Revue du rhumatisme 87 (2020) 332–341

Disponible en ligne sur ScienceDirect www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France EM|consulte www.em-consulte.com

Recommandations et méta-analyses

Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la goutte : le traitement hypo-uricémiant

Tristan Pascart[a], Augustin Latourte[b], Gérard Chalès[c], Laurence Coblentz-Baumann[d], Alain Cohen-Solal[e], Hang-Korng Ea[b], René-Marc Flipo[f], Jacques Grichy[g], Emmanuel Letavernier[h], Frédéric Lioté[b], Sébastien Ottaviani[i], Pierre Sigwalt[b], Guy Vandecandelaere[j], Pascal Richette[b], Thomas Bardin[b,*]

[a] *Service de rhumatologie, physiopathologie des maladies osseuses inflammatoires, GH de l'institut catholique de Lille, université de Lille, EA4490, 2, rue Ambroise-Paré, Lille, France*
[b] *Service de rhumatologie, hôpital Lariboisière, AP–HP, inserm U1132 BIOSCAR, université de Paris, Paris, France*
[c] *Faculté de médecine de Rennes, Rennes, France*
[d] *Département de médecine générale, université de Paris, Paris, France*
[e] *Service de Cardiologie, Hôpital Lariboisière, AP–HP, inserm U942 MASCOT, université de Paris, Paris, France*
[f] *Service de rhumatologie, CHU de Lille, université de Lille, Lille, France*
[g] *Exercice libéral, Montlignon, France*
[h] *Service de physiologie, hôpital Tenon, AP–HP, inserm U1155, UPMC université Paris-6, Sorbonne universités, Paris, France*
[i] *Service de rhumatologie, hôpital Bichat, AP–HP, Paris, France*
[j] *Exercice libéral, Saint-Omer, France*

INFO ARTICLE

Historique de l'article :
Disponible sur Internet le 30 juillet 2020

Mots clés :
Traitement hypouricémiant
Allopurinol
Fébuxostat
Prophylaxie
Éducation

RÉSUMÉ

Objectif. – Développer des recommandations de la Société Française de Rhumatologie pour la prise en charge du traitement hypouricémiant de la goutte.
Méthodes. – À partir d'une revue systématique de la littérature, un groupe de travail composé de neuf rhumatologues (hospitaliers ou libéraux), trois généralistes, un cardiologue, un néphrologue et un patient a élaboré des recommandations fondées sur les preuves. Le groupe de travail a rédigé une première ébauche des recommandations au cours d'une réunion et les a finalisées en utilisant la technique Delphi.
Résultats. – Une série de trois principes généraux et cinq recommandations a été élaborée. Les principes généraux soulignent l'importance de l'éducation du patient, particulièrement la nécessité d'expliquer l'importance de l'abaissement chronique de l'uricémie afin de permettre la dissolution des cristaux, la résolution des symptômes cliniques et la prévention des complications. Un traitement hypouricémiant est indiqué dès la confirmation du diagnostic de la goutte. Il faut réduire l'uricémie à un taux inférieur à 300 µmol/L (50 mg/L) chez tous les patients, ou au moins inférieur à 360 µmol/L (60 mg/L) lorsque la cible de 300 µmol/L ne peut pas être atteinte, et la maintenir à ce niveau à vie avec une surveillance régulière. Le choix du médicament hypouricémiant dépend de la fonction rénale : si le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) est supérieur à 60 mL/min/1,73m^2, l'allopurinol est indiqué en première intention ; en cas de DFGe de 30 à 60 mL/min/1,73m^2, l'utilisation de l'allopurinol doit être prudente et le fébuxostat est une alternative ; en cas de DFGe inférieur à 30 mL/min/1,73m^2, il faut éviter l'allopurinol et préférer le fébuxostat. La prévention des crises de goutte induites par le traitement hypouricémiant se fait par l'augmentation progressive de la posologie de l'hypouricémiant et l'adjonction de colchicine à faible dose pendant au moins 6 mois. Les facteurs de risque et maladies cardiovasculaires, le syndrome métabolique et l'insuffisance rénale chronique sont à dépister et à prendre en charge.
Conclusion. – Ces recommandations se veulent être un guide clair et simple pour la conduite du traitement hypouricémiant en France.
© 2020 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : thomas.bardin@aphp.fr (T. Bardin).

https://doi.org/10.1016/j.rhum.2020.07.009
1169-8330/© 2020 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

1. Introduction

La goutte est provoquée par de la présence de cristaux d'urate monosodique (UMS) qui se forment en cas d'hyperuricémie prolongée [1,2]. C'est la plus fréquente des arthrites : en France la prévalence est de 0,9 % de la population adulte [3]. Elle se manifeste par des crises douloureuses récidivantes [2] et, en l'absence de traitement, peut entraîner le développement de tophus invalidants et d'une arthropathie destructrice. Elle est souvent associée à des comorbidités rénales, métaboliques et cardiovasculaires qui aggravent son pronostic [4,5]. L'objectif du traitement à long terme de la goutte est de prévenir les crises douloureuses et les complications de la maladie par la dissolution des cristaux pathogènes.

De nombreuses sociétés de rhumatologie internationales, dont l'ACR (American College of Rheumatology), l'EULAR (European League Against Rheumatisms) et la BSR (British Society of Rheumatology) ont publié ces dernières années des recommandations pour la prise en charge des patients goutteux, avec certaines divergences en raison d'habitudes locales et de l'insuffisance des données scientifiques [6–9]. Le manque de preuves scientifiques incontestables a conduit la société des médecins généralistes américains, l'ACP (American College of Physicians), en première ligne pour la prise en charge de la grande majorité des patients goutteux, à proposer une stratégie très différente des sociétés de rhumatologie [10,11]. En France, comme dans les autres pays, la prise en charge de la goutte reste souvent imparfaite [12,13] et on voit encore assez souvent des gouttes non contrôlées malgré un diagnostic ancien [14]. À ce jour, il n'existait pas de recommandations françaises pour la prise en charge des patients goutteux.

L'objectif de ce travail est de proposer aux médecins français des recommandations pour le traitement hypouricémiant de la goutte prenant en compte les données nouvelles depuis les recommandations de 2016 de l'EULAR et les spécificités françaises. Les recommandations pour la prise en charge des crises de goutte étaient le sujet d'un premier article [15].

2. Méthodes

La Société française de rhumatologie (SFR) a constitué un groupe de travail composé de neuf rhumatologues (hospitaliers ou libéraux), trois généralistes, un néphrologue, un cardiologue et un patient. Les recommandations de l'EULAR de 2016 ont été prises comme point de départ [8] et les données scientifiques ont été actualisées par une revue systématique de la littérature couvrant la période de janvier 2016 à avril 2019. Réalisée sur MedLine (via PubMed) par un membre du groupe de travail (TP), cette revue de la littérature a couvert tous les aspects relatifs à la prise en charge à long terme de la goutte, avec une attention particulière pour la tolérance, l'efficacité, et les effets rénaux et cardiovasculaires des traitements hypo-uricémiants actuellement disponibles, en s'appuyant de préférence sur des essais contrôlés et randomisés ou des études d'observation bien conduites. La méthode GRADE a été appliquée pour évaluer la qualité des données. Les membres du groupe se sont ensuite réunis pour une journée de travail où l'ensemble des résultats de la revue systématique de la littérature a été présenté, débattu et analysé ; le groupe de travail a alors formulé une première version de principes généraux et de recommandations, avec l'intention de ne retenir que les aspects les plus importants du traitement au long cours afin de proposer des recommandations simples et faciles à retenir. Ce document préliminaire a ensuite été soumis à un vote par internet selon la méthode Delphi. Chaque membre a été invité à évaluer son degré d'agrément pour chaque recommandation et principe préliminaire en utilisant une échelle de 11 points (0 = en désaccord total ; 10 = en accord total) et a pu proposer des changements de formulation. Pour être acceptée, une recommandation nécessitait un niveau d'agrément ≥ 5 de chaque participant avec une médiane de ≥ 7. Sinon, ou en cas de changement de formulation, un nouveau tour Delphi était réalisé jusqu'à l'acceptation de toutes les recommandations.

Les recommandations ont été présentées et discutées au Congrès 2019 de la SFR et adressées à un groupe externe au comité, composé de rhumatologues et de généralistes afin de vérifier leur pertinence et leur clarté.

3. Résultats

La revue de la littérature a trouvé 2143 publications (y compris des doublons) dont 128 abstracts ont été examinés. Quatre-vingt-onze articles complets ont été analysés et présentés au groupe de travail (Fig. 1). Deux tours Delphi ont permis d'arriver à un consensus sur une série de trois principes généraux et cinq recommandations spécifiques (Tableau 1).

4. Principes généraux

- L'information et l'éducation du patient sont essentielles au succès du traitement de fond de la goutte. (accord du groupe de travail $10{,}0 \pm 0/10$, niveau de preuve 1b, recommandation de Grade A).

Les données récentes montrent clairement qu'il est possible de traiter de façon efficace les patients goutteux bien informés et éduqués [16]. Il faut que les patients soient acteurs de la prise en charge de leur maladie et reçoivent une éducation dans cette perspective, particulièrement au cours des premières visites [17] :

- le patient goutteux doit savoir que les crises de goutte sont l'expression de dépôts chroniques de cristaux d'urate. Le but du traitement est l'abaissement permanent de l'uricémie afin d'obtenir la dissolution de ces dépôts, la disparition des signes cliniques et la prévention des complications chroniques de la goutte. (accord du groupe de travail $9{,}77 \pm 0{,}62/10$, niveau de preuve 2a, 4, recommandation de Grade B–D).

Il est bien connu que les cristaux d'UMS sont responsables de la goutte. Les cristaux provoquent les accès goutteux principalement par l'activation de l'inflammasome [18], s'accumulent dans les tophus et sont la cause d'érosions goutteuses. Les patients doivent bien comprendre qu'il faut se débarrasser de ces cristaux pour faire disparaître les crises douloureuses, dissoudre les tophus et éviter ou améliorer l'arthropathie uratique. Il faut également informer les patients de la possibilité de dissoudre les cristaux d'UMS grâce à la diminution à long-terme de l'uricémie [19] en dessous du point de saturation de l'urate monosodique [20] :

- il faut que le médecin prenne le temps d'informer le patient sur :
  - l'importance d'obtenir une valeur cible d'uricémie qui permette la dissolution des cristaux,
  - l'importance de l'adhésion au long cours au traitement hypo-uricémiant,
  - le risque de crises de goutte à l'instauration des médicaments hypo-uricémiants,
  - le risque cardiovasculaire, métabolique et rénal associé à la goutte,
  - les adaptations nécessaires du mode de vie (éviter alcools et sodas sucrés, encourager l'activité physique et la réduction pondérale),

  (accord du groupe de travail $9{,}54 \pm 0{,}90/10$, niveau de preuve 2a, 2c, recommandation de Grade B).

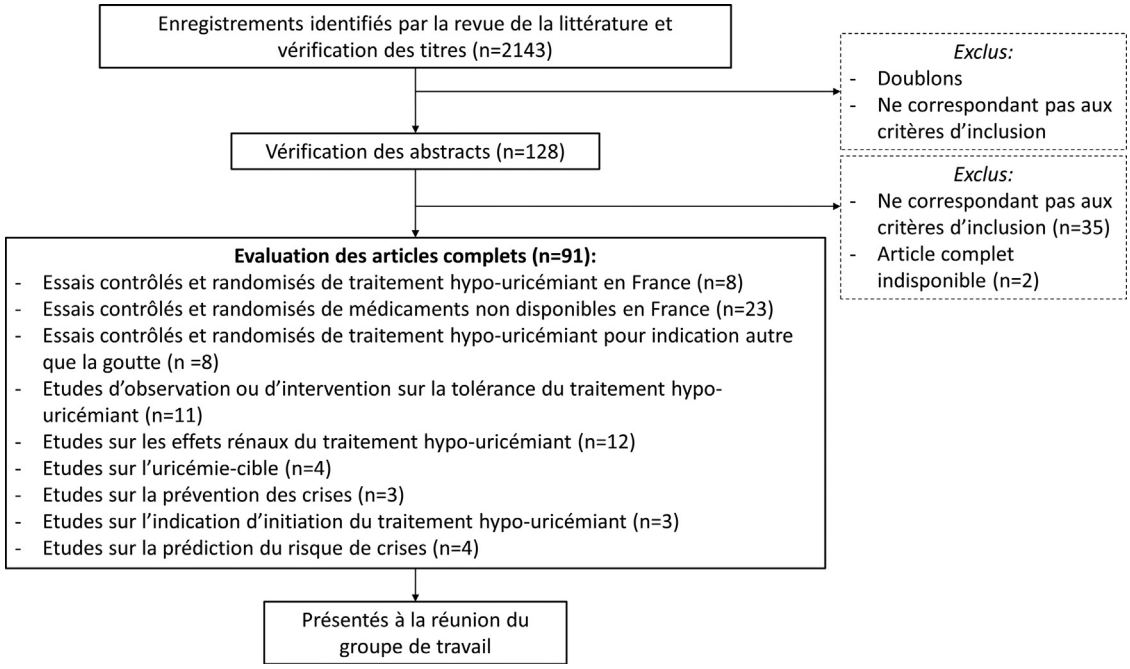


Fig. 1. Déroulement de la revue systématique de la littérature.

L'information du patient sur sa maladie joue un rôle clé dans le succès à long terme du traitement de la goutte [16,17,21]. Cette information prend du temps et, bien conscient de la difficulté à la délivrer dans le contexte de soins quotidiens, le groupe de travail propose que cela puisse être réparti sur plusieurs visites initiales. Il est important que les goutteux comprennent que le processus de dissolution des cristaux d'UMS est lent et ne commence que lorsque le taux cible d'uricémie est atteint [22,23], ce qui requière une adhérence au long cours aux médicaments hypo-uricémiants. Du fait de l'observance médiocre des goutteux au traitement hypouricémiant, mise en évidence par plusieurs études [24,25], le groupe de travail souligne l'importance de l'éducation pour améliorer l'adhérence à long terme et la nécessité d'y consacrer du temps très tôt dans la prise en charge des patients [17,21]. On sait que l'initiation d'un traitement hypouricémiant augmente le risque de crises de goutte. L'information du patient sur ce risque et son caractère transitoire, vise à diminuer la fréquence d'une interruption du traitement en cas de crise [26]. Il faut aussi veiller à ce que les patients aient conscience de la sévérité potentielle de la goutte, et de son association à des comorbidités qui ont un impact sur la qualité de vie et la mortalité [5,27–30], ce qui renforce l'intérêt du traitement hypouricémiant. Les efforts diététiques doivent se focaliser sur l'élimination de la consommation d'alcool (y compris la bière avec/sans alcool) et de boissons sucrées au fructose et sur la réduction du poids en cas de surcharge pondérale, car ces facteurs augmentent l'uricémie, même si l'amélioration obtenue par une modification du style de vie reste modeste [31,32].

5. Recommandations

- un traitement hypouricémiant permanent est indiqué dès que le diagnostic de goutte est retenu (accord du groupe de travail 9,75 ± 0,65/10, niveau de preuve 4, recommandation de Grade D).

Toute prescription de médicament nécessite une évaluation préalable du rapport bénéfice/risque. Les médicaments hypo-uricémiants ont des effets indésirables et n'échappent pas à cette règle générale. De ce fait, les recommandations antérieures listaient des éléments de gravité de la goutte conditionnant l'introduction d'un traitement pharmacologique hypouricémiant (nombre de crises, tophus, urolithiases, maladies rénales chroniques, jeune âge, comorbidités cardiovasculaires...) et ne préconisaient pas l'utilisation de médicaments hypo-uricémiants dès la première crise [6,8,9]. Notre perception de la goutte a néanmoins changé, en particulier parce que la goutte est maintenant considérée comme un facteur de risque indépendant de mortalité prématurée [33,34], et parce que l'on sait aussi que les comorbidités s'accumulent au cours de son évolution [35], ce qui complique sa prise en charge [27]. De plus, le retard à la prescription d'un traitement hypo-uricémiant permet la croissance des dépôts cristallins, ce qui va en rendre la dissolution plus difficile. En tenant compte de ces données, le groupe de travail recommande, de façon unanime, l'introduction des hypo-uricémiants dès que diagnostic de goutte est établi, afin de prévenir l'aggravation chronique de la maladie. De plus, ayant subi les douleurs intenses des crises de goutte, le patient intégré au groupe de travail, comme ceux qui avaient participé à l'élaboration des recommandations de l'EULAR [8], a souhaité éliminer le risque de récidives le plus rapidement possible. L'indication d'un traitement hypouricémiant dès la confirmation du diagnostic a l'avantage de simplifier le message, d'éviter la prise en compte d'une liste d'items à identifier avant prescription, et de limiter le risque de sous-traitement. En revanche, il n'existe pas, à ce jour, de preuve du bénéfice du traitement de l'hyperuricémie asymptomatique, tandis que le risque thérapeutique reste au minimum inchangé. Ainsi, le groupe de travail retient l'obligation d'une certitude du diagnostic de goutte pour indiquer la prescription d'un hypouricémiant et ne recommande pas l'utilisation des médicaments hypo-uricémiants en cas d'hyperuricémie asymptomatique.

- l'uricémie doit être abaissée à moins de 360 μmol/L (60 mg/L) et si possible à moins de 300 μmol/L (50 mg/L), chez tous les goutteux. Une fois la cible atteinte, le traitement doit être maintenu, et l'uricémie doit être contrôlée une à deux fois par an ;
(accord du groupe de travail 9,77 ± 0,45/10, niveau de preuve 2q,3q, recommandation de Grade B–C).

Tableau 1
Principes généraux et recommandations spécifiques pour le traitement hypo-uricémiant.

	Catégorie de preuve	Grade de recommandation	Niveau d'accord (moyenne ± écart type)
Principes généraux			
A L'information et l'éducation du patient sont essentielles au succès du traitement de fond de la goutte	1b	A	10,0 ± 0
B Le patient goutteux doit savoir que les crises de goutte sont l'expression de dépôts chroniques de cristaux d'urate. Le but du traitement est l'abaissement permanent de l'uricémie afin d'obtenir la dissolution de ces dépôts, la disparition des signes cliniques et la prévention des complications chroniques de la goutte	2a, 4	B-D	9,77 ± 0,62
C Il faut que le médecin prenne le temps d'informer le patient sur: 1. L'importance d'obtenir une valeur cible d'uricémie qui permette la dissolution des cristaux 2. L'importance de l'adhésion au long cours au traitement hypouricémiant 3. Le risque de crises de goutte à l'instauration des médicaments hypo-uricémiants 4. Le risque cardiovasculaire, métabolique et rénal associé à la goutte 5. Les adaptations nécessaires du mode de vie (éviter alcools et sodas sucrés, encourager l'activité physique et la réduction pondérale)	2a, 2c	B	9,54 ± 0,90
Recommandations spécifiques			
1 Un traitement hypouricémiant permanent est indiqué dès que le diagnostic de goutte est retenu	4	D	9,75 ± 0,65
2 L'uricémie doit être abaissée à moins de 360 μmol/L (60 mg/L) et si possible à moins de 300 μmol/L (50 mg/L), chez tous les goutteux. Une fois la cible atteinte, le traitement doit être maintenu, et l'uricémie doit être contrôlée une à deux fois par an	2b, 3a	B-C	9,77 ± 0,45
3 Choix du médicament hypouricémiant à l'initiation du traitement : Lorsque le DFGe est supérieur à 60 mL/min/1,73 m^2, l'hypouricémiant de première intention est l'allopurinol. Il doit être débuté à 50–100 mg par jour et sa posologie doit être augmentée par paliers de 50 à 100 mg toutes les 2–4 semaines jusqu'à obtention de l'uricémie cible Lorsque le DFGe est compris entre 30 et 60 mL/min/1,73 m^2, la prescription d'allopurinol doit être prudente et le fébuxostat est une alternative à considérer Lorsque le DFGe est inférieur à 30 mL/min/1,73 m^2, l'allopurinol ne doit pas être utilisé et le fébuxostat doit être privilégié L'utilisation du fébuxostat doit être prudente en cas de maladie cardiovasculaire sévère	1b, 4	A-D	9,08 ± 1,04
4 Prévention des crises de goutte induites par l'initiation du traitement hypouricémiant : Il faut prévenir les crises dès l'instauration du traitement hypouricémiant en associant à la prescription initiale, en l'absence de contre-indication, de 0,5 ou 1 mg par jour de colchicine pendant au moins 6 mois et en augmentant progressivement des doses d'hypouricémiant	1c	A	9,62 ± 0,79
5 Comorbidités de la goutte Les maladies et facteurs de risques cardiovasculaires, le syndrome métabolique et l'insuffisance rénale doivent être dépistés et pris en charge	4	D	9,85 ± 0,58

La dissolution des cristaux d'UMS est un processus lent. Le suivi par scanner double énergie ou DECT (dual-energy computed tomography) a montré que la dissolution des cristaux d'UMS était incomplète même après deux ans d'un traitement dont la cible d'uricémie était < 360 μmol/L [22,23]. Étant donnée la corrélation entre la charge en cristaux d'UMS et le risque de crises de goutte [36,37] et puisque le seul essai qui ait montré une relation nette entre l'abaissement de l'uricémie et la diminution des accès goutteux concernait des patients dont l'uricémie était, en grande majorité, inférieure à 300 μmol/L [16], le groupe de travail recommande l'objectif d'une uricémie inférieure à 300 μmol/L dans le traitement hypouricémiant de la goutte. Cet objectif n'est pas limité aux gouttes tophacées, mais est à généraliser afin de réduire la période de persistance des cristaux d'UMS chez tous les goutteux. Il est possible que l'uricémie fluctue, même si la dose du médicament hypouricémiant reste inchangée. Aussi est-il important de surveiller l'uricémie, sans que l'on puisse dire si le rythme devrait être d'une ou de deux fois par an [38] :

- choix de médicaments hypo-uricémiants :
  - lorsque le débit de filtration glomérulaire (DFGe) est supérieur à 60 mL/min/1,73m^2, le traitement de première ligne est l'allopurinol. La dose initiale d'allopurinol est de 50 à 100 mg/j, à augmenter par palier de 50 à 100 mg toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à atteindre l'uricémie-cible,
  - lorsque le DFGe est de 30 à 60 mL/min/1,73m^2, il faut utiliser l'allopurinol avec prudence et considérer un traitement alternatif avec le fébuxostat,
  - lorsque le DFGe est inférieur à 30 mL/min/1,76m^2, il faut éviter l'allopurinol et préférer le fébuxostat,
  - le fébuxostat est à prescrire avec prudence chez les personnes ayant des maladies cardiovasculaires sévères (accord du groupe

de travail de 9,08 ± 1,04/10, niveau de preuve 1b, 4, recommandation de Grade A–D).

Une longue expérience d'utilisation, une efficacité prouvée et un faible prix contribuent à faire de l'allopurinol le médicament de choix pour un traitement hypouricémiant chez les patients ayant une fonction rénale normale. Les effets indésirables de l'allopurinol les plus redoutés sont les réactions cutanées graves ; il faut appliquer la règle d'une dose initiale basse à augmenter progressivement jusqu'à atteindre la cible d'uricémie souhaitée, car plusieurs études ont montré que cela permettait de réduire l'incidence des réactions cutanées graves [39]. L'insuffisance rénale étant depuis longtemps considérée comme un facteur de risque de réactions cutanées graves, la réglementation française requiert que la dose maximale d'allopurinol soit ajustée à la clairance de la créatinine [40]. Même si cette règle historique a été récemment contestée [41], la prudence reste de vigueur lors de la prescription de l'allopurinol chez les personnes ayant une insuffisance rénale chronique et la molécule est à éviter chez les patients ayant un DFGe inférieur à 30 mL/min/1,73m^2.

En cas d'insuffisance rénale, le fébuxostat semble être une alternative intéressante à l'allopurinol car son excrétion ne se fait que partiellement par le rein. Nous pensons que l'on peut prescrire le fébuxostat, avec prudence, même chez les patients ayant un DFGe inférieur à 30 mL/min/L,73m^2 car plusieurs études, bien que de faibles effectifs et pour la plupart rétrospectives, ont montré un profil d'efficacité/sécurité respecté [42,43]. En revanche, en cas d'antécédent de maladie cardiovasculaire sévère, l'utilisation de fébuxostat est déconseillée en raison de la constatation d'une mortalité plus élevée chez les patients traités par fébuxostat par rapport à ceux traités par l'allopurinol dans l'essai CARES [44] et du risque d'événements cardiovasculaires lors de son arrêt brutal [45]. Une maladie cardiovasculaire sévère est définie comme un antécédent d'infarctus du myocarde ou une angine de poitrine instable, un accident ischémique transitoire, un événement vasculaire cérébral, une artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique, une revascularisation coronarienne ou carotidienne ou un diabète compliqué. Le comité suggère que l'avis d'un cardiologue soit pris lorsque le traitement par fébuxostat est néanmoins considéré chez un patient ayant un antécédent cardiovasculaire sévère.

En cas de DFGe entre 30 et 60 mL/min/1,73m^2, et en particulier en cas d'antécédents cardiovasculaires, on peut prescrire l'allopurinol, mais avec beaucoup de prudence : la dose initiale sera réduite (50 mg/j), le rythme de surveillance resserré et la progression de la posologie ralentie, surtout si l'on ne peut atteindre l'uricémie-cible qu'en dépassant la dose théorique autorisée par la clairance de la créatinine. En effet, des données récentes suggèrent que les doses d'allopurinol supérieures aux limitations rénales sont efficaces et bien tolérées, mais les études ne nous paraissent pas complètement rassurantes en raison de leurs faibles effectifs en regard de la rareté des réactions cutanées graves [46,47] :

- prévention des crises de goutte induites par l'initiation du traitement hypouricémiant :
  il faut prévenir les crises dès l'instauration du traitement hypouricémiant en associant à la prescription initiale, en l'absence de contre-indication, de 0,5 ou 1 mg par jour de colchicine pendant au moins 6 mois et en augmentant progressivement des doses d'hypouricémiant ;
  (accord du groupe de travail de 9,62 ± 0,79, niveau de preuve 1c, recommandation de Grade A).

L'initiation d'un traitement hypouricémiant est fréquemment associée à une augmentation du risque de crises, comparé au placebo, dans les 6 à 12 mois suivant l'atteinte de l'uricémie-cible [16]. Les données récentes montrent que le risque de crises après initiation du traitement hypouricémiant, que ce soit par l'allopurinol ou par le fébuxostat, est réduit si l'on introduit le traitement à doses progressives [16,48]. Une faible dose de colchicine diminue aussi le nombre de crises induites par le traitement hypouricémiant [49]. La toxicité de la colchicine est augmentée chez les patients en insuffisance rénale [50] ou qui prennent des médicaments qui interfèrent avec son métabolisme, en particulier la ciclosporine, le kétoconazole, les macrolides, le ritonavir et, à un moindre degré, le vérapamil [51,52]. Dans ces situations, un dépistage fréquent des effets indésirable et une réduction de la dose de colchicine (0,5 mg tous les deux jours chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée) sont préconisés. La non utilisation de la colchicine en cas d'insuffisance rénale sévère ou en présence d'effets indésirables du médicament est une conduite de bon sens, mais le comité n'a pas connaissance de données permettant une recommandation plus élaborée :

- comorbidités de la goutte
  - Les maladies et facteurs de risques cardiovasculaires, le syndrome métabolique et l'insuffisance rénale doivent être dépistés et pris en charge,
    (accord du groupe de travail de 9,85 ± 0,58/10, niveau de preuve 4, recommandation de Grade D).

La goutte est une affection métabolique chronique fréquemment associée à des comorbidités dont l'hypertension, le diabète de type 2, la dyslipidémie, les maladies rénales et cardiovasculaires [5]. Le diagnostic et la prise en charge appropriée de ces affections, qui mettent en jeu le pronostic vital, sont d'une importance évidente. Par ailleurs, certaines comorbidités, particulièrement l'obésité et l'hypertriglycéridémie sont des causes d'hyperuricémie et leur traitement permet de réduire l'uricémie [53,54]. La prise en charge de ces comorbidités offre une opportunité pour remplacer, si possible, certains médicaments ayant pour effet d'augmenter l'uricémie (les diurétiques thiazidiques et de l'anse, les bêtabloqueurs, l'aspirine à faible dose, la ciclosporine, le tacrolimus, le pyrazinamide, l'éthambutol) par des molécules hypouricémiantes (le losartan, le fénofibrate, l'atorvastatine, l'amlodipine) [55–57]. Le dépistage, la prise en charge et la surveillance de l'insuffisance rénale chronique sont des éléments importants dans le traitement de la goutte, d'abord en raison de la relation de cause à effet entre la diminution de la fonction rénale et l'augmentation de l'uricémie et en second lieu pour les choix du traitement des crises, de la prévention des crises et du médicament hypouricémiant qui dépendent du degré d'insuffisance rénale chronique [58] (Fig. 2).

6. Discussion

La goutte est une maladie fréquente et sévère dont la prise en charge est souvent insuffisante [12]. Mal soignée ou négligée elle devient une maladie grave avec une dégradation de la fonction et de la qualité de vie [59–61], une diminution de l'espérance de vie [34] et la survenue de comorbidités [30] dont le traitement est fréquemment complexe [27]. Une telle situation est difficile à accepter car la goutte est la mieux comprise et la plus curable des maladies rhumatologiques : la dissolution des cristaux d'UMS et la disparition de la symptomatologie sont à portée de main grâce à un traitement hypouricémiant ciblé. Dans le but d'améliorer la prise en charge de la goutte en France, la SFR a décidé de promulguer des recommandations simples et facilement compréhensibles à l'intention des rhumatologues mais aussi des généralistes qui prennent en charge la grande majorité des patients goutteux dans le pays. Ces recommandations de la SFR sur la prise en charge à long terme de la goutte se limitent volontairement à trois principes généraux et cinq recommandations spécifiques. Elle n'est pas destinée à être

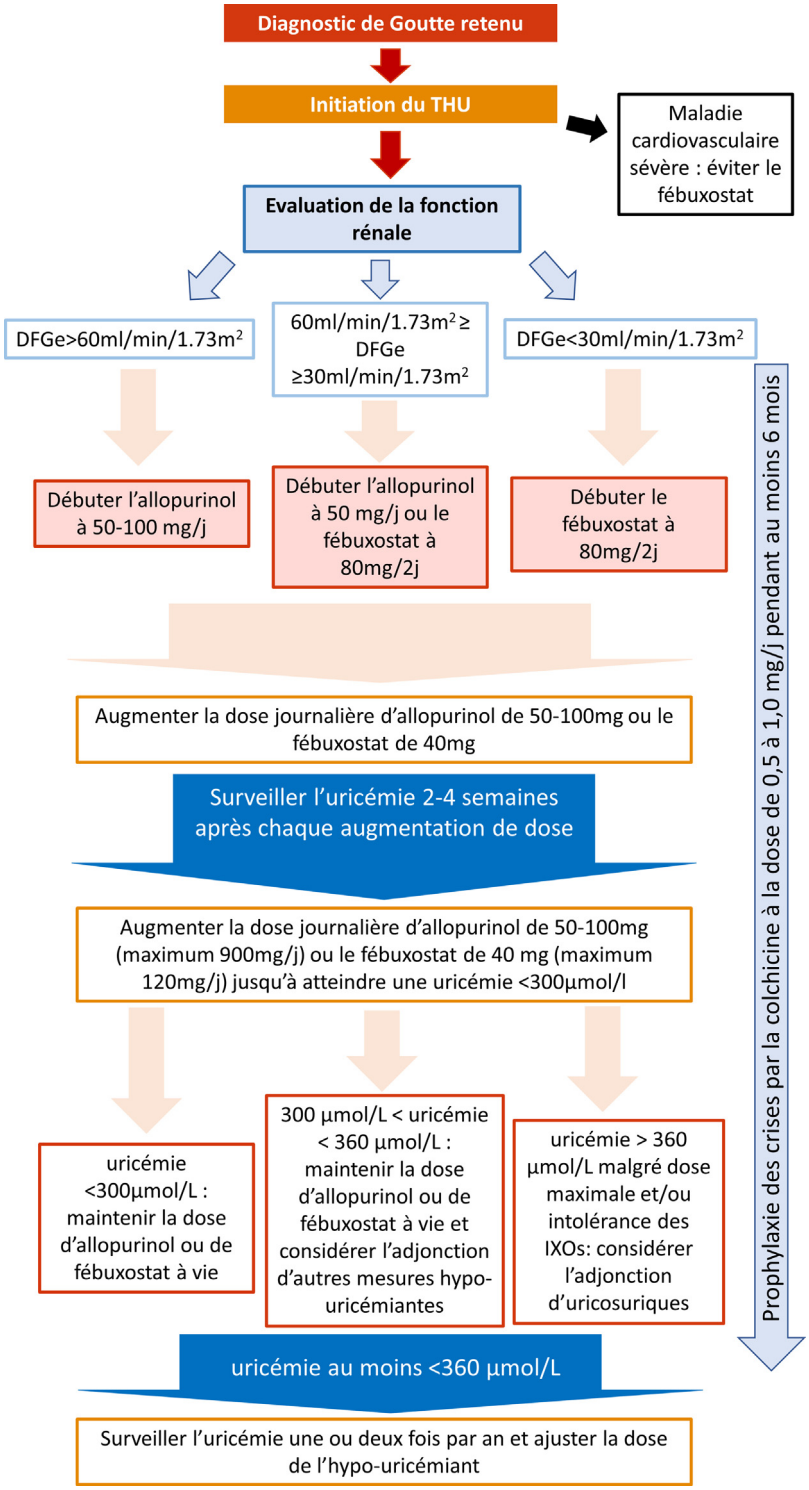


Fig. 2. La prise en charge du traitement hypouricémiant selon la Société française de rhumatologie.

exhaustive mais vise à centrer l'attention sur les points jugés les plus importants par le comité pour l'amélioration de la prise en charge de la goutte.

L'éducation du patient est essentielle à la réussite de la prise en charge au long cours de la goutte et apparaît comme l'élément central des principes généraux de ces recommandations. La goutte est souvent considérée comme une maladie aiguë, caractérisée par des accès douloureux transitoires suivis d'un retour à la normale de l'articulation concernée. Cette perception erronée de la maladie par les goutteux est un obstacle majeur à la réussite du traitement hypouricémiant [62] qui, pour être couronné de succès, doit être poursuivi de façon permanente, seul moyen de supprimer les cristaux pathogéniques. Aussi, faut-il informer les patients de la physiopathologie de la maladie en insistant sur le lien entre l'hyperuricémie chronique et la formation des cristaux responsables de la maladie. Les patients doivent savoir que les médicaments prescrits permettent la dissolution des cristaux et la disparition des signes de la maladie, qu'il faut les prendre tous les jours et à

vie afin d'assurer la dissolution lente et définitive des cristaux et de prévenir des récidives de la maladie. Il est aussi important de dire aux patients que ces mêmes médicaments peuvent, au début du traitement, induire des crises transitoires qui disparaîtront avec le temps et peuvent être prévenues par la prise d'autres médicaments prophylactiques. L'existence de ces crises induites, mal interprétées ou non prévenues, associée à une identification erronée de la goutte comme une maladie aiguë, est probablement l'explication du faible taux d'observance des patients, le plus faible de toutes les maladies chroniques [63]. De même, les professionnels de santé doivent être convaincus de ce que la goutte est une maladie chronique sévère et à prendre au sérieux, et non simplement la cause de crises aiguës, qui ne doivent pas être le seul objet du traitement. La goutte est une maladie chronique sérieuse qui mérite que l'on prenne le temps nécessaire pour l'éducation du patient. Il faut prendre en compte les facteurs génétiques de la physiopathologie de la maladie et corriger l'idée très répandue selon laquelles la goutte ne serait qu'une maladie auto-infligée par une hygiène alimentaire inappropriée, et ne méritant que peu d'attention. L'élément indispensable d'une prise en charge efficace du patient goutteux et de son adhérence à long terme à un traitement hypouricémiant est l'éducation qui passe par des informations essentielles délivrées de manière appropriée. Ce point, bien rappelé par les recommandations proposées par diverses sociétés savantes [6,8,9], est maintenant démontré par un essai randomisé à grands effectifs [16].

Le comité a limité volontairement le nombre de recommandations à cinq pour qu'elles soient faciles à retenir et à utiliser dans la conduite du traitement à long terme. Plusieurs médicaments ne figurent pas dans ces recommandations. Les uricases ne sont pas mentionnées. Bien que potentiellement utiles chez des patients souffrant de goutte réfractaire, elles sont indisponibles (pégloticase) ou non autorisées dans la goutte (rasburicase) en France. Les lecteurs trouveront des recommandations utiles publiées par l'ACR ou l'EULAR sur l'utilisation des uricases [8]. De même, les agents uricosuriques ne sont pas traités. Le probénécide est le seul agent uricosurique facilement disponible en France où il est très peu utilisé, probablement en raison d'une réputation d'utilisation plus difficile que les inhibiteurs de la xanthine oxydase, que sont l'allopurinol et le fébuxostat. Les lithiases urinaires sont une contre-indication et les mesures de prévention de la formation de calculs (hydratation suffisante, maintien du pH urinaire au-dessus de 6) sont considérées comme fastidieuses et difficiles à mettre en œuvre. De plus, le probénécide interfère avec l'excrétion urinaire de plusieurs médicaments, ces interactions peu connues limitant son utilisation. Nous reconnaissons le fait que l'adjonction d'un agent uricosurique à un inhibiteur de la xanthine oxydase est une stratégie efficace pour atteindre l'uricémie-cible si l'inhibition de la xanthine oxydase est insuffisante, comme cela a été démontré récemment lors du développement du lésinurad [64]. Mais, le lésinurad n'est pas disponible en France et nécessite une surveillance à long terme de la fonction rénale qui serait difficile à mettre en œuvre. En plus, le comité a pensé que les patients réfractaires aux inhibiteurs de la xanthine oxydase sont probablement rares si la dose de l'inhibiteur, en particulier l'allopurinol, est suffisamment élevée. Le moment où introduire un traitement hypouricémiant, pendant ou à distance d'une crise, est également absent de ces recommandations. Bien qu'il soit habituel de débuter le traitement hypouricémiant à distance d'une crise afin d'éviter une aggravation de l'inflammation, les études récentes suggèrent qu'il est possible de le débuter pendant une crise, à condition qu'un traitement anti-inflammatoire efficace soit maintenu pour contrôler la crise et prévenir son aggravation [65].

Le comité recommande fortement et à l'unanimité une stratégie thérapeutique visant une uricémie-cible, ce qui est en accord avec d'autres sociétés de rhumatologie [6,8,9,66] malgré l'absence de preuve formelle à partir d'un essai clinique spécifique, comme le souligne l'ACP [10,11]. La physiopathologie de la maladie et des essais en double-aveugle [16,67] sont fortement en faveur de cette stratégie, bien que la réalisation d'un essai contrôlé la testant spécifiquement soit hautement souhaitable afin de convaincre nos collègues généralistes américains. Nous avons choisi une uricémie-cible en dessous de 300 μmol/L (50 mg/L) pour tout patient goutteux, considérant qu'une uricémie-cible de 360 μmol/L ne permet qu'une dissolution plus lente des cristaux d'UMS [16,68,69], source de délai dans l'amélioration clinique avec le risque de découragement à la poursuite du traitement hypouricémiant. Cette cible est largement au-dessus des taux d'uricémie suspectés d'être associés à une augmentation de la mortalité ou à la maladie de Parkinson [70–72]. Si l'uricémie-cible de < 300 μmol/L ne peut être atteinte, il est possible d'accepter des taux en dessous de 360 μmol/L. La stratégie thérapeutique ciblée sur l'uricémie a aussi l'avantage de réduire le risque d'inertie clinique [13], c'est-à-dire de maintien à long terme d'une dose trop faible pour obtenir la dissolution des microcristaux pathogènes. Lorsque la posologie est augmentée progressivement pour en améliorer la tolérance, l'allopurinol et le fébuxostat permettent à presque tous les patients goutteux d'atteindre leur uricémie-cible en quelques mois [73].

L'indication à l'initiation d'un traitement hypouricémiant est plus large comparée aux recommandations antérieures car le comité préconise un traitement pour tout patient goutteux, même en cas de première crise, à condition que le diagnostic de goutte soit certain. Ainsi sont exclus les patients présentant une hyperuricémie asymptomatique ou un diagnostic incertain. On peut voir cette recommandation comme un pas en avant car elle simplifie le message dans le but de réduire le sous-traitement de la goutte, fréquent en France comme ailleurs [13]. Cette recommandation s'appuie sur une opinion consensuelle d'experts fondée sur l'interprétation des données actuellement disponibles et non pas sur des preuves car aucun essai contrôlé et randomisé ne s'est encore adressé à ce point. Le groupe de travail exprime l'opinion unanime que le bénéfice d'un traitement de tout patient ayant un diagnostic de goutte confirmé dépasse les risques inhérents au traitement hypouricémiant si les modalités de prescriptions sont appropriés, limitant le risque de réactions cutanées graves induites par l'allopurinol.

La recommandation précisant le choix du traitement par allopurinol ou fébuxostat en première ligne, sur la base de la fonction rénale, a pour but de réduire le risque de réactions cutanées sévères. Un point important est d'augmenter suffisamment la posologie pour atteindre l'uricémie-cible. En France, la posologie d'allopurinol est souvent limitée à 300 mg/j [12], une dose fréquemment trop basse pour atteindre l'uricémie-cible [26]. Chez les patients sans insuffisance rénale chronique, la dose maximale d'allopurinol autorisée en France est de 900 mg/j, ce qui permet d'augmenter la dose d'allopurinol bien au-delà de 300 mg/j si besoin. Pendant la période d'augmentation de la posologie, des entretiens téléphoniques ou des échanges par internet semblent pouvoir permettre de limiter le besoin de visites répétées et d'atteindre plus rapidement l'uricémie-cible. Ces stratégies, utilisées par beaucoup des membres du comité des recommandations n'ont pas été testées formellement mais semblent prometteuses.

Le groupe de travail a examiné la question de la place du génotypage HLA*B-5801 avant la prescription d'allopurinol car il existe une forte association entre cet allèle et les réactions cutanées graves, surtout dans la population chinoise Han et les populations sud-asiatiques. Cet allèle est très rare dans la population française caucasienne et n'est porté que par 50 % des patients ayant eu une réaction cutanée grave induite par l'allopurinol, de telle sorte que le génotypage ne semble pas justifié pour sélectionner les indications de l'allopurinol [74]. En revanche, l'absence de l'allèle HLA*B5801 a une valeur prédictive négative élevée dans les populations sud-asiatiques, comme la population vietnamienne nombreuse en France, pour lesquelles le génotypage serait

intéressant pour évaluer le risque de réactions cutanées graves avant de choisir l'allopurinol, surtout en cas de présence de facteurs de risque inévitables comme l'insuffisance rénale. Néanmoins, les indications sont rares et le génotypage n'est pas remboursé par la sécurité sociale. Ainsi, pour qu'elles restent brèves, ce point n'a pas été inclus dans les recommandations.

La prévention des crises paraît comme un point très important car la survenue de crises induites par les médicaments hypo-uricémiants incite les patients à interrompre leur traitement. Il est démontré que lors de l'augmentation de la posologie des médicaments hypo-uricémiants [48], la prévention des crises est favorisée par de faibles doses colchicine [49], le médicament le plus utilisé pour la prophylaxie en France [75]. Plusieurs essais ont mis en évidence une amélioration du risque cardiovasculaire chez les patients prenant un traitement prolongé par de faibles doses de colchicine [76,77], une raison supplémentaire pour promouvoir cette prévention des crises chez les patients goutteux qui ont un risque augmenté de maladie et de mort cardio-vasculaires. Néanmoins, même lorsqu'elle est prescrite à de faibles doses, la colchicine induit un risque d'effets indésirables graves lorsqu'elle est associée aux médicaments qui interfèrent avec sa pharmacodynamie ou lorsqu'elle est prescrite chez les insuffisants rénaux. La prescription de colchicine doit donc être prudente dans ces situations ; la dose sera diminuée et le patient sera informé du risque de toxicité et du besoin d'une surveillance appropriée. En particulier, une surveillance clinique et un dosage périodique des créatine-phospho-kinases sont nécessaires en cas d'insuffisance rénale du fait du risque de rhabdomyolyse, particulièrement en cas de prise concomitante de statines [78,79]. En ce qui concerne les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), très largement utilisés partout dans le monde comme prophylaxie des crises, il n'existe pas d'essai contrôlé et randomisé ayant évalué leur efficacité préventive. Leurs effets cardio-rénaux ont été soulignés, de telle sorte que ces molécules sont souvent inappropriées pour le patient goutteux. Nos recommandations ne mentionnent pas l'intérêt préventif des corticostéroïdes à faible dose comme le font d'autres recommandations [7] car il n'existe pas d'essais les ayant testés dans cette indication, et l'expérience clinique de notre comité n'est pas en faveur de leur utilisation. En revanche, les dérivés cortisoniques peuvent être prescrits comme traitement des crises induites pour les patients ayant une contre-indication à la colchicine ou aux AINS. L'utilisation des anti-interleukine-1 dans la prévention des crises est soutenue par les résultats d'un essai de phase 2 mais ces médicaments ne sont a pas autorisés dans cette indication [80].

La prise en charge des comorbidités associées à la goutte est soulignée dans notre dernière recommandation dont le but est de diminuer la mortalité prématurée associée à la goutte [81]. L'arrêt du tabagisme, la perte de poids chez le patient obèse et l'exercice physique régulier sont à encourager afin de réduire le risque cardiovasculaire. L'effet de certains médicaments sur l'uricémie est à prendre en compte dans la prise en charge des comorbidités. Les dyslipidémies peuvent être traitées par le fénofibrate [56] ou les statines [57,82] qui contribueront à la réduction de l'uricémie de par leurs propriétés uricosuriques. Pour l'hypertension, les diurétiques thiazidiques et les bêtabloqueurs sont à éviter car ils augmentent l'uricémie [83]. Le losartan et/ou les inhibiteurs calciques sont à préférer car ils diminuent l'uricémie [83,84]. Cependant, il faut se rappeler qu'une interaction pharmacodynamique en cas de co-prescription de colchicine et de bêtabloqueurs augmentate le taux sérique de la colchicine et sa toxicité [51]. En ce qui concerne le diabète, l'insuline et les médicaments favorisant la sécrétion d'insuline comme des sulfamides sont à éviter autant que possible car l'insuline augmente l'absorption tubulaire de l'acide urique [85,86]. La metformine permet d'induire une perte de poids bénéfique et de diminuer l'uricémie [87]. Elle peut aussi diminuer le nombre de crises par inhibition de la voie mTOR [88]. Parmi les nouvelles molécules antidiabétiques, les inhibiteurs SGLT2 semblent être les plus intéressants car ils permettent une diminution du poids, du risque cardiovasculaire et de l'uricémie [89].

Déclaration de liens d'intérêts

TP a reçu des honoraires de conseil de Mayolly-Spindler et de Novartis, des honoraires pour des présentations éducatives de Menarini et de Novartis et des subventions de recherche de Horizon Pharmaceuticals.

AL a reçu des honoraires de conseil de Novartis.

R-MF a reçu des honoraires de conseil de Novartis.

GC a reçu des honoraires de conseil de Grunenthal et des honoraires pour des présentations éducatives de Mayolly-Spindler.

AC-S a reçu des subventions ou des honoraires de Novartis, Vifor, MDS, Bayer, Astra Zeneca, We Health, Menarini, Abbott et Sanofi.

FL a reçu des honoraires de conseil de Grunenthal, Ipsen, Mayolly-Spinlder et Novartis, des honoraires d'investigateur de Novartis et des subventions sans restriction de Grunenthal, Ipsen Pharma, Mayolly-Spindler, Menarini, Novartis, Olatec, SOBI International en soutien aux ateliers de travail de l'European Crystal Network (responsables : Frédéric Lioté, Alexandre So, Fernado Perez-Ruiz).

SO a reçu des honoraires d'Ipsen Pharma/Menarini, AstraZneca et SAvient.

TB a reçu des honoraires de conseil de Grunenthal, Novartis et AstraZenka et des honoraires pour des présentations éducatives de Algorhythms, Astellas, Grunenthal et Novartis.

Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Nous remercions la Société Française de Rhumatologie pour son soutien financier et les membres du groupe externe pour leurs commentaires sur les recommandations : Beauvais C, Chary-Valckenaere I, Chevalier X, Colange C, Jean N, Pizzutti P, Thomas T.

Références

[1] Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. Lancet 2016;388:2039–52.
[2] Bursill D, Taylor WJ, Terkeltaub R, et al. Gout, hyperuricaemia and crystal-associated disease network (G-CAN) consensus statement regarding labels and definitions of disease states of gout. Ann Rheum Dis 2019;78:1592–600.
[3] Bardin T, Bouee S, Clerson P, et al. Prevalence of Gout in the adult population of France. Arthritis Care Res (Hoboken) 2016;68:261–6.
[4] Richette P, Clerson P, Perissin L, et al. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis. Ann Rheum Dis 2015;74:142–7.
[5] Richette P, Perez-Ruiz F, Doherty M, et al. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should we target? Nat Rev Rheumatol 2014;10:654–61.
[6] Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, 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 (Hoboken) 2012;64:1431–46.
[7] Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1447–61.
[8] Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann Rheum Dis 2017;76:29–42.
[9] Hui M, Carr A, Cameron S, et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. Rheumatology (Oxford) 2017.
[10] Qaseem A, Harris RP, Forciea MA. Clinical Guidelines Committee of the American College of P. Management of acute and recurrent Gout: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2017;166:58–68.
[11] Dalbeth N, Bardin T, Doherty M, 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;13:561–8.

[12] Goossens J, Lancrenon S, Lanz S, 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. Joint Bone Spine 2017;84:447–53.
[13] Maravic M, Hincapie N, Pilet S, et al. Persistent clinical inertia in gout in 2014: an observational French longitudinal patient database study. Joint Bone Spine 2018;85:311–5.
[14] Pascart T, Norberciak L, Ea HK, et al. Difficult-to-treat gout flares: eligibility for interleukin-1 inhibition in private practice is uncommon according to current EMA approval. Rheumatology (Oxford) 2019;58:2181–7.
[15] Latourte A, Pascart T, Chalès G, et al. 2020 Recommendations from the French Society of Rheumatology for the management of gout. Part 1: management of acute flares. Joint Bone Spine 2020.
[16] Doherty M, Jenkins W, Richardson H, et al. Efficacy and cost-effectiveness of nurse-led care involving education and engagement of patients and a treat-to-target urate-lowering strategy versus usual care for gout: a randomised controlled trial. Lancet 2018;392:1403–12.
[17] Rees F, Jenkins W, Doherty M. Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study. Ann Rheum Dis 2013;72:826–30.
[18] Martinon F, Petrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. Nature 2006;440:237–41.
[19] Bursill D, Taylor WJ, Terkeltaub R, et al. Gout, Hyperuricemia and crystal-associated disease network (G-CAN) consensus statement regarding labels and definitions for disease elements in gout. Arthritis Care Res (Hoboken) 2018.
[20] Bardin T. Hyperuricemia starts at 360 micromoles (6 mg/dL). Joint Bone Spine 2015;82:141–3.
[21] Abhishek A, Jenkins W, La-Crette J, et al. Long-term persistence and adherence on urate-lowering treatment can be maintained in primary care-5-year follow-up of a proof-of-concept study. Rheumatology (Oxford) 2017;56:529–33.
[22] Dalbeth N, Billington K, Doyle A, et al. Effects of allopurinol dose escalation on bone erosion and urate volume in gout: a dual-energy computed tomography imaging study within a randomized? controlled trial. Arthritis Rheumatol 2019;71:1739–46.
[23] Ellmann H, Bayat S, Araujo E, et al. Effects of conventional uric acid lowering therapy on monosodium urate crystal deposits. Arthritis Rheumatol 2019.
[24] Yin R, Li L, Zhang G, et al. Rate of adherence to urate-lowering therapy among patients with gout: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2018;8:e017542.
[25] Scheepers L, Burden AM, Arts ICW, et al. Medication adherence among gout patients initiated allopurinol: a retrospective cohort study in the Clinical Practice Research Datalink (CPRD). Rheumatology (Oxford) 2018;57:1641–50.
[26] Schumacher Jr HR, Becker MA, Wortmann RL, 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;59:1540–8.
[27] Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. BMC Med 2017;15:123.
[28] Rai SK, Choi HK, Choi SHJ, et al. Key barriers to gout care: a systematic review and thematic synthesis of qualitative studies. Rheumatology (Oxford) 2018.
[29] Serlachius A, Gamble G, House M, et al. Illness perceptions and mortality in patients with gout: a prospective observational study. Arthritis Care Res (Hoboken) 2017;69:1444–8.
[30] Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, et al. Comorbidities in patients with gout prior to and following diagnosis: case-control study. Ann Rheum Dis 2016;75:210–7.
[31] Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. BMJ 2008;336:309–12.
[32] Juraschek SP, White K, Tang O, et al. Effects of a dietary approach to stop hypertension (DASH) diet intervention on serum uric acid in african americans with hypertension. Arthritis Care Res (Hoboken) 2018;70:1509–16.
[33] Perez-Ruiz F, Martinez-Indart L, Carmona L, et al. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. Ann Rheum Dis 2014;73:177–82.
[34] Perez Ruiz F, Richette P, Stack AG, et al. Failure to reach uric acid target of <0,36 mmol/L in hyperuricaemia of gout is associated with elevated total and cardiovascular mortality. RMD Open 2019;5:e001015.
[35] Pagidipati NJ, Clare RM, Keenan RT, et al. Association of Gout with long-term cardiovascular outcomes among patients with obstructive coronary artery disease. J Am Heart Assoc 2018;7:e009328.
[36] Pascart T, Grandjean A, Capon B, et al. Monosodium urate burden assessed with dual-energy computed tomography predicts the risk of flares in gout: a 12-month observational study: MSU burden and risk of gout flare. Arthritis Res Ther 2018;20:210.
[37] Dalbeth N, Nicolaou S, Baumgartner S, et al. Presence of monosodium urate crystal deposition by dual-energy CT in patients with gout treated with allopurinol. Ann Rheum Dis 2018;77:364–70.
[38] Robinson PC, Dalbeth N, Donovan P. The cost-effectiveness of biannual serum urate (SU) monitoring after reaching target in gout: a health economic analysis comparing SU monitoring. J Rheumatol 2018;45:697–704.
[39] Stamp LK, Day RO, Yun J. Allopurinol hypersensitivity: investigating the cause and minimizing the risk. Nat Rev Rheumatol 2016;12:235–42.
[40] Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. Am J Med 1984;76:47–56.
[41] Stamp LK, O'Donnell JL, Zhang M, et al. Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. Arthritis Rheum 2011;63:412–21.
[42] Juge PA, Truchetet ME, Pillebout E, et al. Efficacy and safety of febuxostat in 73 gouty patients with stage 4/5 chronic kidney disease: a retrospective study of 10 centers. Joint Bone Spine 2017;84:595–8.
[43] Kim SH, Lee SY, Kim JM, et al. Renal safety and urate-lowering efficacy of febuxostat in gout patients with stage 4–5 chronic kidney disease not yet on dialysis. Korean J Intern Med 2019.
[44] White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. N Engl J Med 2018;378:1200–10.
[45] Ghang B, Ahn SM, Kim J, et al. Discontinuing febuxostat might cause more deaths than continuing febuxostat: the untold story from the CARES trial. Rheumatology (Oxford) 2019.
[46] Stamp LK, Chapman PT, Barclay ML, et al. A randomised controlled trial of the efficacy and safety of allopurinol dose escalation to achieve target serum urate in people with gout. Ann Rheum Dis 2017;76:1522–8.
[47] Stamp LK, Chapman PT, Barclay M, et al. Allopurinol dose escalation to achieve serum urate below 6 mg/dL: an open-label extension study. Ann Rheum Dis 2017;76:2065–70.
[48] Yamanaka H, Tamaki S, Ide Y, et al. Stepwise dose increase of febuxostat is comparable with colchicine prophylaxis for the prevention of gout flares during the initial phase of urate-lowering therapy: results from FORTUNE-1, a prospective, multicentre randomised study. Ann Rheum Dis 2018;77:270–6.
[49] Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, et al. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. J Rheumatol 2004;31:2429–32.
[50] Montseny JJ, Meyrier A, Gherardi RK. Colchicine toxicity in patients with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 1996;11:2055–8.
[51] Terkeltaub RA, Furst DE, Digiacinto JL, et al. Novel evidence-based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors. Arthritis Rheum 2011;63:2226–37.
[52] Pascart T, Richette P. Colchicine in Gout: An Update. Curr Pharm Des 2018;24:684–9.
[53] Larsson SC, Burgess S, Michaelsson K. Genetic association between adiposity and gout: a Mendelian randomization study. Rheumatology (Oxford) 2018;57:2145–8.
[54] Li X, Meng X, He Y, et al. Genetically determined serum urate levels and cardiovascular and other diseases in UK Biobank cohort: A phenome-wide mendelian randomization study. PLoS Med 2019;16:e1002937.
[55] Hori T, Ouchi M, Otani N, et al. The uricosuric effects of dihydropyridine calcium channel blockers in vivo using urate under-excretion animal models. J Pharmacol Sci 2018;136:196–202.
[56] Waldman B, Ansquer JC, Sullivan DR, et al. Effect of fenofibrate on uric acid and gout in type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the randomised, controlled FIELD study. Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6:310–8.
[57] Zhang T, Pope JE. Cardiovascular effects of urate-lowering therapies in patients with chronic gout: a systematic review and meta-analysis. Rheumatology (Oxford) 2017;56:1144–53.
[58] Stack AG, Johnson ME, Blak B, et al. Gout and the risk of advanced chronic kidney disease in the UK health system: a national cohort study. BMJ Open 2019;9:e031550.
[59] Scire CA, Manara M, Cimmino MA, et al. Gout impacts on function and health-related quality of life beyond associated risk factors and medical conditions: results from the KING observational study of the Italian Society for Rheumatology (SIR). Arthritis Res Ther 2013;15:R101.
[60] Chandratre P, Mallen C, Richardson J, et al. Health-related quality of life in gout in primary care: baseline findings from a cohort study. Semin Arthritis Rheum 2018;48:61–9.
[61] Becker MA, Schumacher HR, Benjamin KL, et al. Quality of life and disability in patients with treatment-failure gout. J Rheumatol 2009;36:1041–8.
[62] Doherty M, Jansen TL, Nuki G, et al. Gout: why is this curable disease so seldom cured? Ann Rheum Dis 2012;71:1765–70.
[63] Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, et al. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. Pharmacotherapy 2008;28:437–43.
[64] Bardin T, Keenan RT, Khanna PP, et al. Lesinurad in combination with allopurinol: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with gout with inadequate response to standard of care (the multinational CLEAR 2 study). Ann Rheum Dis 2016.
[65] Hill EM, Sky K, Sit M, et al. Does starting allopurinol prolong acute treated gout? A randomized clinical trial. J Clin Rheumatol 2015;21:120–5.
[66] Kiltz U, Smolen J, Bardin T, et al. Treat-to-target (T2T) recommendations for gout. Ann Rheum Dis 2016;76:632–8.
[67] Dalbeth N, Saag KG, Palmer WE, et al. Effects of Febuxostat in Early Gout: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheumatol 2017;69:2386–95.
[68] Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, et al. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. Arthritis Rheum 2002;47:356–60.
[69] Ebstein E, Forien M, Norkuviene E, et al. Ultrasound evaluation in follow-up of urate-lowering therapy in gout: the USEFUL study. Rheumatology (Oxford) 2018.

[70] Weisskopf MG, O'Reilly E, Chen H, et al. Plasma urate and risk of Parkinson's disease. Am J Epidemiol 2007;166:561–7.
[71] Simon KC, Eberly S, Gao X, et al. Mendelian randomization of serum urate and parkinson disease progression. Ann Neurol 2014;76:862–8.
[72] Kia DA, Noyce AJ, White J, et al. Mendelian randomization study shows no causal relationship between circulating urate levels and Parkinson's disease. Ann Neurol 2018;84:191–9.
[73] Liote F, Choi H. Managing gout needs more than drugs: Il faut le savoir-faire, l'Art et la maniere. Ann Rheum Dis 2013;72:791–3.
[74] Lonjou C, Borot N, Sekula P, et al. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. Pharmacogenet Genomics 2008;18:99–107.
[75] 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;19:630–9.
[76] Solomon DH, Liu CC, Kuo IH, et al. Effects of colchicine on risk of cardiovascular events and mortality among patients with gout: a cohort study using electronic medical records linked with Medicare claims. Ann Rheum Dis 2016;75:1674–9.
[77] Crittenden DB, Lehmann RA, Schneck L, et al. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout. J Rheumatol 2012;39:1458–64.
[78] Tufan A, Dede DS, Cavus S, et al. Rhabdomyolysis in a patient treated with colchicine and atorvastatin. Ann Pharmacother 2006;40:1466–9.
[79] Davis MW, Wason S. Effect of steady-state atorvastatin on the pharmacokinetics of a single dose of colchicine in healthy adults under fasted conditions. Clin Drug Investig 2014;34:259–67.
[80] Schlesinger N, Mysler E, Lin HY, et al. Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double-blind, randomised study. Ann Rheum Dis 2011;70:1264–71.
[81] Fisher MC, Rai SK, Lu N, et al. The unclosing premature mortality gap in gout: a general population-based study. Ann Rheum Dis 2017;76:1289–94.
[82] Derosa G, Maffioli P, Reiner Z, et al. Impact of statin therapy on plasma uric acid concentrations: a systematic review and meta-analysis. Drugs 2016;76:947–56.
[83] Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, et al. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. BMJ 2012;344:d8190.
[84] Hamada T, Ichida K, Hosoyamada M, et al. Uricosuric action of losartan via the inhibition of urate transporter 1 (URAT 1) in hypertensive patients. Am J Hypertens 2008;21:1157–62.
[85] MacFarlane LA, Liu CC, Solomon DH. The effect of initiating pharmacologic insulin on serum uric acid levels in patients with diabetes: a matched cohort analysis. Semin Arthritis Rheum 2015;44:592–6.
[86] Toyoki D, Shibata S, Kuribayashi-Okuma E, et al. Insulin stimulates uric acid reabsorption via regulating urate transporter 1 and ATP-binding cassette subfamily G member 2. Am J Physiol Renal Physiol 2017;313:F826–34.
[87] Barskova VG, Eliseev MS, Nasonov EL, et al. Use of metformin (siofor) in patients with gout and insulin resistance (pilot 6-month results). Ter Arkh 2005;77:44–9.
[88] Vazirpanah N, Ottria A, van der Linden M, et al. mTOR inhibition by metformin impacts monosodium urate crystal-induced inflammation and cell death in gout: a prelude to a new add-on therapy? Ann Rheum Dis 2019;78:663–71.
[89] Wang Y, Hu X, Liu X, et al. An overview of the effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibitor monotherapy on glycemic and other clinical laboratory parameters in type 2 diabetes patient. Ther Clin Risk Manag 2016;12:1113–31.