 73,9% des prescriptions de febuxostat.

L'allopurinol a été prescrit à une dose minimale de 100 mg 1 jour sur 2, jusqu'à une dose maximale de 300 mg par jour. Le febuxostat a été prescrit à une posologie minimale de 80 mg 1 jour sur 2 jusqu'à une posologie maximale de 160 mg par jour. Les deux prescriptions de febuxostat à une posologie inférieure à 80mg par jour étaient associées à un objectif d'uricémie non atteint. Dix baisses de posologie ont été observés au cours de l'année 2017 pour les deux THU (3,9%).

Pour 185 patients (71,7%), la clairance de la créatinine par Cockcroft a dû être calculée ou récupérée dans le dossier sous la formule MDRD ou CKD-EPI. Au total, la fonction rénale a été recueillie chez 252 patients (97,7%).

3.5 Indication(s) du THU

La ou les indications du THU ont été recueillies lors de la 2^{ème} phase de l'étude, chez les 159 patients avec données complètes.

Tableau 4: Indications du THU

Indication	n patients (%) (IC 95%)
Crise(s) de goutte	106 (66,7%)
≥ 2 crises par an	32 (20,1%)
<2 crises par an	28 (17,6%)
Fréquence inconnue	46 (28,9%)
Arthropathie uratique (seule ou avec autre indication)	6 (3,8%)
Tophus/tophi cliniques (seuls ou avec autre indication)	2 (1,2%)
Lithiase urinaire (seule ou avec autre indication)	8 (5,0%)
Hyperuricémie asymptomatique	23 (14,5%) (9,0-19,9%)
Inconnue	18 (11,3%)
Autre	3 (1,9%)

Les prescriptions pour hyperuricémie asymptomatique se concentrent sur 6 médecins (28,6% des médecins), dont deux se partagent 60,9% des prescriptions pour cette indication. La

majorité de ces prescriptions ont été initiées par un médecin participant à l'étude (52,2%). Le primo-prescripteur du THU est pour cette indication inconnu pour 6 patients (26,1%).

Pour les patients dont le THU a été arrêté en 2017, l'indication initiale principale était inconnue (21,1%). Parmi les nouvelles prescriptions de 2017, 23 (14,2%) était indiquées par une hyperuricémie asymptomatique (et celles-ci toutes prescrites par un seul médecin).

3.6 Respect des recommandations

En prenant en compte seulement l'indication du THU, les recommandations de l'EULAR 2016 ont été suivies pour 48 patients (30,2%, IC 95% [23,0-37,3]).

En considérant l'indication et l'adaptation de sa posologie à la fonction rénale, les recommandations de l'EULAR 2016 pour la mise en place du THU ont été respectées pour 38 patients (23,9%, IC 95% [17,3-30,5]).

3.7 Uricémie sous THU

Tableau 5: Tableau comparatif de l'uricémie sous THU

	n patients (%)*		
	Allopurinol†	Febuxostat	Total
	212 (82,2%)	46 (17,8%)	258 (100%)
Donnée non disponible	77 (36,3%)	19 (41,3%)	96 (37,2%)
Uricémie moyenne ± écart-type, mg/L	59,9 ± 14,7‡	47,8 ± 19,5‡	57,8 ± 16,3‡
Objectif atteint : uricémie ≤ 60mg/L	89 (65,9%)‡	22 (81,5%)‡	111 (68,5%)‡
Dont uricémie < 30 mg/L	0 (0,0%)‡	8 (29,6%)‡	8 (4,9%)‡
Objectif non atteint : uricémie >60mg/L	46 (34,1%)‡	5 (18,5%)‡	51 (31,5%)‡

* Sauf mention contraire

† dont THU switché au cours de l'année 2017

‡ chez les 162 patients pour lesquels une uricémie est disponible

La majorité des patients (79,6%) ont eu un seul dosage dans l'année, et un patient a eu 10 dosages au cours de l'année.

76,7% des patients dont le THU a été débuté en 2017 ont eu un dosage de l'uricémie dans leur dossier.

La moyenne des valeurs d'uricémie chez les patients traités par allopurinol est significativement différente de la moyenne d'uricémie sous febuxostat ($p=0,0004$).

En considérant un objectif d'uricémie sous THU inférieur à 60 mg/L, il n'y a pas de différence significative entre la proportion des patients ayant atteint l'objectif d'uricémie sous allopurinol (65,9%) et sous febuxostat (81,5%) ($p=0,11$).

La moitié des prescriptions de febuxostat (4 patients) entraînant une uricémie sous le seuil de 30mg/L correspond à un seul prescripteur.

3.8 Primo-prescripteur

Un ancien médecin traitant a initié 41,5% des prescriptions de THU, et 35,9% d'entre elles ont été initiées par le médecin traitant actuel. Un rhumatologue a été impliqué dans 3,8% des prescriptions. Cette donnée était inconnue dans 15,7% des cas et d'autres spécialistes ont débuté le traitement dans 3,1% des cas (endocrinologue, urologue, néphrologue ou SOS médecins).

Pour les patients dont le THU a été arrêté en 2017, le traitement avait été prescrit majoritairement par un ancien médecin traitant (42,1%).

3.9 Crises de goutte récentes

Parmi l'ensemble des patients dont la fiche de recueil a été remplie, 55 patients traités (34,6%) ont consulté pour une ou plusieurs crises de gouttes entre 2013 et 2017. 86 patients sous THU (54,1%) n'ont pas eu de crise de goutte récente. La donnée est inconnue pour 11,3% des cas.

Le THU a été initié il y a plus de 5 ans chez 85 patients dont nous avons les données issues de la fiche de recueil (53,5%). Parmi ces patients les plus anciennement traités, 70,6% n'ont pas eu de crise sous THU entre 2012 et 2017, 21,2% ont eu au moins une crise de goutte entre 2013 et 2017, et la donnée est inconnue pour 8,2% d'entre eux.

Pour les patients dont le traitement a été arrêté en 2017, 52,6% n'ont pas eu de crise de goutte dans les 5 ans, et 36,8% ont eu au moins une crise (l'information est inconnue pour le reste des patients.)

4. DISCUSSION

Notre étude a évalué les pratiques de prescription des THU dans 4 centres de soins primaires en Loire Atlantique et Vendée.

Prévalence

Notre étude a retrouvé une prévalence approximative de patients sous THU en soins primaires en 2017 de 1,2%. Elle est légèrement plus élevée que la prévalence des patients atteints de goutte estimée en 2013 en France à 0,9% (5). La prescription courante de THU pour des indications hors AMM peut expliquer cette différence.

L'étude italienne de 2014 de Pasina *et al.* a estimé que parmi les patients admis en hospitalisation de médecine interne et gériatrie, 8,6 % étaient sous THU (37). La population de cette étude est différente de la nôtre. C'est une population hospitalière de patients de 65 ans et plus, potentiellement sévères cliniquement et poly-morbides. Les pratiques de prescriptions italiennes peuvent être différentes. La prévalence des patients sous THU était de 4,2% en France sur une population également hospitalière (dans un service de rhumatologie) (Annexe 3) (19). Notre étude a inclus des médecins généralistes dont quelques-uns sont MSU, avec certaines équipes participant à un réseau de recherche en soins primaires. Les habitudes de prescription peuvent donc varier, certains médecins étant plus sensibilisés aux risques des traitements chroniques, dont les THU.

Il y a eu en moyenne dans notre étude 12 patients sous THU (\pm 10 patients, médiane =10) par médecin participant à notre étude, avec une grande disparité dans le nombre de patients traités par médecins, entre un à 43 patients traités par médecin. Ces différences de prévalence sont liées à des variations individuelles. Cela peut être dû à des différences de durée d'exercice et de taille de patientèle entre chaque médecin.

Age et sexe

Les caractéristiques démographiques de nos patients sous THU semblent être représentatives, car proches des données de la littérature retrouvées.

L'âge moyen de nos patients inclus en soins primaires (71 ans) est presque identique à l'âge des patients sous THU hospitalisés en rhumatologie (72 ans) (19) (Annexe 3). Ces résultats reflètent les études réalisées suggérant l'augmentation du risque de survenue de goutte avec l'âge. On peut néanmoins s'étonner de l'âge du plus jeune patient inclus traité par THU (29

ans). L'indication du THU pour ce patient est inconnue car le médecin traitant n'a pas répondu au recueil de la phase 2.

La proportion de femmes traitées par THU de 15,9% seulement dans notre étude est en accord avec la prédominance masculine des patients atteints de goutte retrouvées dans les études de prévalence internationales et françaises (1,2,4,5,18,20). Cette tendance a été retrouvée en milieu hospitalier mais avec une part plus importante de femmes traitées (35,3% sous THU), sur un échantillon de petite taille de patients hospitalisés (19).

Caractéristiques des THU

L'allopurinol a été le THU le plus prescrit en 2017 (81,0%). Ces prescriptions sont en accord avec les études internationales, observant également la prescription préférentielle d'allopurinol dans la goutte (16–19) (Annexe 3). Elles sont le reflet des recommandations de l'EULAR en 2016, proposant l'allopurinol en première intention lorsqu'un THU est indiqué, et le febuxostat en deuxième intention en cas d'intolérance ou d'efficacité insuffisante de l'allopurinol (7). Les quelques patients dont le THU a été changé en 2017 ont pourtant tous finalement reçu de l'allopurinol après une période sous febuxostat. Ceci est en accord avec l'étude observationnelle d'une base de patients en soins primaires en France en 2014 (18). La majorité des modifications de THU étaient dans le sens febuxostat vers allopurinol (4,7% des patients sous THU, et 1,2% dans notre étude).

Seuls 2 médecins se partagent près des $\frac{3}{4}$ des prescriptions de febuxostat. Ce sont les prescripteurs dont la part de THU est la plus élevée. Même si l'allopurinol reste le plus prescrit même chez ces médecins, on peut se poser la question de l'influence des visites médicales des laboratoires sur leur choix du febuxostat.

La première prescription retrouvée la plus ancienne remonte à l'année 1998, soit 19 ans de durée de prescription maximale retrouvée. Cette année peut coïncider avec la mise en place des logiciels informatiques dans les cabinets. Certaines premières prescriptions ont pu être antérieures à l'informatisation des cabinets et donc dater d'avant 1998, soit une durée de prescription de THU possiblement de 20 ans ou plus. Plus d'un quart des prescriptions sont supérieures à 10 ans mais 41,5% des prescriptions ont été initiées par un ancien médecin traitant, et poursuivies par le nouveau médecin traitant, ce qui pourrait encore augmenter la durée de prescription retrouvée dans les dossiers informatiques. La goutte est une maladie chronique, et les recommandations récentes sont peu claires sur la durée de prescription du THU. L'ACR préconise la prise continue du THU afin de maintenir une uricémie inférieure à

60mg/L et l'EULAR appuie la même idée de maintenir ce taux d'uricémie à vie, ce qui peut suggérer la prise du THU à vie chez les patients atteints de goutte et hyperuricémiques. 3,9% des THU ont pourtant été débutés en 2017 et arrêtés la même année, soit une durée de traitement inférieur à un an.

On a noté un arrêt du THU au cours de l'année pour 13,2% des patients. Dans l'étude Gospel 3 a été observé 26,3% d'arrêts du traitement par allopurinol mais étonnamment sur une période courte de suivi de 6 mois et une plus large cohorte (16). La majorité des arrêts étaient à l'initiative du patient traité. Dans notre étude, une justification à l'arrêt des THU a été recherchée mais elle n'a pas été retrouvée pour la majorité, témoignant de dossiers informatiques parfois peu ou insuffisamment remplis. La plupart des arrêts des THU survenus en 2017 concernaient des prescriptions dont l'indication initiale était pourtant inconnue des médecins traitants.

Adaptation à la fonction rénale

La fonction rénale a été recueillie pour la majorité des patients (97,7%). L'étude française des patients issus d'une base de données de soins primaires a retrouvé une très faible proportion de patients atteints de goutte (dont 60% sous THU) avec une fonction rénale disponible dans leur dossier (29%) (18) (Annexe 3). Notre étude a élargi la recherche de cette donnée biologique à l'année 2016 lorsqu'elle n'était pas présente en 2017, ce qui peut expliquer cette différence. De plus, les méthodes d'extraction sont différentes car l'étude de 2014 était basée sur un autre logiciel informatique que nous n'avons pas étudié.

91,4% des THU prescrits ont une posologie adaptée à la fonction rénale, rejoignant les 88,2% de bonne adaptation posologique de l'étude menée en rhumatologie sur un plus faible effectif (19) (Annexe 3). Les cas de mauvaise adaptation posologique à la fonction rénale concernent tous un traitement par allopurinol (5,5%). L'excrétion est majoritairement urinaire pour l'allopurinol et les prescripteurs doivent en tenir compte, au risque d'entraîner des effets indésirables pouvant être parfois graves.

Malgré l'absence d'évaluation du traitement par febuxostat lors d'une insuffisance rénale sévère, deux patients (0,8%) dont la clairance était inférieure à 30mL/min étaient traités en 2017 par ce THU. La première prescription du febuxostat a été déclarée dans ces cas comme réalisée par un ancien médecin traitant et donc reconduite par le médecin actuel. Les recommandations actuelles laissent peu de choix aux prescripteurs en soins primaires lorsque le patient présente une insuffisance rénale chronique sévère. L'allopurinol peut être choisi mais prescrit à faible

dose (pouvant entraîner une difficulté à contrôler cliniquement la goutte) et le probénécide est contre indiqué. Le risque est un choix de THU hors AMM. La prescription du THU doit donc être reconsidérée chez ces patients en fonction de l'indication initiale et de la sévérité clinique de la maladie.

Enfin sont à noter deux prescriptions de febuxostat inférieures à la dose minimale recommandée (inférieures à 80mg par jour) associées à un objectif d'uricémie non atteint (supérieur à 60 mg/L).

Primo-prescription

Comme dans l'étude des THU chez les patients hospitalisés en rhumatologie, notre étude retrouve une primo-prescription des THU majoritairement réalisée par des médecins généralistes (97% vs 77,4% pour notre étude), à la seule différence que la donnée était inconnue pour une partie de nos patients (15,7%). Le renouvellement d'une prescription d'un confrère est majoritaire (prescription dans 41,5% des cas par un ancien médecin traitant). La prescription par un rhumatologue reste minoritaire (3,8%) et montre que les médecins généralistes prennent souvent l'initiative de la prescription du THU et font peu appel à un spécialiste pour la mise en place du traitement. Pour certains patients, le THU a été donné par d'autres spécialistes comme les urologues ou néphrologues, expliqué par l'indication des THU dans la prise en charge de lithiases urinaires. Pour la mise en place d'un traitement qui sera probablement pris au long cours, il est plus étonnant de voir SOS médecins en primo-prescripteur.

Indication du THU et respect des recommandations

En ce qui concerne l'indication initiale du THU, 30,2% (IC 95% [23,0-37,3]) seulement des indications justifient l'instauration d'un THU selon les recommandations de l'EULAR 2016. C'est nettement inférieur à la proportion de respect des recommandations de l'ACR 2012 des patients inclus en rhumatologie (50% de conformité : IC 95% [33,2-66,8]) (19) (Annexe 3). La cohorte de patients plus large de notre étude et une population différente peut expliquer les écarts entre prescription et recommandations. Une autre étude italienne a retrouvé une conformité de seulement 8,6% des THU inhibiteurs de la xanthine oxydase avec les mêmes indications (en ajoutant l'hyperuricémie induite par des chimiothérapie) (37). Mais cette étude a étudié un échantillon plus important de patients à leur entrée dans des services d'hospitalisation de médecine interne et de gériatrie sur plusieurs centres hospitaliers. L'écart peut être ici également expliquée par la population d'étude (hospitalière) et des pratiques de prescriptions différentes.

En prenant en compte l'indication du THU et la bonne adaptation à la fonction rénale, le respect des recommandations de l'EULAR descend à 23,9% des dossiers (IC 95% [17.3-30.5]).

Les indications hors AMM des THU sont d'abord représentées par les crises de goutte non fréquentes (46,5%, inférieures à 2 crises par an ou fréquence inconnue) et par l'hyperuricémie asymptomatique (14,5%).

L'évaluation du respect des recommandations dans notre étude se fait au regard des recommandations les plus récentes. Pour certaines des plus anciennes premières prescriptions, l'absence de consensus sur l'instauration des THU à l'époque peut expliquer des excès de prescription, et l'écart avec les recommandations d'aujourd'hui.

Les réponses des médecins à la fiche de recueil quant à l'indication des THU montrent une certaine méconnaissance de l'indication du THU chez leur patient. Même s'ils ont la notion de crises de goutte subies par leur patient (chez 66,7% des patients), beaucoup n'en connaissent pas la fréquence de survenue qui est pourtant un critère déterminant pour la mise en place du THU, et pourrait être un argument de réévaluation du traitement en cas de reconduction du THU après la prescription d'un confrère.

Dans 11,3% des cas de prescription de THU, l'indication initiale du THU n'est pas connue. Ces patients sous THU pourraient être éligibles à une déprescription ou au moins à une réévaluation de leur traitement par leur médecin traitant.

Hyperuricémie asymptomatique

La non-conformité des prescriptions des THU avec les dernières recommandations sont également expliquées par une part de prescription pour hyperuricémie asymptomatique chez 23 patients (14,5%, IC 95% [9,0-19,9]). Cette part était de 35,3% (IC 95% [19,2-51,4]) dans l'étude des patients hospitalisés en rhumatologie (19) (Annexe 3). La prescription pour hyperuricémie asymptomatique dans notre étude est moins fréquente. Elle est probablement influencée par une plus grande population de patients traités et un petit nombre de prescripteurs inclus (contrairement aux patients hospitalisés en rhumatologie qui correspondent à chacun un prescripteur différent). A nouveau, les caractéristiques de nos prescripteurs peuvent jouer (certains MSU et certains participant au réseau de recherche, peut-être plus au fait des dernières recommandations).

L'hyperuricémie biologique est un facteur de risque de survenue de goutte, mais la majorité des patients avec une hyperuricémie ne développent pas de goutte (9). Malgré des études identifiant l'hyperuricémie comme facteur de risque cardiovasculaire (46,47), il n'a pas été montré de

diminution du risque cardiovasculaire après la prise d'un THU inhibiteur de la xanthine oxydase (48). De plus, l'EULAR rappelle que certaines études ont suggéré l'effet protecteur de l'acide urique sur la survenue de maladie neurodégénératives c'est pourquoi il n'est pas conseillé de baisser l'uricémie sous 30mg/dL.

Les recommandations actuelles ne préconisent donc pas le traitement par THU de l'hyperuricémie biologique lorsqu'elle est asymptomatique (7,29), d'autant plus que la prise du THU n'est pas dénuée de risques. Des lettres ont été envoyées aux professionnels de santé en 2012 et 2013 par l'ANSM pour l'allopurinol et le laboratoire commercialisant l'Adenuric® (febuxostat) les informant sur les risques de toxidermies graves pour les deux THU (49,50). L'allopurinol est le premier pourvoyeur de toxidermies bulleuses en Europe et de DRESS syndrome dans le monde. Le febuxostat peut être également responsable de choc anaphylactiques et de thrombopénies. L'ANSM précise que la moitié des cas d'hypersensibilité à l'allopurinol surviennent à la suite d'un non-respect des recommandations d'adaptation posologique à la fonction rénale, mais aussi lors d'utilisations hors AMM fréquentes. Elle rappelle de ne pas instaurer l'allopurinol en cas d'hyperuricémie asymptomatique confirmant les recommandations de l'EULAR et de l'ACR. L'étude italienne de Pasina *et al.* a d'ailleurs remarqué que ces effets indésirables survenaient plus souvent chez les patients traités à tort par THU pour une hyperuricémie asymptomatique (37).

Pourtant, malgré ces nouvelles recommandations et mises en garde, nous observons dans notre étude que le traitement par THU pour hyperuricémie asymptomatique est encore une pratique courante en soins primaires, puisque 14,2% des nouvelles prescriptions de THU initiées en 2017 sont motivées par cette indication. Un seul médecin est responsable de toutes les nouvelles prescriptions pour cette indication. Pour les prescriptions plus anciennes pour hyperuricémie asymptomatique, plus de la moitié celles-ci (52,2%) ont été initiées par les médecins traitants actuels ayant répondu sur la fiche de recueil. Au total, la prescription pour hyperuricémie asymptomatique se concentre sur une partie seulement des prescripteurs (environ 1/3 des prescripteurs) avec un partage de 60,9% de ces prescriptions hors AMM entre deux d'entre eux. Parmi ces comportements se retrouvent donc une majorité de primo-prescription mais aussi des renouvellements systématiques de prescriptions fait par un ancien médecin traitant.

La thèse d'E. Tourzel réalisée en 2017 donne des pistes sur les déterminants de la prescription des THU en soins primaires en cas d'hyperuricémie asymptomatique (51). Les médecins généralistes ont en général une difficulté de déprescription, notamment des traitements pris par leur patient depuis des années, comme cela peut être le cas pour les THU. Cette difficulté peut

être renforcée en cas de renouvellement d'un traitement mis en place initialement par un confrère. Les THU bénéficient d'une inertie thérapeutique, et ne sont pas prioritaires lors de la réévaluation d'une ordonnance de traitement de médicaments chroniques. Les prescripteurs peuvent avoir une réticence à l'arrêt du traitement, et des risques induits par l'arrêt du traitement. A l'inverse, il est mis en évidence une méconnaissance d'un côté des effets indésirables graves pouvant être entraînés par les THU mais également une méconnaissance des médecins généralistes des dernières recommandations sur le sujet, obligeant le médecin à mettre à jour régulièrement ses connaissances. Enfin, les préférences du patient peuvent influencer le prescripteur, en exigeant un traitement devant un résultat biologique dépassant la norme sur ses analyses ou en refusant l'arrêt d'un traitement pris depuis des années.

Nous avons vu que les définitions de l'hyperuricémie asymptomatique sont fréquemment modifiées. Elle peut être séparées en deux stades : avec ou sans dépôts articulaires d'urate de sodium. Ces nouvelles définitions peuvent risquer d'inciter les praticiens à réaliser des échographies ou ponctions articulaires en cas d'hyperuricémie biologique. La positivité de l'imagerie ou des ponctions pourrait conduire le prescripteur à une attitude préventive, aboutissant à un surtraitement par THU.

Surveillance biologique du THU

La surveillance régulière de l'uricémie constitue un moyen de suivi important des patients traités par THU. Au cours de l'année 2017, 62,8% des patients ont eu au moins un résultat d'uricémie dans leur dossier. Cette surveillance est plus régulière chez nos patients traités par THU que celle retrouvée dans certaines études françaises et européennes. 32% des patients en France en soins primaires ont eu une uricémie disponible dans leur dossier sur l'année 2014, mais la population est une population de patients goutteux qu'ils soient sous THU ou non (18). Cette proportion baisse à 9% et 14 % respectivement en Allemagne et Grande Bretagne, mais évaluée sur une plus longue période sur des patients goutteux traités ou non, influencés par des pratiques de suivi probablement différentes dans ces pays (4). A l'inverse, notre résultat reflète ceux de l'étude GOSPEL 3 qui retrouve quant à elle 77% des médecins généralistes ayant fait prélever et noté dans leur dossiers médicaux une uricémie (16) (Annexe 3).

La majorité des patients de notre étude ont un seul prélèvement annuel d'uricémie retrouvé dans leur dossier (79,6%), et il en est de même pour les patients nouvellement traités en 2017 (76,7% des nouveaux traités).

L'EULAR en 2016 propose de titrer le THU en surveillant l'uricémie jusqu'à l'objectif, sans en préciser la fréquence, comme l'ANSM qui parle d'« intervalles réguliers » pour l'allopurinol (7,26). L'ACR en 2012 recommande de prélever l'uricémie toutes les 2 à 5 semaines jusqu'à atteinte de l'objectif, et de poursuivre la surveillance tous les 6 mois après l'objectif atteint(29). On aurait donc pu s'attendre dans notre étude à une fréquence plus élevée de surveillance biologique, au moins deux fois dans l'année, voire plus en cas de début du THU qui doit être titré au démarrage en fonction des résultats.

La surveillance biologique dans notre étude est donc moins fréquente qu'attendue au vu des recommandations internationales. La non prescription ou la faible prescription de prélèvement d'uricémie peut être expliquée par un oubli du médecin, sa méconnaissance quant à la surveillance biologique du THU, l'absence de prise de sang prévue pour vérifier des paramètres biologiques liées à d'autres comorbidités, ou encore une rémission clinique de la goutte ne faisant pas penser à surveiller la biologie.

Uricémie sous THU

Dans notre étude, les patients ont en 2017 une uricémie moyenne à 57,8mg/L (\pm 16,3mg/L), soit inférieure à la cible de 60mg/L recommandée. On remarque néanmoins de grandes disparités, avec un écart type large. Il en est de même en observant séparément les patients sous febuxostat (47,8mg/L en moyenne \pm 19,5mg/L) et sous allopurinol (59,9 mg/L en moyenne \pm 14,7mg/L). La moyenne sous allopurinol est tout juste sous la cible à atteindre. L'ensemble des patients de l'étude observationnelle en soins primaires en 2014 avait un taux moyen d'uricémie plus élevé de 68,3 mg/L (IC 95% [67,2-69,4]) mais incluait à la fois des patients traités par THU et non traités (18). A l'inverse, dans l'étude GOSPEL 3, les patients traités par allopurinol avaient une uricémie moyenne supérieure à l'objectif de 67,7 mg/L (\pm 16,3mg/L) (16) (Annexe 3).

Chez nos patients, la moyenne d'uricémie sous febuxostat (47,8 mg/L) est statistiquement différente de la moyenne sous allopurinol (59,9mg/L) ($p=0,0004$), ce qui suggère un contrôle de l'uricémie par le febuxostat supérieur à l'allopurinol. Dans la même idée, les seuls des patients qui ont une uricémie trop basse sous 30mg/L sont sous febuxostat, ce qui n'est actuellement pas recommandé par l'EULAR (7). Dans notre étude, un seul médecin est responsable de la moitié des prescriptions de febuxostat avec une uricémie trop basse sous 30mg/L. La question du surtraitement par THU se pose chez ce médecin, la balance bénéfique clinique-risque du THU doit être évaluée. Sa patientèle traitée par THU pourrait constituer une population intéressante éligible à un essai de déprescription.

Parmi nos patients ayant eu au moins un prélèvement de l'uricémie au cours de l'année, l'objectif d'uricémie a été atteint dans 65,9% des cas chez les patients sous allopurinol et dans 81,5% des cas chez les patients sous febuxostat. Nous avons trouvé qu'il n'y avait pas de différence significative entre les patients sous allopurinol et les patients sous febuxostat quant à l'atteinte de l'objectif recommandé d'uricémie (<60mg/L) ($p=0,11$). Le faible effectif de patients avec un chiffre d'uricémie disponible notamment dans le groupe febuxostat peut expliquer le manque de puissance pour montrer une différence statistiquement significative. Au total, ce sont 68,5% des patients qui atteignent l'objectif d'uricémie sous THU au cours de l'année 2017. La récupération de cette donnée biologique chez les 96 patients restants aurait pu affiner ce résultat final. Nous n'avons pas observé l'atteinte de cet objectif en fonction de la durée totale de traitement par THU ou de la posologie prescrite, ce qui aurait pu faire ressortir une différence entre les deux THU.

En 2009, l'étude française GOSPEL 3 en soins primaires a retrouvé que moins d'un tiers des patients goutteux (28,0%) avaient une uricémie inférieure à la valeur cible après les 6 mois de suivi, qu'ils soient traités ou non (16). Dans la même idée, dans l'étude observationnelle de 2014 ayant étudié une base de données de patients atteints de goutte en soins primaires, l'uricémie était inférieure à l'objectif de 60mg/L pour 39% des patients (traités ou non par THU). Les auteurs n'ont pas étudié la corrélation entre la prise d'un des THU et l'atteinte de cet objectif (18). En 2012-2013, 57,9 % des patients hospitalisés sous THU dans un service de rhumatologie (pour lesquels un prélèvement a été réalisé en cours d'hospitalisation) avaient une uricémie sous la cible, ce qui se rapproche de notre résultat (19) (Annexe 3).

Le febuxostat semble bien être associé à un meilleur contrôle de l'uricémie comparativement à l'allopurinol, comme retrouvé dans plusieurs essais contrôlés randomisés (études FACT, APEX, EXCEL et CONFIRMS (41,52–55)).

Crises de goutte récentes

Il apparaît en soins primaires que la prise en charge des patients goutteux par THU est suboptimale sur le plan clinique. En effet, encore 21,2% des patients traités par THU depuis plus de 5 ans ont subi au moins une crise de goutte dans les 5 dernières années. Ces résultats se basent sur les déclarations des médecins traitants au cours de la phase 2. Ils peuvent être sous-estimés, si les patients n'ont pas consulté leur médecin traitant pour leur crise de goutte (ou ont consulté un autre médecin), ou si la crise de goutte n'a pas été notifiée dans le dossier informatif par le médecin. La majorité des arrêts en 2017 des THU (53,3%) semble avoir été motivée par l'absence de crise de goutte en 5 ans.

Forces et limites de l'étude

Forces

A notre connaissance, notre étude est la première qui s'intéresse aux pratiques de prescriptions de THU chez des patients en soins primaires, qu'ils soient utilisés en suivant l'AMM ou non. La goutte est la pathologie inflammatoire rhumatismale la plus courante et les praticiens en soins primaires sont fréquemment amenés à la prendre en charge.

Notre étude est une étude multicentrique se déroulant sur deux départements (Loire-Atlantique et Vendée). Les cabinets de médecine générale, situés en secteur urbain et semi-rural, sont représentatifs de la diversité des modes d'exercice. L'ensemble des médecins généralistes des différents centres de soins ont accepté de participer à notre étude. L'étude a porté sur un grand nombre de patients (258 patients).

L'audit, méthode d'étude choisie, permet une évaluation de la pratique des soins et est une bonne méthode pour observer des écarts entre prescription et recommandations. Elle nous a permis de calculer la prévalence des patients traités par THU en médecine générale.

Le mode de recueil des données de la phase 1 est original. L'extraction de données informatisées constitue une nouvelle méthode de recherche en médecine générale.

L'étude a été menée en deux phases, une extraction des données informatisées, suivie par une fiche de recueil remise aux médecins, constituant deux modes de recueil différents pour notre étude, en enrichissant les données de prescription recueillies.

Limites

Phase 1 de l'étude

Un des biais est en lien avec la méthode de recueil de la phase 1. Seules les données extraites des dossiers informatisés ont été analysées, ne représentant probablement pas l'ensemble des prescriptions des médecins traitants. Une ou plusieurs rencontres de soins réalisées hors du cabinet, une mauvaise intégration des données de consultation, de prescription ou de biologie dans le dossier informatique, peuvent sous-estimer le nombre de patients traités, de prescriptions ou faussement s'apparenter à un arrêt de traitement.

De plus certaines données de prescription, notamment de biologie, étaient parfois absentes des dossiers des patients (données sur la fonction rénale ou l'uricémie par exemple).

L'étude n'a pas pu être réalisée pour plusieurs équipes de soins primaires contactées dont le logiciel informatique n'était pas compatible avec l'extraction souhaitée, limitant le nombre de centres de soins et de patients inclus. Nous avons pu travailler sur deux logiciels informatiques seulement, avec des possibilités d'extraction différentes. Un des logiciels (Medistory©) a nécessité la recherche manuelle des données dans chaque dossier, pouvant être source d'erreur dans le recueil.

Phase 2 de l'étude

Seule une partie des médecins a répondu, correspondant à deux tiers des patients pour lesquels des données complètes ont été recueillies. Les résultats de la phase 2 ne sont donc pas représentatifs de l'ensemble des prescripteurs, et donc de l'ensemble des patients inclus. Les réponses des médecins sont soumises à une possibilité de mauvaise compréhension de la fiche de recueil. Les réponses données dépendent également de la connaissance des médecins de la prescription de THU de leur patient, impliquant un biais possible de mémorisation. De nombreux items de la fiche de recueil ont été codés « inconnu » par les médecins participants.

La fiche de recueil a été rempli par des médecins sensibilisés aux travaux de recherche en médecine générale, notamment les médecins MSU (9 MSU, soit 64,3 % des médecins ayant participé à la phase 2). Leur formation continue a pu biaiser leurs prescriptions.

Analyse des résultats

Les THU sont des médicaments pris de façon chronique, pouvant être soumis à un défaut de compliance par les patients. Pendant une première année de traitement par THU aux USA, une bonne observance a été attribuée à seulement 56% des patients quel que soit le THU pris (39). Plus récemment aux Pays Bas, 51,7% des patients ont pris leur THU plus de 80% des jours de l'année de traitement étudiée et seuls 42,7% des patients prenaient encore leur traitement après un an (56). Notre étude n'ayant pas évalué l'observance, il se peut que des traitements aient pu être interrompus ou pris de façon discontinue par les patients, et avoir une influence sur nos résultats d'uricémie retrouvés.

5. CONCLUSION

Les THU sont largement prescrits en soins primaires. La prévalence des patients sous THU a été estimée à 1,2% dans notre étude.

Une majorité des prescriptions de THU ne sont pas conformes aux recommandations les plus récentes. Il apparaît que la plupart de ces prescriptions sont renouvelées pendant des années. Malgré une surveillance biologique du traitement non optimale, la cible d'uricémie est souvent atteinte sous THU. Il reste cependant des patients sous THU au long cours pour lesquels la goutte n'est pas contrôlée cliniquement.

Même si les prescripteurs semblent adapter les THU à la fonction rénale de leur patient, certaines utilisations hors AMM sont maintenues pendant des années exposant à un risque d'effets indésirables parfois graves. Cela pose notamment le problème du traitement de l'hyperuricémie asymptomatique par THU, qui est encore une pratique régulière chez certains médecins généralistes. L'amélioration des pratiques de prescription des THU passe par une réactualisation des connaissances des praticiens concernant les dernières recommandations.

La réévaluation de l'indication des THU doit être systématique pour les prescripteurs renouvelant des ordonnances de traitement de fond incluant un THU.

Les conséquences observées lors de l'arrêt du THU au cours d'un essai de déprescription en soins primaires pourraient aider les prescripteurs à décider de la poursuite ou non du traitement en cas d'indication hors AMM.

6. BIBLIOGRAPHIE

1. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum.* 2011 Oct;63(10):3136–41.
2. Robinson PC, Taylor WJ, Dalbeth N. An Observational Study of Gout Prevalence and Quality of Care in a National Australian General Practice Population. *J Rheumatol.* 2015 Sep 1;42(9):1702–7.
3. Miao Z, Li C, Chen Y, Zhao S, Wang Y, Wang Z, et al. Dietary and lifestyle changes associated with high prevalence of hyperuricemia and gout in the Shandong coastal cities of Eastern China. *J Rheumatol.* 2008 Sep;35(9):1859–64.
4. Annemans L, Spaepen E, Gaskin M, Bonnemaire M, Malier V, Gilbert T, et al. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000-2005. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jul 1;67(7):960–6.
5. Bardin T, Bouée S, Clerson P, Chalès G, Flipo R-M, Lioté F, et al. Prevalence of Gout in the Adult Population of France: Gout Prevalence in France. *Arthritis Care Res.* 2016 Feb;68(2):261–6.
6. Zalokar J, Lellouch J, Claude JR. Serum urate and gout in 4663 young male workers. *Sem Hopitaux Organe Fonde Par Assoc Enseign Med Hopitaux Paris.* 1981 Apr 8;57(13–14):664–70.
7. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan;76(1):29–42.
8. Lin KC, Lin HY, Chou P. The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study. *J Rheumatol.* 2000 Jun;27(6):1501–5.
9. Rott KT. Gout. *JAMA.* 2003 Jun 4;289(21):2857.
10. Champion EW, Glynn RJ, Delabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the normative aging study. *Am J Med.* 1987 Mar;82(3):421–6.
11. Richette P, Bardin T. Epidémiologie de la goutte. *La Lettre du Rhumatologue.* 2012 Sep;(384).
12. Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr Opin Rheumatol.* 2014 Mar;26(2):186–91.
13. Chalès G. How should we manage asymptomatic hyperuricemia? *Joint Bone Spine* [Internet]. 2018 Oct [cited 2019 Jan 21]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1297319X18304020>
14. Dalbeth N, Stamp L. Hyperuricaemia and gout: time for a new staging system? *Ann Rheum Dis.* 2014 Sep;73(9):1598–600.

15. Lioté F, Ea K, Saraux A. GOSPEL 1000: Goutte- Observation des Stratégies de Prise en charge En médecine ambulatoire. Etude prospective 2008-2009 en France. Société Française de rhumatologie. 2009;
16. Goossens J, Lancrenon S, Lanz S, Ea H-K, Lambert C, Guggenbuhl P, et al. GOSPEL 3: Management of gout by primary-care physicians and office-based rheumatologists in France in the early 21st century - comparison with 2006 EULAR Recommendations. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* 2017 Jul;84(4):447–53.
17. Richette P, Flipo RN, Patrikos DK. Characteristics and management of gout patients in Europe: data from a large cohort of patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015 Feb;19(4):630–9.
18. Maravic M, Hincapie N, Pilet S, Flipo R-M, Lioté F. Persistent clinical inertia in gout in 2014: An observational French longitudinal patient database study. *Joint Bone Spine* [Internet]. 2017 May [cited 2017 Dec 7]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1297319X17300854>
19. Banse C, Fardellone P, Paccou J. Prevalence of treatment of hyperuricemic in patients admitted to the Rheumatology ward and evaluation of compliance with the 2012 ACR Guidelines. *Joint Bone Spine.* 2014 Oct;81(5):461–2.
20. Wallace KL, Riedel AA, Joseph-Ridge N, Wortmann R. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population. *J Rheumatol.* 2004 Aug;31(8):1582–7.
21. Choi HK, Mount DB, Reginato AM, American College of Physicians, American Physiological Society. Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med.* 2005 Oct 4;143(7):499–516.
22. Saderne S. L'acide urique: une molécule physiologique pouvant être pathologique [Internet]. Limoges; 2013 [cited 2017 Nov 14]. Available from: <http://scd.unilim.fr/theses/muLsgZDT.pdf>
23. Prescrire rédaction. Probenécide: arrêt d'un hypo-uricémiant parfois utile? *Rev Prescrire.* 2016 Dec;36(398):903.
24. Prescrire rédaction. Probenécide: importé et rétrocedable. 2017 May;37(403):341.
25. Mohammad S, Giattino SL, Keenan RT. Current and Emerging Therapies for Gout. *Curr Treat Options Rheumatol.* 2015 Jun;1(2):143–55.
26. ANSM. RCP des spécialités à base d'Allopurinol [Internet]. 2013 [cited 2017 Dec 21]. Available from: ansm.sante.fr/content/download/46769/603569/.../ddl-130225-Allopurinol_rcp.pdf
27. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit: Adenuric 80mg [Internet]. 2014 [cited 2017 Dec 21]. Available from: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161208136631/anx_136631_fr.pdf
28. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit: Probenecid Biokanol [Internet]. 2014 [cited 2017 Dec 21]. Available from: ansm.sante.fr/content/download/99435/1262171/.../rs-161221-Probenecid_RCP.pdf

29. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res.* 2012 Oct;64(10):1431–46.
30. Qaseem A, Harris RP, Forciea MA, for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017 Jan 3;166(1):58.
31. Mikuls TR, MacLean CH, Olivieri J, Patino F, Allison JJ, Farrar JT, et al. Quality of care indicators for gout management. *Arthritis Rheum.* 2004 Mar;50(3):937–43.
32. Dalbeth N, Bardin T, Doherty M, Lioté F, Richette P, Saag KG, et al. Discordant American College of Physicians and international rheumatology guidelines for gout management: consensus statement of the Gout, Hyperuricemia and Crystal-Associated Disease Network (G-CAN). *Nat Rev Rheumatol.* 2017 Aug 10;13(9):561–8.
33. Neogi T, Jansen TLTA, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, et al. 2015 Gout Classification Criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative: ACR/EULAR CLASSIFICATION CRITERIA FOR GOUT. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Oct;67(10):2557–68.
34. Crise de goutte. Pour le diagnostic, un score alliant clinique et uricémie, voire une échographie. *Prescrire.* 2018 Jul;38(417).
35. Neogi T. ACR-EULAR Gout Classification Criteria Calculator [Internet]. [cited 2018 Jul 17]. Available from: <http://goutclassificationcalculator.auckland.ac.nz/>
36. Sivera F, Andrés M, Carmona L, Kydd ASR, Moi J, Seth R, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis.* 2014 Feb;73(2):328–35.
37. Pasina L, Brucato AL, Djade CD, Di Corato P, Ghidoni S, Tettamanti M, et al. Inappropriate prescription of allopurinol and febuxostat and risk of adverse events in the elderly: results from the REPOSI registry. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014 Dec;70(12):1495–503.
38. 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 Oct 1;66(10):1311–5.
39. Harrold LR, Andrade SE, Briesacher BA, Raebel MA, Fouayzi H, Yood RA, et al. Adherence with urate-lowering therapies for the treatment of gout. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(2):R46.
40. BiostaTGV. Tests statistiques en ligne [Internet]. Available from: <https://biostatgv.sentiweb.fr/?module=tests>
41. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(2):R63.

42. Perez-Ruiz F, Hernando I, Villar I, Nolla JM. Correction of allopurinol dosing should be based on clearance of creatinine, but not plasma creatinine levels: another insight to allopurinol-related toxicity. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. 2005 Jun;11(3):129–33.
43. Stamp LK, O'Donnell JL, Zhang M, James J, Frampton C, Barclay ML, 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 Feb;63(2):412–21.
44. HAS. Bon usage des technologies de santé. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique [Internet]. 2012 [cited 2018 Apr 16]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/evaluation_du_debit_de_filtration_glomerulaire_et_du_dosage_de_la_creatininemie_dans_le_diagnostic_de_la_maladie_renale_chronique_chez_ladulte_-_fiche_buts.pdf
45. Mignard P. Medicalcul. Clearance de la créatinine: formule de Cockroft [Internet]. [cited 2018 May 22]. Available from: <http://medicalcul.free.fr/cockroft.html>
46. Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, Hazen SL, Hoogwerf BJ. Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease: A preventive cardiology information system (PreCIS) database cohort study. *Arthritis Rheum*. 2008 Feb;58(2):623–30.
47. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and risk of stroke: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2009 Jul 15;61(7):885–92.
48. Pham T. Gout and hyperuricemia. *La Lettre du Rhumatologue*. 2014 Jan;(398).
49. ANSM. Allopurinol et risque de survenue de toxidermies graves. Information destinée aux prescripteurs et aux pharmaciens. 2013.
50. Laboratoires Menarini. Lettre aux professionnels de santé sur le risque de survenue de réaction d'hypersensibilité grave, incluant le syndrome de Stevens- Johnson et des chocs anaphylactiques aigus lors de la prise d'Adenuric® (fébuxostat). 2012.
51. Tourzel E. Etude qualitative des déterminants de la prescription et de la non prescription des inhibiteurs de la xanthine oxydase dans l'hyperuricémie asymptomatique en médecine générale. Nice; 2017.
52. Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, et al. Febuxostat Compared with Allopurinol in Patients with Hyperuricemia and Gout. *N Engl J Med*. 2005 Dec 8;353(23):2450–61.
53. Schumacher HR, Becker MA, Wortmann RL, MacDonald PA, Hunt B, Streit J, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: A 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov 15;59(11):1540–8.

54. Becker MA, Schumacher HR, MacDONALD PA, Lloyd E, Lademacher C. Clinical Efficacy and Safety of Successful Longterm Urate Lowering with Febuxostat or Allopurinol in Subjects with Gout. *J Rheumatol*. 2009 Jun;36(6):1273–82.
55. Garcia-Valladares I, Khan T, Espinoza LR. Efficacy and safety of febuxostat in patients with hyperuricemia and gout. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2011 Oct;3(5):245–53.
56. Janssen CA, Oude Voshaar MAH, Vonkeman HE, Krol M, van de Laar MAFJ. A retrospective analysis of medication prescription records for determining the levels of compliance and persistence to urate-lowering therapy for the treatment of gout and hyperuricemia in The Netherlands. *Clin Rheumatol*. 2018 Aug;37(8):2291–6.

ANNEXES

Annexe 1: Fiche de recueil de la phase 2

Avec votre consentement, des données ont été collectées dans les dossiers de vos patients traités par hypo-uricémiant (THU) au cours de l'année 2017. Cependant, certaines données descriptives ne peuvent être recueillies dans les dossiers. C'est pourquoi nous vous demandons de préciser certains aspects de la prescription du traitement hypo-uricémiant pour chacun de vos patients traités. Plusieurs réponses peuvent être cochées. Les questions sont les suivantes :

- Connaissez-vous l'indication **initiale** du traitement hypo-uricémiant donné à votre patient(e) ? (L'indication initiale est celle **ayant motivé la première prescription** du traitement)
- Quel est le primo prescripteur du traitement hypo-uricémiant donné ? (Prescripteur ayant donné pour la première fois le traitement)
- Il y a-t-il eu des crises de goutte récentes, de 2013 à 2017 inclus ?

Patient n° ...	<ul style="list-style-type: none">● Avant la première mise en place du THU, il y a-t-il eu :<ul style="list-style-type: none">- Crise(s) de goutte : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Je ne sais pas <input type="checkbox"/> si oui : ≥ 2 crises par an ? : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Je ne sais pas <input type="checkbox"/>- Hyperuricémie biologique isolée : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Je ne sais pas <input type="checkbox"/>- Antécédent de lithiase urinaire : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Je ne sais pas <input type="checkbox"/>- Insuffisance rénale chronique : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Je ne sais pas <input type="checkbox"/>- Signes radiologiques de goutte chronique (arthropathie uratique) : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Je ne sais pas <input type="checkbox"/>- Tophus/ tophi clinique(s) : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Je ne sais pas <input type="checkbox"/>- Indication inconnue : <input type="checkbox"/>● Primo prescripteur du THU : Médecin traitant actuel <input type="checkbox"/> Ancien médecin traitant <input type="checkbox"/><ul style="list-style-type: none">Rhumatologue <input type="checkbox"/> Autre (précisez) : Je ne sais pas <input type="checkbox"/>● Crise(s) de goutte entre 2013 et 2017 (inclus) ? : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Je ne sais pas <input type="checkbox"/> Si oui : combien (précisez) :
-------------------	---

Annexe 2: Tableau comparatif des caractéristiques patients et THU

n patients (%) *

Caractéristiques patients	Avec données complètes (159 patients)	Avec données incomplètes (99 patients)
Age moyen ± écart type	71 ± 12 ans	70 ± 12 ans
Min	38	29
Max	92	93
Médiane	72	72
Femmes, n (%)	19 (11,9%)	22 (22,2%)
Caractéristiques THU		
THU prescrit en 2017		
Allopurinol	135 (84,9%)	74 (74,8%)
Febuxostat	22 (13,8%)	24 (24,2%)
Switch febuxostat vers allopurinol en 2017	2 (1,3%)	1 (1,0%)
Autre THU	0 (0%)	0 (0%)
Durée de prescription		
Moins de 1 an (dont switch)	16 (10,1%)	17 (17,2%)
1 à 5 ans	70 (44,0%)	43 (43,4%)
5 à 10 ans	30 (18,9%)	15 (15,2%)
10 à 15 ans	18 (11,3%)	14 (14,1%)
Plus de 15 ans	25 (15,7%)	10 (10,1%)
Arrêt du THU en 2017	21 (13,2%)	13 (13,1%)
Dont décès	1 (4,8%)	0 (0%)
Dont changement de médecin traitant en 2017	2 (9,5%)	3 (23,1%)
Justification arrêt non retrouvée	18 (85,7%)	10 (76,9%)
Arrêt en 2017 d'un THU débuté la même année	5 (31,3%)	6 (37,5%)
Posologie du THU		
Adaptée à la fonction rénale	142 (89,3%)	94 (95,0%)
Non adaptée à la fonction rénale	10 (6,3%)	4 (4,0%)
Dont allopurinol non adapté	10 (100%)	4 (100%)

Posologie non évaluée (febuxostat et insuffisance rénale sévère)	2 (1,3%)	0 (0%)
Pas de fonction rénale récente	5 (3,1%)	1 (1,0%)

*Sauf mention contraire

Annexe 3 : Caractéristiques des études françaises sur les pratiques de prescription pour la goutte et les THU

Caractéristiques de l'étude	Notre étude (2017)	GOSPEL 3 (2009) (16)	Banse <i>et al.</i> (2012-2013) (19)	Maravic <i>et al.</i> (2014) (18)
Type d'étude	Etude de pratique descriptive multicentrique	Etude de pratique descriptive prospective multicentrique	Etude descriptive monocentrique	Etude de pratique descriptive multicentrique
Population	Patients de soins primaires sous THU issus d'une base de données informatisées	Patients goutteux consultant en soins primaires ou en rhumatologie	Patients hospitalisés dans un service de rhumatologie	Patients goutteux issus d'une base de données informatisées
Prévalence des patients sous THU	1,2%	ND	4,2%	ND
Age moyen des patients sous THU	71 ans	ND	72 ans	67,5 ans
Patients sous allopurinol	81%	67,3% à l'inclusion en soins primaires	79,4%	44,9%
Patients avec au moins un contrôle annuel de la fonction rénale	97,7%	ND	ND	29%
Bonne adaptation du THU à la fonction rénale	91,4%	ND	88,2%	ND
Respect des recommandations (Indication du THU)	EULAR 2016 30,2% (IC 95% : 23,0-37,3)	ND	ACR 2012 50% (IC 95% : 33,2-66,8)	ND
Prescription pour hyperuricémie asymptomatique	14,5% (IC 95% : 9,0-19,9)	ND	35,3% (IC 95% : 19,2-51,4)	ND
Patients avec au moins un contrôle annuel de l'uricémie	62,8%	77% en soins primaires	ND	32%
Uricémie moyenne	57,8mg/L (\pm 16,3mg/L)	67,7 mg/L (\pm 16,3mg/L) en soins primaires	ND	68,3 mg/L (IC 95% : 67,2-69,4)
Atteinte de l'objectif d'uricémie	68,5%	28%	57,9% (dosage de l'uricémie pendant l'hospitalisation)	39%

ND : Non disponible

Vu, le Président du Jury,
Pr Benoit le Goff

Vu, le Directeur de Thèse,
Dr Jean-Pascal Fournier

Vu, le Doyen de la Faculté,

Prescription des traitements hypo-uricémiants en soins primaires en 2017. Évaluation du respect des recommandations de l'EULAR 2016.

Introduction : La prévalence de la goutte a été estimée à 0.9% en France en 2013. L'European League Against Rheumatism (EULAR) a édité les recommandations les plus récentes sur le sujet. Les indications des traitements hypo-uricémiants (THU) sont précises, limitées et n'incluent pas l'hyperuricémie asymptomatique.

Objectif : Observer les pratiques de prescription des THU par les médecins généralistes, quelle que soit leur indication. Les objectifs secondaires étaient d'estimer la prévalence de prescription des THU, d'évaluer le respect des dernières recommandations de l'EULAR 2016, et de décrire les caractéristiques des prescriptions initiales des THU.

Méthode : Etude observationnelle descriptive transversale de pratique. L'étude s'est déroulée en deux phases successives : une extraction de données automatisées au sein des centres de soins primaires inclus, puis un recueil des données de prescription initiale par une fiche de recueil remplie par les médecins.

Résultats : 258 patients sous THU en 2017 ont été inclus, dont 159 patients ayant des données complètes à l'issue de la 2^{ème} phase de l'étude. Nous avons estimé la prévalence de patients traités par THU en 2017 à 1,2%. L'allopurinol a été le THU le plus prescrit (81,0%). 91,4% des THU étaient prescrits à une posologie adaptée à la fonction rénale du patient. L'indication initiale déclarée principale des THU était la survenue de crise de goutte (66,7%). L'hyperuricémie asymptomatique était l'indication du THU pour 14,5% des patients (IC 95% [9,0-19,9]). Les recommandations de l'EULAR ont été respectées pour 23,9% des patients concernant l'indication et l'adaptation posologique à la fonction rénale (IC 95% [17,27-30,53]). L'uricémie moyenne sous allopurinol était significativement différente de celle sous febuxostat (59,9 mg/L contre 47,8 mg/L, $p=0,0004$). 68,5% des patients ont atteint l'objectif d'uricémie en 2017. Il n'y avait pas de différence significative entre l'atteinte de l'objectif d'uricémie (inférieur à 60mg/L) sous allopurinol et sous febuxostat (65,9% contre 81,5%, $p=0,11$). 21,2% des patients traités depuis plus de 5 ans ont subi au moins une crise de goutte récente.

Conclusion : La prévalence de prescription des THU en soins primaires est élevée. Elle reflète des pratiques de prescriptions le plus souvent non conformes aux recommandations récentes, dont des prescriptions hors AMM. La plupart des THU sont prescrits à une posologie adaptée à la fonction rénale du patient, et permettent d'atteindre l'objectif d'uricémie dans la majorité des cas. La balance bénéfice-risque des THU doit être régulièrement réévaluée. D'autres études pourraient être menées afin d'aider les prescripteurs en soins primaires à améliorer leur prescription des THU.

MOTS-CLES

Traitement hypo-uricémiant, goutte, soins primaires, hyperuricémie asymptomatique