



Audit de la qualité de la prise en charge de la goutte au CHUV

Travail de Master en médecine de

Léonard Zufferey

Tuteur : Pr. Alexander Kai-Lik So
Prof honoraire, médecin agréé, Service de Rhumatologie

Expert : Pr. Peter Vollenweider
Chef de Service de Médecine Interne

Service de rhumatologie
Hôpital orthopédique
CHUV-Lausanne

31/01/2019

Résumé

La goutte est une pathologie inflammatoire, conséquence d'une hyperuricémie prolongée, qui se caractérise par des fluxions articulaires et des dépôts d'acide urique dans les tissus. Bien que cette maladie ait vu sa prévalence et son incidence augmenter au cours des 30 dernières années, de nombreuses études montrent que peu de patients reçoivent un traitement efficace, que la majorité d'entre eux continuent de faire des crises aiguës de goutte et voient leur maladie évoluer vers des lésions articulaires. Dans cette étude, nous nous sommes penché sur les possibles causes de ce manque de traitement et plus particulièrement sur l'adhérence thérapeutique des patients qui, elle aussi, est décrite comme faible dans la majorité des études. Pour ce faire, nous avons contacté 197 patients suivis au CHUV pour une goutte primaire ou secondaire entre janvier 2015 et novembre 2018 et leur avons demandé de répondre à un questionnaire sur le sujet. 50 d'entre eux ont accepté de participer à cette étude et nous avons récolté des informations sur leur maladie clinique, leur taux d'acide urique sérique, la posologie de leur traitement et leur adhérence médicamenteuse. Au terme de ce travail, nous constatons que le 86% des patients montrent une bonne adhérence thérapeutique et déclarent prendre leur traitement plus de 90% du temps, voire le 100% du temps (53%), ce qui nous permet d'affirmer que le faible taux de rémission clinique n'est pas dû, ou tout du moins pas uniquement, à une prise de traitement irrégulière. Nous avons par contre constaté que la majorité des patients ayant une couverture médicamenteuse insuffisante et souffrant de crises aiguës récurrentes sont ceux avec des co-morbidités, dont une insuffisance rénale chronique. Ceci suggère donc que la prise en charge suboptimale de la goutte ne relève pas uniquement de l'adhérence thérapeutique des patients mais également de leur santé en général et de leurs maladies concomitantes. Il serait donc intéressant d'étudier plus en détail le rapport entre les co-morbidités, dont l'insuffisance rénale chronique, et la qualité de la prise en charge de la goutte.

Mots clés :

Goutte

Adhérence thérapeutique

Co-morbidités

Insuffisance rénale chronique

Abstract

The gout is an inflammatory disease, consequence of a long time hyperuricemia, which is characterized by joint swellings and uric acid deposits in the tissues. Even though the prevalence and the incidence of this disease have increased during the last 30 years, a lot of studies show that few patients are receiving an efficient treatment and that the majority of them continue experiencing acute gout flares and seeing their disease progressing to joint lesions. In this study, we investigated the possible causes of this lack of treatment and more specifically the therapeutic adhesion, which is also described as low in the literature. To achieve that, we contacted 197 patients being followed in the CHUV for a primary or secondary gout between January 2015 and November 2018 and we asked them to fill a questionnaire about this subject. 50 of them accepted to take part of this study and we collected informations about their clinical manifestations, their serum uric acid level, their treatment's dosage and their therapeutic adhesion. At the end of this work, we found out that 86% of the patients show a good therapeutic adhesion and report taking their medication more than 90% of the time, if not the 100% of the time (53%), which confirms that the low level of clinical remission isn't, or at least not only, due to a lack of medication intake. However, we noticed that the majority of patients having an insufficient medication coverage and suffering of ongoing flares are the ones with comorbidities, including chronic kidney disease (CKD). This suggests that the suboptimal care of gout isn't only depending on the patients therapeutic adhesion but also on their general health and concomitant diseases. It would therefore be interesting to investigate more in details the relation between the comorbidities, including the CKD, and the quality of care of the gout.

Key words :

Gout

Therapeutic adhesion

Comorbidities

Chronic kidney disease

Table des matières

ABREVIATIONS	6
INTRODUCTION	7
La goutte	7
Étiologie	7
Facteurs de risques	8
Physiopathologie	9
Diagnostic.....	10
Symptômes et signes cliniques	10
Investigations	11
Diagnostic différentiel	11
Co-morbidités	12
Évolution	12
Prise en charge	13
Crise aiguë.....	13
Prévention.....	14
Co-morbidités.....	17
Adhérence thérapeutique	18
Adhérence suboptimale.....	18
Causes.....	18
Conséquences	19
Optimisation	19
METHODOLOGIE	20
RESULTATS	22
Évaluation quantitative	22
Résultats cliniques.....	24
Taux d'acide urique	27
Posologie du traitement.....	28
Adhérence thérapeutique	30
DISCUSSION	33
Données générales	33
Aspect clinique	33
Taux d'acide urique	34
Posologie	34
Adhérence thérapeutique	35
CONCLUSIONS, LIMITES ET PERSPECTIVES	36
REMERCIEMENTS	37

BIBLIOGRAPHIE	38
ANNEXES	44
Annexe 1	44
Annexes 2	46

Abréviations

ACR	American College of Rheumatology
AINS	anti-inflammatoires non stéroïdiens
AVC	accident vasculaire cérébral
BMI	body mass index
CHUV	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
CRP	C-Reactive Protein
EIS	effets indésirables secondaires
EMA	European Medicines Agency
FR	facteur de risque
GFR	glomerular filtration rate (débit de filtration glomérulaire)
HTA	hypertension artérielle
IC	insuffisance cardiaque
IM	infarctus du myocarde
IRA	insuffisance rénale aiguë
IRC	insuffisance rénale chronique
MSU	monosodium urate (urate monosodique)
MTP	métatarsophalangienne (articulation-)
NHNES	National Health and Nutrition Examination Survey
OH	alcool
sUA	serum uric acid
TTT	traitement
ULT	urate lowering treatment

Introduction

La goutte

La goutte est une pathologie inflammatoire qui se caractérise par des fluxions articulaires et des dépôts d'acide urique dans les tissus. Elle est la conséquence d'une hyperuricémie prolongée en-dessus du seuil de solubilité des cristaux d'urate monosodique (MSU) qui se situe à 360 μ mol/L (6mg/dL). La prévalence de cette maladie est élevée, surtout dans les pays développés et particulièrement en Europe et en Amérique du Nord avec un pourcentage s'élevant de 1 à 4% (1). L'Allemagne et la Grande Bretagne ont une prévalence qui est évaluée à 1.4% alors que la France et l'Italie semblent moins touchées par cette maladie (0.9% en 2013 et 0.91% en 2009, respectivement) (2,3). La prévalence la plus élevée a été observée en Océanie parmi la population indigène (Taïwanais et Maori) où elle s'élève à plus de 10% (4–6).

Globalement, la prévalence de la goutte augmente avec l'âge pour atteindre un plateau vers l'âge de 70 ans et les hommes semblent plus touchés que les femmes par cette maladie avec un ratio homme:femme se situant à 3-4:1 (7,8). De manière générale la prévalence de la goutte augmente depuis les années 1990, d'une part à cause du vieillissement de la population mais aussi à cause des changements des habitudes alimentaires, avec notamment une augmentation de la consommation de boissons sucrées, riches en fructose (3,9,10). L'incidence de la goutte, tout comme sa prévalence, est plus élevée chez les hommes que chez les femmes, atteint un plateau vers 70 ans et augmente significativement depuis les années 1990, passant de 1.19-1.8 pour 1000 habitants par an entre 1990 et 1999 (10) à 2.68 pour 1000 habitants par an en 2007 aux Royaumes Unis (11).

Il n'existe cependant aucune donnée épidémiologique de cette pathologie en Suisse. Il semble toutefois que ces valeurs suivent la tendance générale et soient aussi en augmentation malgré une large palette de médicaments efficaces disponibles sur le marché (12,13). Devant ces constats, il nous semble légitime de remettre en question et d'évaluer la qualité de la prise en charge de la goutte et l'adhérence thérapeutique chez les patients atteints de cette maladie.

Étiologie

La goutte est classée en différentes catégories, selon son étiologie :

- Les **gouttes primitives** représentent le 95% des cas de goutte et sont dues soit à une hyper-purinosynthèse hépatique de novo isolée, soit à une hypo-excrétion rénale isolée, soit à une association de ces deux mécanisme (70% des cas). Dans la grande majorité des cas, il y a une composante rénale. L'origine exacte de ces variations n'est pas connue mais les recherches dans le domaine évoquent souvent une composante génétique affectant les transporteurs tubulaires d'acide urique (URAT1 (gène SLC22A12) et GLUT9 (gène SLC2A9)) (14,15). Un facteur environnemental lié à l'alimentation est aussi avancé ; cependant, le rôle de ce dernier est accessoire, car l'introduction d'un régime antigoutteux seul ne suffit pas à réguler le taux d'acide urique sanguin.
- Les **gouttes enzymatiques** sont exceptionnelles et sont liées à des mutations génétiques touchant diverses enzymes impliquées dans le métabolisme de l'acide urique. On retiendra notamment l'encéphalopathie hyperuricémique de Lesch Nyhan,

liée à un déficit complet en HGPRT (hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transferase), provoquant une goutte sévère dès la petite enfance, associée à une encéphalopathie avec automutilations et une lithiase urique uniquement chez les garçons (gène localisé sur le chromosome X). Un déficit partiel en HGPRT ou une activité accrue en PRPP (phosphoribosyl pyrophosphate synthétase) provoque également une goutte sévère et une lithiase urique avant 25 ans, mais ne s'accompagne pas d'un retard mental (16).

- Les **gouttes sur néphropathies hyperuricémiantes familiales** sont des affections autosomiques dominantes qui touchent des protéines exprimées dans l'anse de Henlé (uromoduline ou protéine de Tamm-Horsfall) ou "l'hépatocyte nuclear factor" (17).
- Les **gouttes sur hyperuricémie secondaire** sont responsables de 2-5% des gouttes et sont essentiellement dues soit à une insuffisance rénale chronique (polykystose rénale et la néphropathie saturnine surtout), soit à un traitement par diurétiques (thiazidiques, furosémide, acide éthacrynique) (18). L'insuffisance rénale peut être la cause ou la conséquence d'une hyperuricémie. Il existe d'autres causes beaucoup plus rares telles que les syndromes myéloprolifératifs, le psoriasis étendu, l'hypertension artérielle en l'absence d'insuffisance rénale ou de diurétiques, l'ivresse aiguë, les médicaments (pyrazinamide, aspirine, éthambutol, ciclosporine) et la consommation excessive de sodas riches en fructose (19).

Facteurs de risques

Les facteurs de risques connus pour favoriser la précipitation de cristaux d'urate monosodique (MSU) et donc les crises de goutte sont l'hyperuricémie chronique et certaines caractéristiques tissulaires locales qui favorisent la nucléation et la croissance des cristaux de MSU (20) :

- **L'hyperuricémie chronique** est clairement associée à une augmentation de prévalence de goutte. Une étude française basée sur des patients de 1965 à 1970 confirme ce lien en constatant que la prévalence de cette maladie étaient de 1.3%, 3.2% et 17.6% chez des patients avec un taux d'acide urique sérique de < 6.0 mg/dl (360 umol/L), 6.0-7.9 mg/dl (360-470 umol/L) et > 8.0 mg/dl (475 umol/L) respectivement (21). Une étude similaire aux USA a obtenu les mêmes résultats (22).
- La grande variabilité de prévalence de goutte dans le monde suggère qu'il existe une composante **héréditaire et/ou génétique**, ce que différentes études sur le caractère héréditaire de cette pathologie, notamment à Taiwan, tendent à confirmer. En 2015, cette étude rapporte une héritabilité de la goutte de 35.1% chez les hommes et 17.0% chez les femmes (23). Comme dit précédemment dans ce travail, il existe de rares formes génétiques identifiées qui sont la cause directe d'hyperuricémie et de goutte sévère dès le plus jeune âge.
- Les risques de goutte augmentent avec **l'âge** chez les hommes alors que chez les femmes l'augmentation ne devient significative qu'après la ménopause, une fois que le rôle des oestrogènes favorisant l'excrétion rénale d'acide urique a disparu (24). Certaines études taiwanaises et européennes montrent aussi un risque accru en **milieu urbain** par rapport au milieu rural (7,8). Il en va de même chez les personnes exerçant une **profession sédentaires** par rapport aux professions physiques ou manuelles (25).

- Une **alimentation** riche en purines (viandes jeunes, abats, charcuterie, gibier, fromages fermentés, poissons gras, fruits de mer, etc.) et une consommation régulière **d'alcool**, surtout de bière, de sodas sucrés et de fructose sont associées à un risque augmenté de goutte (26–28). À l'inverse, le café, les cerises, la vitamine C, les légumes secs, les produits laitiers peu gras, etc. diminuent les risques de goutte (26,29–32).
- De nombreuses **co-morbidités** sont liées à la goutte, notamment le syndrome métabolique, les maladies cardiovasculaires et les maladies rénales. Chez les femmes au delà de 70 ans, l'incidence de la goutte augmente significativement avec un BMI >35 kg/m² (33). L'hypertension et l'insuffisance cardiaque congestive augmentent de deux fois et quatre fois les risques de goutte respectivement et l'insuffisance rénale chronique de six fois. Il est important de noter que l'hyperuricémie chronique péjore la fonction rénale ce qui augmente encore les risques de goutte (14,15,34,35). Elle n'a cependant que peu d'effet sur les autres pathologies. D'autres maladies peuvent aussi augmenter le risque de goutte comme le psoriasis (36), la drépanocytose (augmentation du turnover cellulaire) (37), l'anémie (38), la polycythémie sur bronchopneumonie obstructive chronique (39) et l'hypothyroïdie (baisse de la filtration rénale) (40).
- De nombreux **médicaments** sont bien connus pour augmenter les risques de goutte, notamment les diurétiques thiazidiques et de l'anse, les antihypertenseurs de type bêta-bloqueurs, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine, autres que le losartan (41). La ciclosporine et le tacrolimus sont également associés à une augmentation des risques de goutte (42). Par contre, le lien entre cette dernière et l'aspirine, le pyrazinamide, la niacine et le ritonavir n'est encore que peu clair (43). À l'inverse, les inhibiteurs des canaux calciques et le losartan diminuent les risques de goutte (41).
- Le **plomb** a historiquement été lié à la goutte suite à deux épidémies en Europe (44). En 2002, une étude taiwanaise a objectivé une augmentation du risque de goutte en présence d'une concentration sérique de plomb élevée (45).
- De nombreux **autres facteurs** facilitant la formation de cristaux de MSU ont été avancés dans diverses études, tels que la température, les forces mécaniques, la chondroïtine sulfate, le calcium, le pH acide, l'arthrose et la météo (46–49). Cependant les études à ce sujet sont peu nombreuses et il est nécessaire d'approfondir ces recherches afin de confirmer ces associations.

Physiopathologie

La pathophysiologie de la goutte peut se résumer en quatre étapes principales : l'hyperuricémie, la déposition asymptomatique de cristaux de MSU, la crise de goutte aiguë et la goutte avancée (50). La progression entre ses différentes étapes n'est pas obligatoire et il est possible d'agir à chaque moment pour éviter un passage à l'étape suivante.

L'hyperuricémie est la condition de base nécessaire à l'apparition de la goutte. Les risques de formation de cristaux de MSU augmentent significativement au dessus d'une concentration sérique d'acide urique de 408 $\mu\text{mol/L}$ mais ce dernier peut aussi précipiter à plus faible concentration en présence d'une température plus basse. Par exemple, à 35°C, l'acide urique peut déjà commencer à former des cristaux de MSU à une concentration sérique à 360 $\mu\text{mol/L}$ (51). Comme dit plus haut dans ce travail, les facteurs provoquant la formation de cristaux ne sont pas bien connus aujourd'hui bien que la littérature en liste plusieurs tels que la température, le pH acide, la concentration en sel, etc. (52). La crise

aiguë de goutte se déclenche lorsque les cristaux de MSU entrent en interaction avec les leucocytes, en particulier les macrophages et les neutrophiles. Après une opsonisation par des IgG et le complément, les cristaux de MSU sont phagocytés, provoquant une réaction inflammatoire (53). Les cytokines inflammatoires (dont l'IL-1 et le TNF- α) et les chémokines sécrétées par les macrophages attirent les neutrophiles et les mastocytes (54) qui entretiennent l'inflammation en produisant des radicaux libres d'oxygène (ROS) et des prostaglandines (55). La goutte avancée se développe typiquement 10 ans après la première crise de goutte aiguë (56). Elle se caractérise par des tophi goutteux qui sont des formations granulomateuses inflammatoires chroniques organisées qui se développent en réponse à deux stimuli contradictoires : l'inflammation entretenue par l'IL-1 et le TNF- α et la résolution de l'inflammation favorisée par le TGF- β (57). L'infiltration osseuse par ces tophi goutteux semble être le mécanisme dominant de l'érosion osseuse et de la destruction articulaire dans la goutte (58).

Diagnostic

Symptômes et signes cliniques

Les symptômes classiques de la crise de goutte sont une douleur lancinante et brûlante (59) accompagnée d'une rougeur, de chaleur, d'un œdème local et d'une limitation de la mobilité de l'articulation touchée (60). Les douleurs peuvent être précédées de prodromes, caractérisés par un inconfort articulaire, une lourdeur ou des crampes musculaires. La crise commence souvent en fin de nuit en réveillant le patient et se localise classiquement à la première articulation métatarsophalangienne (MTP1) mais peut aussi se manifester ailleurs sur le pied, la cheville ou même les membres supérieurs (61). Certains patients peuvent également rapporter la présence de tophi, nodules sous-cutanés indolores aux mains, aux coudes ou aux pieds, parfois ulcérés avec un écoulement blanc semblable à du dentifrice (62,63). Actuellement, il existe des critères diagnostiques développés par l'American College of Rheumatology en 1977 qui sont largement utilisés afin de faciliter le diagnostic de cette maladie (figure 1) (64).

Table 2. American College of Rheumatology Diagnostic Criteria for Gout
Presence of characteristic urate crystals in the joint fluid or
Presence of a tophus proven to contain urate crystals by chemical means or polarized light microscopy or
Presence of six or more of the following clinical, laboratory, or radiologic findings:
Asymmetric swelling within a joint on radiography
Attack of monoarticular arthritis
Culture of joint fluid negative for microorganisms during attack of joint inflammation
Development of maximal inflammation within one day
Hyperuricemia
Joint redness
More than one attack of acute arthritis
Pain or redness in the first metatarsophalangeal joint
Subcortical cyst without erosions on radiography
Suspected tophus
Unilateral attack involving first metatarsophalangeal joint
Unilateral attack involving tarsal joint

Adapted with permission from Wallace SL, Robinson H, Masi AT, Decker JL, McCarty DJ, Yu TF. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum.* 1977;20(3):896.

Figure 1 : critères diagnostiques de la goutte de l'ACR (65)

L'examen physique en période de crise montre les signes d'une inflammation locale avec une sensibilité prononcée, un érythème, un œdème et une chaleur en regard de l'articulation touchée. Il est aussi possible d'observer une bursite ou une tendinite. En cas d'atteinte de plusieurs articulations (polyarthrite goutteuse), le patient peut aussi présenter de la fièvre. Il faut également rechercher les tophi à leurs localisations typiques, c'est à dire l'articulation

MTP1, le tendon d'Achille et le tendon fibulaire, l'hélix de l'oreille, l'olécrane et la main ainsi que les éventuelles co-morbidités telles que l'hypertension artérielle ou une obésité (66).

Investigations

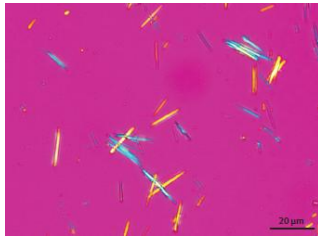


Image 1 : cristaux de MSU, sous lumière biréfringente (Dalbeth N. et al., 2016) (56)

Le Gold standard pour le diagnostic de la goutte est l'identification de cristaux de MSU par microscopie à lumière polarisée soit dans la ponction de liquide synovial soit dans du matériel tophacé. Ces cristaux se présentent comme de fines aiguilles négativement biréfringentes de 1-10 μm (67). Lors de la crise aiguë de goutte, le liquide synovial est de couleur jaune-blanc, laiteux et non visqueux et contient beaucoup de leucocytes ($> 50'000/\text{mm}^3$, essentiellement des neutrophiles). Les cristaux de MSU peuvent aussi être présents hors de la crise aiguë, surtout chez des patients avec hyperuricémie chronique et des antécédents de crise de goutte (68).

Le dosage de l'acide urique sérique ne devrait être effectué qu'en cas de crise de goutte, car une hyperuricémie isolée n'est pas spécifique (59). Il est important de noter que lors de la crise aiguë, le taux d'acide urique sérique peut être dans la norme. En cas de doute, il faut donc le doser à nouveau en dehors de la phase aiguë de goutte (69). Les examens de laboratoire peuvent montrer une CRP (C-reactive protein) élevée et une leucocytose en phase aiguë, mais ne sont pas spécifiques de la goutte (70). La recherche d'une insuffisance rénale avec la créatinine, d'une dyslipidémie avec un examen des lipides et d'un diabète avec un dosage de l'HbA1c peut également être effectuée au moment de la crise aiguë de goutte (56).

L'imagerie joue un rôle secondaire dans le diagnostic de la goutte et intervient essentiellement lorsque la ponction articulaire n'est pas réalisable. L'ultrason peut montrer des signes de présence de cristaux de MSU tels que le signe du "double contour" qui représente les dépôts de cristaux au dessus du cartilage articulaire ou le signe de la "tempête de neige" qui signe la présence de cristaux de MSU dans le liquide synovial (71,72). Le "CT dual energy" (DECT) permet aussi d'identifier les cristaux de MSU par un système de codage couleur (73). Les signes radiographiques standards tels que les érosions articulaires apparaissent tardivement et ne sont donc pas utiles au diagnostic de la crise aiguë de goutte (66).



Images 2 et 3 : (2) MTP1 gauche en coupe longitudinale dorsale : hypertrophie synoviale, épanchement articulaire contenant des spots hyperéchogènes ("tempête de neige") et aspect en double contour de la tête métatarsienne (K. Benbouazza, 2013) (164) et (3) DECT : dépôts de sUA en vert en période intercritique de goutte et absent en phase de rémission clinique. Dépôts de calcium en violet (Schauer C. et al. 2014) (55).

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel principal est l'arthrite septique, qui peut coexister avec la goutte. Il s'agit donc de faire une culture de liquide synovial et une recherche de Gram pour exclure cette pathologie. Les autres formes d'arthrites inflammatoires qui peuvent mimer la crise de goutte sont la chondrocalcinose, l'arthrite psoriasique et l'arthrite réactionnelle (59).

L'évaluation clinique permet en général de différencier la goutte de la polyarthrite rhumatoïde ou de l'arthrose. Il existe une règle diagnostic développée par *Janssens et al.* en 2010 pour aider à poser le diagnostic de goutte aux urgences (74).

Co-morbidités

Les co-morbidités sont fréquentes chez les patients atteints de goutte. Les données de la National Health and Nutrition Examination Survey datant de 2007-2008 relèvent que 74% des patients souffrant de goutte ont une hypertension artérielle (HTA), 71% une insuffisance rénale chronique (IRC) de stade 2 ou plus, 53% sont obèses, 26% ont un diabète, 14% ont des antécédents d'infarctus du myocarde et 10% des antécédents d'AVC (75). De plus, de nombreuses études ont montré que la goutte est associée à un taux de mortalité accru, essentiellement à cause des maladies cardiovasculaires (76). L'influence mutuelle entre la goutte et ces co-morbidités est difficile à prouver, mais certaines études ont tout de même été effectuées à ce sujet. Par exemple, l'obésité augmente le taux d'acide urique sérique mais l'inverse n'est pas correcte (77,78). Les études ont également constaté qu'un haut taux d'acide urique sérique augmente le risque de goutte mais pas celui des maladies coronariennes, de l'insuffisance rénale, de l'hypertension et du diabète (78–80). Par contre, il est prédictif d'une mauvaise évolution en cas d'insuffisance rénale chronique ou d'infarctus du myocarde (81–83).

La goutte semble également être associée à une diminution du risque de maladie de Parkinson (84), d'Alzheimer (85) et de démences vasculaires et non-vasculaires (86). Les raisons exactes de cette diminution ne sont pas encore connues mais certaines études avancent que l'acide urique extracellulaire aurait possiblement un rôle neuroprotecteur ou des propriétés antioxydantes (87).

Évolution

Une hyperuricémie chronique peut engendrer une goutte tophacée ou/et une polyarthrite goutteuse chez certains patients qui se manifeste habituellement plus de 10 ans après la première crise de goutte (88) chez environ 12 à 35% des patients atteints par cette pathologie (89). La goutte avancée se caractérise par des douleurs chroniques, une limitation de la mobilité, une destruction des structures articulaires et des crises aiguës fréquentes (56). Des présentations atypiques peuvent se voir et se manifestent par une présence de tophi indolores sans crise de goutte (90). Habituellement, les tophi se localisent sur les articulations périphériques mais peuvent parfois se voir ailleurs, comme dans les yeux, sur le nez, la colonne vertébrale ou les viscères (91). La goutte avancée avec des crises fréquentes et la présence de tophi ont un impact important sur la qualité de vie et la fonction musculo-squelettique (92). Une goutte mal contrôlée mène à une absence au travail, une diminution des activités sociales et une utilisation augmentée du système de santé (93).

La goutte tophacée est fréquemment associée à une destruction des structures osseuses, cartilagineuses et tendineuses de l'articulation touchée. Il semblerait que les tophi jouent un rôle majeur dans l'atteinte structurelle, contrairement à la synovite et à l'œdème local (94). La destruction commence par une invasion du cartilage par le tophus qui provoque un pincement articulaire visible à la radiographie (95) puis par une invasion osseuse, probablement favorisée par l'inflammation, la production d'enzymes locales (96–98), l'augmentation du nombre et de l'activité des ostéoclastes et l'inhibition de l'activité ostéoblastique (99–102).

Prise en charge

Le prise en charge de la goutte consiste tout d'abord à traiter la crise aiguë puis à prévenir les rechutes en baissant le taux d'acide urique dans le sérum par des moyens pharmacologiques et par des interventions sur le style de vie. Il est également important de dépister les éventuelles co-morbidités et de les traiter (56). Il n'existe pas de consensus concernant le moment où le traitement pharmacologique hypo-uricémiant doit être initié. Habituellement, les patients sont traités après avoir fait soit deux crises aiguës de goutte soit une seule crise en présence d'insuffisance rénale chronique (IRC) de stade 2 ou plus ou d'antécédents de néphrolithiase. Cependant, toutes les guidelines, celles du Japon exceptées, s'accordent pour dire qu'il n'est pas recommandé de traiter une hyperuricémie isolée asymptomatique (103,104).

Globalement, les études montrent que seule une minorité des patients atteints de la goutte reçoivent des conseils et un traitement adéquat. Dans leur travail de 2013, *Yeap et Gun* attribuent cette prise en charge sous-optimale à une mauvaise perception de la maladie, autant du côté des patients que de celui des médecins. Selon eux, les professionnels de la santé se focalisent fréquemment sur le traitement de la crise aiguë et oublie que la goutte est une maladie chronique et progressive qui exige une prise en charge sur le long terme, ce qui expliquerait la sous-prescription et le sous-dosage des traitements hypo-uricémiant (ULT = Urate Lowering Treatment) (13). Une étude menée en Angleterre en 2015 fait le même constat et révèle que seulement 48.48% des patients reçoivent des conseils sur leur maladie ou un ULT et que seuls 37.63% reçoivent un ULT (105).

Crise aiguë

Toutes les recommandations s'accordent pour dire qu'il est important d'initier le plus rapidement possible, idéalement dans les 24h, un traitement pharmacologique en cas de crise aiguë de goutte (106). Les médicaments le plus communément utilisés sont la colchicine, les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) et les corticostéroïdes (systémiques ou locaux). Diverses études ont prouvé leur efficacité en monothérapie (107,108). Dans de rares cas, des anti-interleukine-1B peuvent aussi être utilisés. Tous les dosages sont résumés dans les tableaux 1 et 2 (annexe 1).

Les **AINS** sont la première ligne de traitement en cas de crise aiguë. Les recommandations s'accordent pour dire qu'il faut les prescrire d'emblée à dose maximale et les continuer jusqu'à résolution complète des symptômes. Ils ne doivent pas être utilisés en cas de contre-indications connues telles qu'allergie, troubles de la crase ou IRC. Différents AINS ont été étudiés dans des essais randomisés contrôlés (107–112) et tous ont prouvé leur efficacité en monothérapie à certains dosages :

- Naproxen : 500mg 2x/j
- Indométhacin : 50 mg 3x/j
- Tenoxicam : 40mg 1x/j
- Etoricoxib : 120mg 1x/j

La **colchicine** est un traitement historique de la goutte mais a une mauvaise réputation en Suisse à cause de ses effets secondaires, gastro-intestinaux essentiellement (diarrhée, nausée et vomissement). Cependant, des études récentes montrent qu'un traitement de colchicine peu dosé au départ est tout de même efficace et accompagné de peu d'effets secondaires. Une dose de départ de 1-1.2 mg est recommandée, suivie d'une deuxième dose de 0.5-0.6 mg dans les 2-3 heures qui suivent puis une dose de 1.5 mg/j à maintenir quotidiennement jusqu'à résolution complète des symptômes (113). En présence d'IRC, il est impératif de diminuer les doses de colchicine et de contrôler régulièrement le taux dans le sang afin d'éviter des effets secondaires graves, voire létaux (114).

Les **corticostéroïdes** sont essentiellement utilisés en cas de contrindications aux AINS et à la colchicine et peuvent être administrés oralement, en intraveineux, en intramusculaire ou en intra-articulaire. Leurs effets sont comparables à ceux de l'indométacine avec cependant moins d'effets secondaires gastro-intestinaux (109). La dose orale recommandée (habituellement de prednisone ou d'un équivalent) est de 0.5 mg/kg/j pendant 7-10 jours, à maintenir full-dose pendant 3-5 jours avant de diminuer progressivement les doses sur 5-7 jours (106). En intramusculaire, on utilise généralement du triamcinolone acetate 40-60 mg en dose unique suivi de prednisone per os (109) et en intraveineux, de la methylprednisolone 40-80 mg à diminuer de moitié dès qu'une amélioration clinique est observée. La dose intra-articulaire dépend de la taille de l'articulation. On prescrit habituellement une dose de 40 mg de methylprednisolone pour une épaule ou un genou mais il est aussi possible d'utiliser du triamcinolone acetate 40 mg, 30 mg ou 10 mg pour les grandes, moyennes et petites articulations, respectivement (115). Cette dernière approche est envisageable uniquement si le patient se présente avec une mono- ou oligoarthritis.

Les **inhibiteurs de l'interleukine-1B** tels que l'anakinra et le canakinumab ne sont utilisés qu'en dernier recours, lorsque les patients ne répondent pas aux traitements habituels ou que ces derniers sont contre-indiqués. La prescription de ces molécules comme traitement de la goutte est considérée comme "off label" par l'ACR (American College of Rheumatology), bien que le canakinumab ait obtenu une autorisation de l'European Medicines Agency (EMA) pour le traitement de la goutte. Ces deux molécules peuvent aider positivement les patients atteints de polyarthrite goutteuse persistante ou réfractaires aux traitements conventionnels; cependant, les profils de risques et le ratio risques/bénéfices restent à approfondir (116). Les dosages habituels sont les suivants :

- Anakinra : 100 mg en sous-cutané pendant 3 jours consécutifs
- Canakinumab : 150 mg en sous-cutané en dose unique (117).

Prévention

La réduction du taux d'acide urique sérique est la pierre d'angle de la thérapie de la goutte. Elle se fait à l'aide de traitement hypo-uricémiant (ULT) et consiste à diminuer le sUA jusqu'à une concentration favorisant sa dissolution, c'est à dire à une valeur < 360 $\mu\text{mol/L}$ (ou 6 mg/dl) ou < 300 $\mu\text{mol/L}$ en cas de goutte tophacée. Comme déjà mentionné précédemment, il n'existe pas de recommandations pour traiter une hyperuricémie asymptomatique, malgré les études prouvant son rôle néfaste dans la péjoration de la fonction rénale et cardiovasculaire.

Les guidelines de 2012 de l'American College of Rheumatology (ACR) recommandent de doser le sUA chaque 2 à 5 semaines durant la phase d'augmentation de l'ULT puis chaque 6 mois une fois la cible thérapeutique atteinte (118). Dans leur étude australienne de 2018, Robinson et al. confirment que le monitoring biannuel du sUA est la meilleure solution en terme de coût-efficacité comparé à l'absence de monitoring et au monitoring annuel. En effet, un contrôle chaque 6 mois a montré une augmentation de l'adhérence thérapeutique de plus de 3.5% (119).

La première étape de la prévention passe par une éducation thérapeutique du patient. Il faut l'informer des différentes approches non pharmacologiques, des médicaments favorisant l'hyperuricémie (cités précédemment dans ce travail) et de l'importance d'une adhérence au long terme. Les aliments riches en purines (viandes jeunes, abats, charcuterie, poissons gras, fromages fermentés, fruits de mer), en sucre (sodas, pâtisseries, glaces, etc.) et l'alcool (surtout la bière) sont à éviter au maximum. A l'inverse, la consommation de légumes secs, d'œufs, de produits laitiers peu gras, de poissons blancs et de viande de volaille est à favoriser. Il faut également recommander au patient de beaucoup boire, pratiquer une activité physique et, dans l'idéal, de perdre du poids.

Dans la majorité des cas, les interventions sur le style de vie ne suffisent pas à stopper l'évolution de la goutte et il est nécessaire d'introduire un ULT au long terme, même si la réponse et la tolérance à ces substances varient beaucoup entre les individus, raison pour laquelle il est important de faire un suivi de ces patients et un monitoring du sUA. Plusieurs études ont montré que le taux de sUA était dans les cibles dans la majorité des cas, bien que 37.5% des patients japonais de l'étude de *Katayama A. et al.* (120) soit en-dessus de 360 $\mu\text{mol/L}$. Dans leur revue d'article, *Andrew Jeyaruban et al.* trouvent les mêmes résultats avec deux études montrant 36% et 23% de patients avec un taux de sUA au-dessus de 360 $\mu\text{mol/L}$ (121). Nous utilisons habituellement des inhibiteurs de la xanthine oxydase ou des uricosuriques en monothérapie, bien que l'association des deux molécules soit aussi possible (106).

- **Inhibiteurs de xanthine oxydase** : toutes les guidelines recommandent de commencer par ces molécules qui diminuent la production d'acide urique.
 - La plus utilisée est l'**allopurinol** (Zyloric®). Son dosage commence à 100 mg/j et doit être augmenté progressivement de 100 mg chaque 2-5 semaines jusqu'à l'obtention de la cible d'acide urique sérique (105,122). Contrairement aux croyances de nombreux praticiens, la dose maximale d'allopurinol n'est pas de 300 mg/j (seuls 50% des patient atteignent le taux cible de sUA avec ce dosage (123)) mais de 900 mg/j, sans péjoration de la fonction rénale ou autres effets secondaires. Une telle dose nécessite cependant une surveillance clinique rapprochée afin de détecter les éventuelles réactions comme le syndrome d'hypersensibilité à l'allopurinol ou le syndrome de Stevens-Johnson. Les guidelines de l'ACR recommandent aussi la recherche du HLA-B*5801 chez les patients à haut risque de développer un syndrome d'hypersensibilité à l'allopurinol (coréens, chinois et thaïlandais) car dans cette population, la présence du HLA-B*5801 augmente significativement le risque de développer des réactions sévères (124). Il est également important de diminuer les doses en présence d'une diminution de la fonction rénale afin d'éviter l'apparition d'effets secondaires (125).
 - Le **febuxostat** (Adenuric®) est un nouvel inhibiteur de la xanthine oxydase, disponible en Suisse actuellement. Un dosage à 40 mg/j équivaut à 300 mg/j d'allopurinol mais ce médicament est généralement prescrit à raison de 80-120 mg/j (126). L'avantage de cette molécule est qu'il n'est pas nécessaire d'adapter les doses en présence d'une diminution de la fonction rénale ce qui permet de l'utiliser en cas d'IRC ou de syndrome d'hypersensibilité à l'allopurinol. Dans les guidelines de l'ACR, le febuxostat est recommandé en première ligne de traitement, tout comme l'allopurinol (113).
- **Uricosuriques** : les uricosuriques sont la deuxième ligne de traitement dans la prévention de la goutte. Ces médicaments augmentent l'excrétion rénale d'acide urique et sont donc contrindiqués en cas d'antécédents de néphrolithiase.
 - Le **probénécide** est le premier choix en Suisse et est habituellement prescrit en monothérapie, bien qu'une étude ait prouvé qu'il soit plus efficace en association avec l'allopurinol (127). La dose de départ est de 250 mg 2x/j pendant une semaine puis passe à 500 mg 2x/j pour le reste du traitement.
 - La **benzbromarone** est plus efficace que le probénécide (128) mais n'est disponible qu'en hôpital et réservée aux patients étant intolérant à l'allopurinol. La dose quotidienne habituelle est de 100-200 mg/j et peut être combinée ou non à un inhibiteur de la xanthine oxydase. Il est important de contrôler la fonction hépatique avant et pendant le traitement de benzbromarone.
 - Le **lesinurad** (Zurampic®) est une nouvelle molécule mise sur le marché depuis 2015, qui inhibe certains transporteurs rénaux de protéines (URAT1 et OAT4) impliqués dans la réabsorption de l'acide urique. Ce médicament n'est pas approuvé en monothérapie et doit absolument être prescrit avec un XOI (allopurinol ou febuxostat) (129). La dose usuelle approuvée, qui est aussi la

dose maximale, est de 200mg/j car un plus haut dosage peut provoquer une élévation significative de la créatinine voire une IRA (insuffisance rénale aiguë) (130). Ce médicament est contrindiqué en cas d'IRC sévère (GFR <30 ml/min) et il est donc important d'évaluer la GFR avant et pendant la durée du traitement, à raison d'environ 4 fois par an afin d'éviter l'apparition d'EIS (131).

- **Uricases** : l'uricase est une enzyme naturellement absente chez l'Homme, capable de métaboliser l'acide en une autre substance inoffensive, l'allantoïne. Actuellement, il n'existe pas d'uricase disponible en Suisse pour le traitement de la goutte. Aux USA, la **pegloticase** (forme pégylée d'une uricase) est utilisée en intraveineux 1-2x/semaine et a déjà prouvé sa grande efficacité face au placebo (126). Des réactions allergiques sont possibles avec cette substance. Il n'existe pas de consensus sur la durée totale du traitement à procurer (113).

Lors de l'introduction d'un ULT, le risque de crise aiguë de goutte augmente significativement durant les trois premiers mois. Cette augmentation peut se poursuivre sur 6 mois et il est donc recommandé de donner au patient une prophylaxie durant cette période afin d'éviter les nouvelles crises. Les médicaments utilisés sont les mêmes que ceux prescrits pour les traitements des crises et ont donc les mêmes contrindications et précautions d'emploi :

- **Colchicine** : la colchicine est probablement le médicament le plus recommandé dans la prophylaxie des crises de goutte. On le prescrit habituellement à 0.5-1 mg/j mais il est nécessaire d'adapter son dosage à la fonction rénale du patient. Chez les patients avec une goutte non tophacée, les guidelines de l'ACR recommandent de poursuivre la prophylaxie trois mois après avoir atteint le taux cible d'acide urique sérique.
- **AINS** : il existe peu de recommandations concernant leur usage en prophylaxie. Ils sont généralement prescrits à faible dose ou dose modérée, comme du Naproxen à 250 mg 2x/j.

Il est fréquent que les patients souffrant de la goutte soient également en insuffisance rénale et il convient donc d'intégrer cette condition dans la prise en charge. La plupart des études portant sur le sujet se basent sur des patients avec une GFR > 30 ml/min et il existe peu de données sur les patients avec une IRC de stade 4 ou en hémodialyse (132). De plus, à cause de la crainte d'effets secondaires, de nombreux patients avec IRC n'atteignent pas le taux de sUA avec les dosages prescrits et certains ne sont pas traités du tout. Les posologies sont à adapter comme suit :

- Les guidelines de l'ACR concernant l'**allopurinol** recommandent de commencer avec un dosage à 50 mg/j en présence d'une IRC de stade 4 (GFR < 30 ml/min). La dose peut ensuite être augmentée graduellement de 50 mg jusqu'à atteindre des taux au-delà de 300 mg/j, mais il est primordial que cela s'accompagne d'une éducation thérapeutique et d'un monitoring régulier.
- Le **febuxostat** n'a pas besoin d'être adapté à la fonction rénale en cas d'IRC légère ou modérée. Les dosages peuvent aller jusqu'à 80 mg/j même en cas de GFR entre 30 et 90 ml/min (133).
- Selon l'ACR, le **probénécide** n'est pas recommandé en monothérapie en cas de clairance à la créatinine < 50 ml/min.
- Il existe peu d'études qui portent sur l'utilisation de la **benzbromarone** en cas d'IRC, mais il semblerait qu'elle soit plus efficace que l'allopurinol chez les patients avec une IRC modérée (GFR moyenne à 54 ml/min) (134), et encore plus efficace si elle est associée à l'allopurinol que si elle est utilisée en monothérapie (132). Une étude japonaise a montré que chez les patients avec une IRC de stade 3 ou 4, l'utilisation de benzbromarone ne pèjore pas la fonction rénale (135).

Très peu de guidelines existent au sujet de la goutte et des patient sous hémodialyse. Dans le cas de l'allopurinol, il est recommandé de prescrire 100 mg en alternance avec la dialyse, après cette dernière. En cas de dialyse quotidienne, un ajout de 50% de la dose après l'intervention peut être nécessaire. La benzbromarone n'a pas montré d'effet bénéfique dans ce cas et il n'existe pas de recommandations pour le febuxostat et le probénécide, bien qu'une petite étude japonaise se basant sur cinq patients semble montrer que l'administration de febuxostat à des dosages habituels (40-60 mg/j) soit associée avec une bonne diminution du sUA sans péjoration de la fonction rénale ni autres effets secondaires (136).

Stades	Descriptions	GFR (ml/min/1.73 m ²)
1	Maladie rénale avec GFR normal	≥ 90
2	Maladie rénale avec faible baisse du GFR	60-89
3	Baisse modérée du GFR	30-59
4	Baisse sévère du GFR	15-29
5	Insuffisance rénale terminale	< 15 ou dialyse

Figure 2 : classification de l'IRC selon la Revue Médicale Suisse, 2008 (137)

Co-morbidités

Comme dit précédemment dans ce travail, les co-morbidités chez les patients atteints de goutte sont fréquentes et il est donc important de les rechercher et de les traiter afin d'assurer une prise en charge complète. Les principales maladies à rechercher sont une hypertension artérielle (HTA), une insuffisance rénale chronique, une obésité, une dyslipidémie, un diabète, des antécédents de maladies cardiovasculaires (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) et un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (56). Il est important de noter que la médication pour ces diverses co-morbidités peut avoir des effets variés sur le taux d'acide urique et qu'il est nécessaire d'en tenir compte lors du traitement :

- Hypertension artérielle : l'hyperuricémie semble favoriser l'HTA mais, malheureusement, la plupart des traitements contre l'HTA augmentent le taux d'acide urique sérique. Seuls les anticalciques et le losartan ont un effet inverse et diminuent l'uricémie. En cas d'hypertension et de goutte, il est donc recommandé de prescrire une de ces deux molécules et un ULT afin d'agir sur les deux tableaux en même temps.
- Insuffisance rénale : l'insuffisance rénale et la goutte sont deux pathologies qui sont fréquemment associées et qui s'influencent mutuellement. L'hyperuricémie péjore la fonction rénale engendrant ainsi une augmentation encore plus importante du taux d'acide urique sérique. Il est donc primordial de diminuer l'uricémie avec un ULT afin de stopper le cercle vicieux (138).
- Diabète et obésité : la nature de l'interaction entre le diabète et la goutte est complexe. En effet, une étude a montré que plus le taux d'HbA1c augmente, plus le taux d'acide urique sérique diminue. Cet effet est probablement dû à l'effet uricosurique d'une glycémie élevée, qui apparaît quand le taux de glucose sanguin excède les 10 mmol/L (139). Cependant, il n'est évidemment pas discutable de s'abstenir de traiter le diabète. L'obésité, bien que liée au diabète de type 2, augmente le taux d'acide urique sanguin et il est donc nécessaire d'encourager le patient à perdre du poids.
- Dyslipidémie : l'atorvastatine et le fenofibrate utilisés en cas d'hyperlipidémie semblent avoir un effet hypo-uricémiant et sont donc à privilégier en cas d'hyperuricémie symptomatique (140,141).

- Maladies cardiovasculaires : tout comme avec l'hypertension, l'hyperuricémie est associée avec une morbidité et une mortalité cardiovasculaire augmentée (138) et il est donc primordial non seulement de diminuer l'uricémie avec un ULT mais aussi de dépister et traiter les autres facteurs de risques cardiovasculaires.

Adhérence thérapeutique

Adhérence suboptimale

De nombreuses études s'accordent pour dire que l'adhérence thérapeutique au traitement de la goutte est suboptimale et qu'il est nécessaire d'améliorer la prise en charge de cette maladie. Une étude effectuée aux Pays-Bas montrent que seulement 51.7% des patients adhèrent correctement au traitement et que la régularité de prise diminue avec le temps, atteignant 42.7% à un an (142). Diverses études effectuées en Irlande (143) et aux UK (105) arrivent à la même conclusion, bien que les taux d'adhérence varient entre chaque pays (144), allant de 45.8% en Irlande à 39.66% au Royaume-Uni. *Perez-Ruiz*, dans sa revue d'articles, relève également que l'adhérence au traitement de la goutte est non seulement suboptimale (36.8%) mais qu'elle est aussi probablement la plus mauvaise parmi les maladies chroniques, se situant bien après l'hypertension artérielle (72.3%), l'hypothyroïdie (68.4%), le diabète (65.4%), l'épilepsie (60.8%), l'hypercholestérolémie (54.6%) et l'ostéoporose (51.2%) (145).

Causes

La mauvaise adhérence est un problème non seulement pour le traitement de la goutte mais aussi pour la plupart des maladies chroniques et divers facteurs l'influençant ont été identifiés. Les conditions socio-économiques, le système de santé, les conditions de santé générales et les thérapies peuvent avoir un rôle positif ou négatif sur l'adhérence thérapeutique. Par exemple, l'entourage familial, le soutien des proches, l'empathie et les explications des professionnels de la santé augmentent l'adhérence alors que l'instabilité financière ou de logement, les difficultés au travail et d'accès aux soins, le manque d'informations sur la maladie, les changements fréquents de traitements et les effets secondaires la font diminuer (146). De son côté, le patient joue également un rôle dans sa prise en charge et ses connaissances, ses attitudes, ses croyances et ses attentes influenceront son adhérence au traitement. Ainsi, si les connaissances de sa maladie sont pauvres (147), qu'il considère que son traitement ne lui apporte aucun bénéfice ou qu'il n'en ressent pas les effets, qu'il juge prendre trop de médicaments ou qu'il perçoit des effets secondaires (146,148), le patient aura tendance à diminuer sa médication et à être moins adhérent au traitement. Cette diminution peut être intentionnelle ou non-intentionnelle de la part du patient (149).

Dans le cas précis de la goutte, *Perez-Ruiz* identifie trois dimensions qui influencent l'adhérence thérapeutique :

- Le traitement : Premièrement, la posologie du traitement doit être la plus simple possible pour favoriser l'adhérence thérapeutique. Un médicament se prenant 1x/j et dont la posologie ne varie pas (ou le moins possible) est donc à privilégier. De plus, l'efficacité de la substance choisie doit être importante, afin que le patient ne refasse pas de crise de goutte ce qui pourrait le décourager et diminuer son adhérence au traitement, tout comme des effets secondaires trop nombreux et handicapants (145).
- Le patient : dans le cas de la goutte, en plus des éléments cités précédemment, l'âge et le sexe jouent aussi un rôle dans l'adhérence thérapeutique, les hommes et les personnes âgées étant plus observants que les femmes et les jeunes (142). L'adhérence serait également meilleure (de 8%) si le premier prescripteur d'un ULT est un rhumatologue spécialisé au lieu d'un médecin traitant (142). Une étude menée en Irlande a également montré que plus le nombre de médicaments pris

quotidiennement (en plus de ceux contre la goutte) augmente, plus l'adhérence augmente elle aussi sur une durée de 6 mois en tout cas (résultats non significatifs à 12 mois) (143).

- **Le praticien** : une étude de la Clinical Practice Research Datalink aux UK a démontré que non seulement l'adhérence thérapeutique était basse chez les patients, mais que les ULT étaient aussi sous-prescrits (105) et que seuls 38% des patients atteints de goutte étaient traités par ULT (150). De plus, les praticiens ne semblent pas connaître les valeurs cibles de sUA et les recommandations de posologie des ULT. Les patients se voient donc souvent prescrire un traitement sous-dosé (122,151) et seulement un faible nombre d'entre eux, allant de 9% à 32%, ont un monitoring régulier de leur taux de sUA. De plus, il semblerait que le pourcentage de patients ayant un suivi régulier du taux de sUA soit encore plus faible chez les patients peu symptomatiques comparés aux patients souffrant d'une goutte fortement active (121,152). Dans certaines situations, les coûts des traitements sont aussi un frein avec lequel les praticiens doivent composer et peuvent limiter la prescription d'ULT (145). Deux études semblent aussi montrer que peu de médecins donnent des informations et des conseils sur le style de vie à suivre (121).

Conséquences

L'arrêt d'un ULT en cours de traitement va provoquer une augmentation de l'uricémie dès une à trois semaines après l'interruption. Cette augmentation n'est pas associée à un mauvais pronostic ou à des rechutes de crises à court terme, surtout si le taux de sUA était en-dessous de 360 $\mu\text{mol/L}$ avant l'arrêt du traitement. Cependant, le taux de rechute augmente avec le temps et devient significatif dès 4 mois si le taux d'acide urique sérique était mal contrôlé avant l'arrêt du médicament. L'âge du patient, son sexe et son BMI ne semblent pas jouer de rôle significatif dans le risque de rechutes (153–155). L'arrêt d'un ULT diminue également les risques d'urolithiase (156) tandis que l'insuffisance rénale chronique et l'hypertension artérielle se péjorent en cas d'interruption d'un traitement à l'allopurinol (157).

Optimisation

De nombreuses études s'accordent pour dire que le point central de l'optimisation du traitement de la goutte est l'éducation thérapeutique du patient. Afin d'encourager leur self-management, il est nécessaire que les professionnels de la santé informent les patients au sujet de la maladie, de ses conséquences et de son traitement (145,147,158,159). Une approche basée sur les besoins du patient, favorisant sa motivation et sa participation au traitement, a déjà fait ses preuves dans une étude anglaise montrant un taux d'adhérence à 5 ans de 90.7% (147).

Les professionnels de la santé auraient également besoin d'être formés au traitement et au suivi de la goutte, afin d'assurer une meilleure couverture médicamenteuse et une meilleure prise en charge de la maladie. De plus, une approche holistique centrée sur le patient et ses besoins semble favoriser l'adhérence thérapeutique (145). Une transmission d'informations par d'autres professionnels de la santé comme les pharmaciens ou les infirmiers augmente aussi l'adhérence au traitement (145,147). Actuellement, il existe aussi des outils informatiques et des applications mobiles permettant aux patients de s'informer sur la goutte et ses traitements ou de programmer des alarmes pour la prise de leurs médicaments. Ces applications sont cependant peu complètes et nécessitent encore un certain développement afin d'encourager le self-management de la goutte (160).

Méthodologie

Dans cette étude rétrospective, afin d'évaluer la qualité de la prise en charge de la goutte au CHUV, nous avons sélectionné 197 patients avec un diagnostic primaire ou secondaire de goutte suivis en rhumatologie au CHUV, qui avaient consulté au moins une fois entre janvier 2015 et octobre 2018. Nous avons fait parvenir à chaque patient une lettre expliquant l'étude en cours, une demande de consentement et un questionnaire à remplir et à nous renvoyer concernant leur prise de traitement, sa régularité, les éventuels effets indésirables secondaires (EIS) et leurs co-morbidités (annexe 2). La réalisation de ces différentes étapes avait au préalable été validée par la Commission d'Ethique vaudoise en octobre 2018 (n° de référence 2018-01278).

Au terme de la récolte de données, 78 questionnaires nous ont été retournés parmi lesquels nous en avons écartés 28 pour cause de patient décédé (n=1), patients suivis pour d'autres pathologies que la goutte (n=5), patients refusant de répondre au questionnaire (n=12) ou questionnaires mal remplis ou incomplets (n=10). Nous avons donc retenu 50 patients qui seront inclus dans cette étude pour lesquels nous avons également relevé sur la base de données informatiques du CHUV (SOARIAN) le dernier taux d'acide urique sérique, la date du dernier contrôle au CHUV, la présence ou non de tophi, l'âge, le débit de filtration glomérulaire (GFR) en cas d'IRC et des informations sur les facteurs de risque dans le style de vie (si présents dans la base de données).

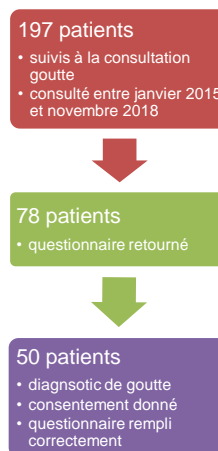


Figure 3 : sélection des patients

Nous avons ensuite interprété quantitativement ces données en utilisant 4 axes d'analyse permettant d'évaluer la qualité du traitement de la goutte :

- Fréquence des crises de goutte durant les derniers 6 mois : nous nous sommes basés sur une auto-évaluation de la part des patients, en leur demandant de nous rapporter le nombre de crises perçues subjectivement dans un intervalle de 6 mois (de début juin 2018 à fin novembre 2018) : "0 crise", "1 ou 2 crises", "entre 3 et 6 crises", "plus de 6 crises" et "plus de 10 crises". Il ne s'agit donc pas de crises aiguës diagnostiquées objectivement par un médecin mais de symptômes ressentis par les patients comme une crise.
- Dernier taux d'acide urique sérique : nous avons d'abord relevé le dernier taux de sUA mesuré pour chaque patient ainsi que la date à laquelle il a été effectué puis nous avons classé ces taux en 2 catégories : "dans les cibles" ou "hors cible", en fonction de la présence ou non de tophi. Un taux de sUA est considéré dans les cibles < 300 $\mu\text{mol/l}$ en cas de goutte tophacée et < 360 $\mu\text{mol/L}$ en l'absence de tophus. Les taux de sUA retenus ont été mesurés entre janvier 2015 et décembre 2018, dont environ les deux tiers remontant à moins de 6 mois.
- Posologie médicamenteuse : pour chaque patient, nous avons évalué l'adéquation de la posologie du traitement en fonction des guidelines suisses pour le traitement de la goutte, du taux de sUA, de l'adaptation de dose en présence d'IRC et de la durée du traitement (ULT encore en augmentation ou non). Nous avons ensuite classé les résultats en 2 catégories : "adéquate" ou "non adéquate".
- Adhérence thérapeutique : pour évaluer l'adhérence thérapeutique, nous nous sommes basés sur une auto-évaluation de la part des patients :
 - Nous leur avons demandé d'évaluer leur adhérence thérapeutique en fonction de la fréquence de la prise de leur traitement exprimée en pourcentage : "> 90% du temps", "> 75% du temps", "> 50% du temps" et "< 50% du temps".

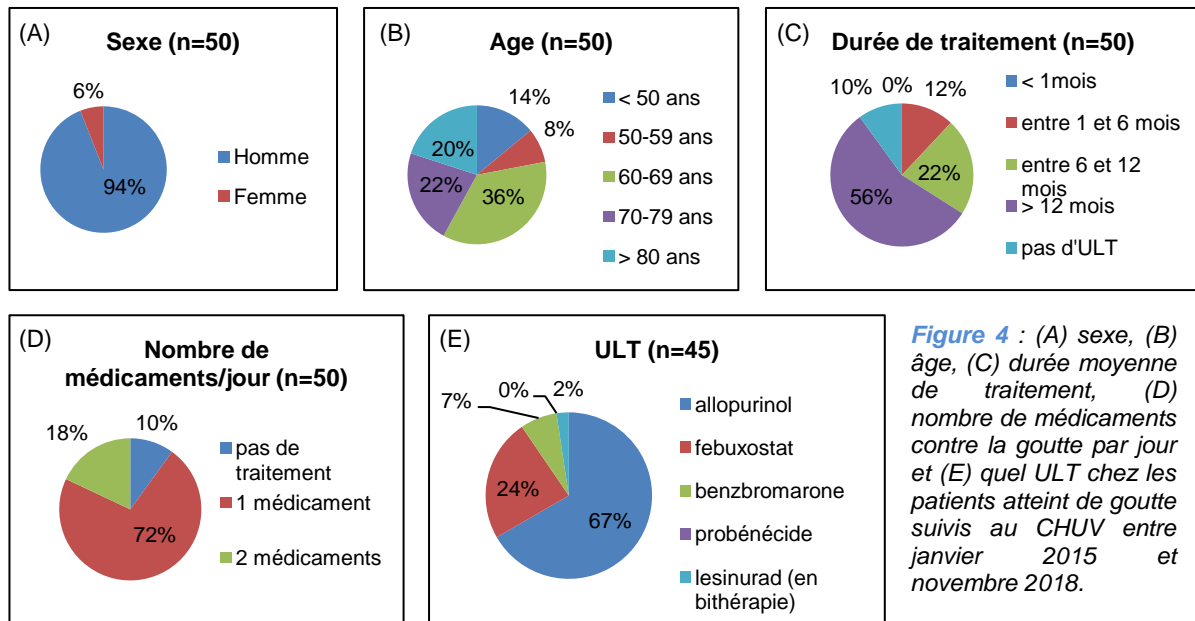
- En cas d'adhérence diminuée, nous avons ensuite demandé au patient de se justifier par : "oubli", "beaucoup d'autres traitements en plus de celui de la goutte", "peur des EIS", "présence d'EIS" ou "autres". Nous avons également relevé le nombre d'EIS ainsi que leur nature afin d'observer leur influence sur l'adhérence thérapeutique.

Nous avons également relevé certains facteurs objectifs tels que la date du dernier contrôle au CHUV, les interventions sur le style de vie et les facteurs de risque ainsi que l'obtention de conseils et explications au sujet de la goutte.

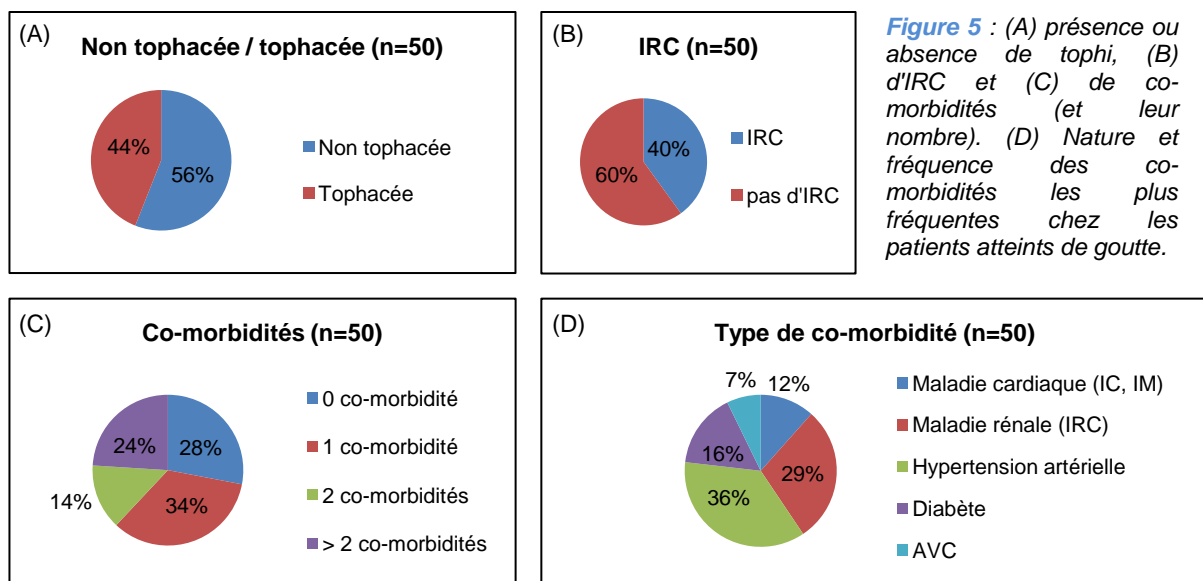
Nous avons aussi appliqué le test du chi-carré aux comparaisons entre différentes catégories de patients, afin de définir la p-value et d'évaluer les valeurs statistiques des différences ou des similitudes observées.

Résultats

Évaluation quantitative



Sur les 50 patients retenus pour cette étude, la moyenne d'âge est de 66.8 ans (78% > 60 ans et seulement 14% < 50 ans) et la très grande majorité sont des hommes (94% contre 6% de femmes, figure 4A). Plus de la moitié des patients (56%) est traitée et suivie pour la goutte depuis plus de 12 mois, 22% entre 6 et 12 mois, 12% entre 1 et 6 mois et 10% ne prennent aucun traitement contre la goutte. Aucun patient inclus dans cette étude ne recevait son traitement depuis moins d'un mois (figure 4C). Nous constatons également que la majorité des patients est sous monothérapie (ULT et prophylaxie des crises confondus) (72% contre 18% de bithérapie) et que le 10% n'est pas du tout traité pour sa maladie (figure 4D). L'ULT le plus prescrit est l'allopurinol (67%), puis vient le febuxostat (24%) et enfin la benzbromarone (7%). Aucun patient de cette étude ne prend du probénécide et un seul (2%) est sous bithérapie avec du lesinurad (et du febuxostat) (figure 4E).



Dans cette étude, les patients atteints de goutte tophacée sont moins nombreux (44%) que ceux ne présentant pas de tophus (56%) (figure 5A), tout comme ceux atteints d'IRC (40%) sont inférieurs en nombre aux patients sans maladie rénale (60%) (figure 5B). Par contre, la majorité (72%) souffre d'une ou plusieurs co-morbidités (contre 28% sans co-morbidité) (figure 5C) parmi lesquels 36% sont, ou ont été, atteints d'HTA, 29% d'IRC, 16% de diabète (type 2), 12% d'une pathologie cardiaque (IC ou IM) et 7% d'un AVC (figure 5D).

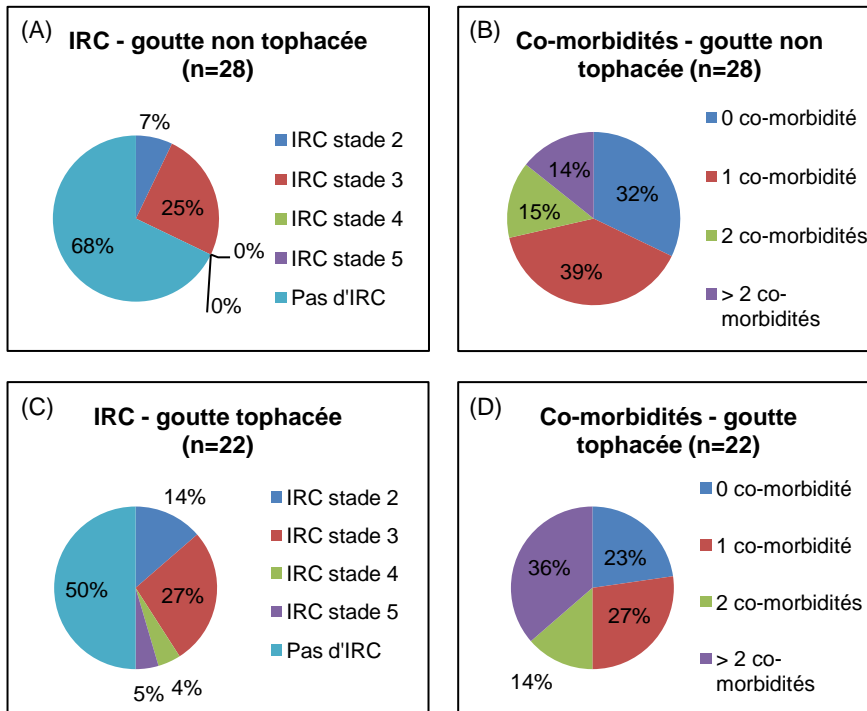


Figure 6 : Fréquence et gravité de l'IRC en cas de (A) goutte non tophacée et (C) tophacée.

Fréquence et nombre de co-morbidités en cas (B) de goutte non tophacée et (D) tophacée

Nombre moyen de co-morbidités en cas de goutte non tophacée (n=28) : 1.143

Nombre moyen de co-morbidités en cas de goutte tophacée (n=22) :

Parmi les patients souffrant de goutte non tophacée (n=28), 68% d'entre eux n'ont pas d'IRC concomitante (contre 32% avec IRC) (figure 6A) et 32% n'ont aucune co-morbidité (contre 68% avec une ou plus co-morbidités) (figure 6B), alors que parmi les patients atteints de goutte tophacée (n=22), seulement 50% n'ont pas d'IRC (50% avec IRC) (figure 6C) et 23% aucune co-morbidité (77% avec co-morbidités) (figure 6D). Il est intéressant de constater que la fréquence des co-morbidités, entre autre de l'IRC, est plus importante en présence de tophi. De même, le nombre de co-morbidités est plus important chez les patients atteints de goutte tophacée (1.727 co-morbidité en moyenne contre 1.143 en l'absence de tophi) tout comme la gravité de l'IRC qui augmente aussi chez ces patients (14% IRC stade 2, 27% IRC stade 3, 4% IRC stade 4 et 5% IRC stade 5 contre 7%, 25%, 0% et 0% respectivement).

Cependant, d'un point de vue statistique, la comparaison des graphiques A et C rapporte une p-value de 0.177 et celle des graphiques B et D une p-value de 0.3314. Les différences observées dans la figure 6 ne sont donc pas significatives. Il s'agit de tendances qui vont dans le sens de ces observations.

Résultats cliniques

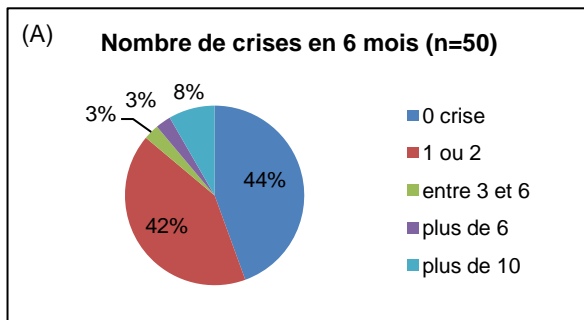
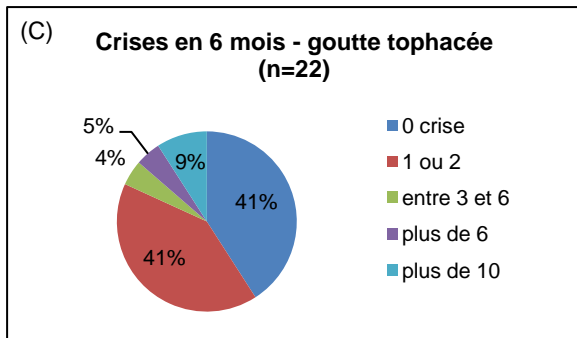
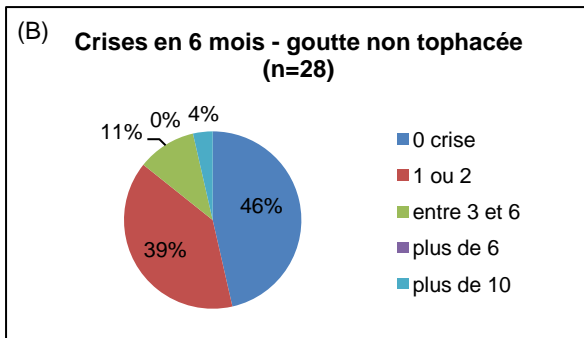


Figure 7 : nombre de crises aiguës de goutte durant les 6 derniers mois (du 01.06.2018 au 30.11.2018) (A) tous patients confondus, (B) en cas de goutte non tophacée et (C) en cas de goutte tophacée.



Durant les 6 derniers mois (du 01.06.2018 au 30.11.2018), moins de la moitié des patients n'ont eu aucune crise aiguë de goutte (44%) alors que 56% ont souffert de leur maladie dans cet intervalle, dont 42% ont fait 1 ou 2 crises, 3% entre 3 et 6 crises, 3% plus de 6 crises et 8% plus de 10 crises (figure 7A). Concernant la clinique, il est intéressant de relever que la présence de tophi n'influence que peu l'apparition de crise aiguë de goutte (59% de crises avec tophi contre 54% sans tophus) mais que ceux-ci en augmentent légèrement le nombre (14% de patients avec tophi font plus de 6 crises en 6 mois contre seulement 4% en l'absence de tophi) (figure 7B et 7C). Toutefois, la comparaison des graphiques B et C rapporte une p-value de 0.6308 ce qui signifie que les différences entre les deux catégories ne sont pas significatives.

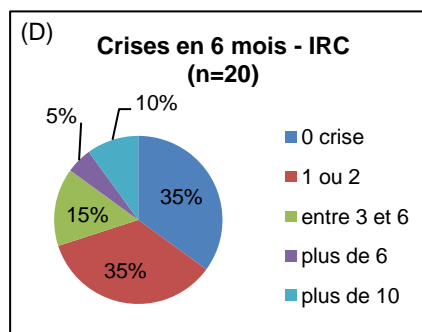
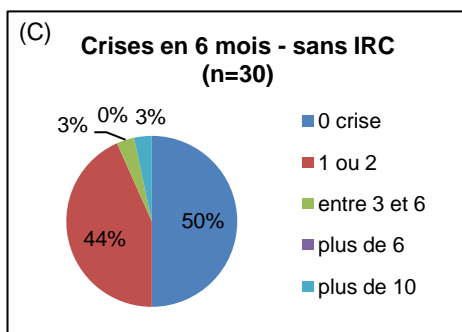
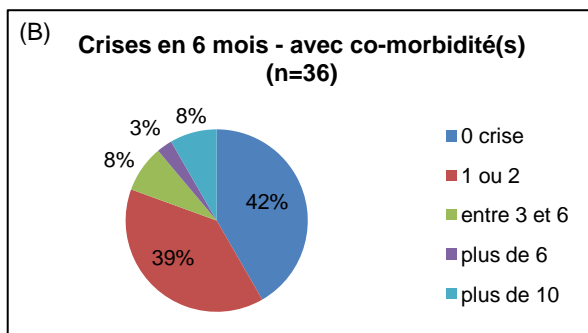
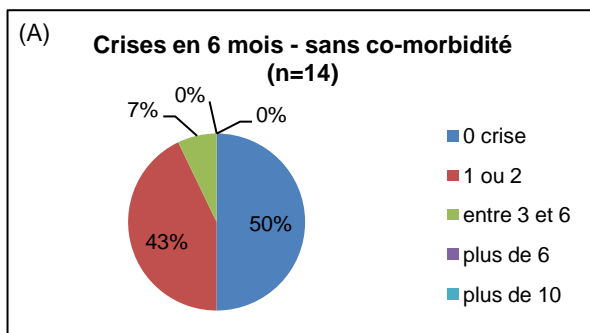


Figure 8 : nombre de crises aiguës de goutte durant les 6 derniers mois chez les patient (A) sans co-morbidité, (B) avec co-morbidités, (C) sans IRC et (D) avec IRC.

Par contre, la présence de co-morbidités, tout comme celle d'une IRC, augmente non seulement le nombre de crises mais également leur taux d'apparition (figure 8). En effet, parmi les patients souffrant de co-morbidités, 56% présentent des crises dans le courant des 6 derniers mois (contre 50% sans co-morbidités) et 11% en font plus de 6 (contre 0% sans co-morbidités) (figure 8A et 8B). La différence est encore plus marquée en cas d'IRC, avec 65% de patients qui présentent des crises (contre 50% sans IRC) et 15% qui en font plus de 6 (contre 3% sans IRC) (figure 8C et 8D). Cependant, en termes statistiques, la comparaison des graphiques A et B rapporte une p-value de 0.7776 et celle des graphiques C et D une p-value de 0.2624. Les différences observées dans la figure 8 ne sont donc pas significatives mais représentent une tendance allant dans les directions décrites.

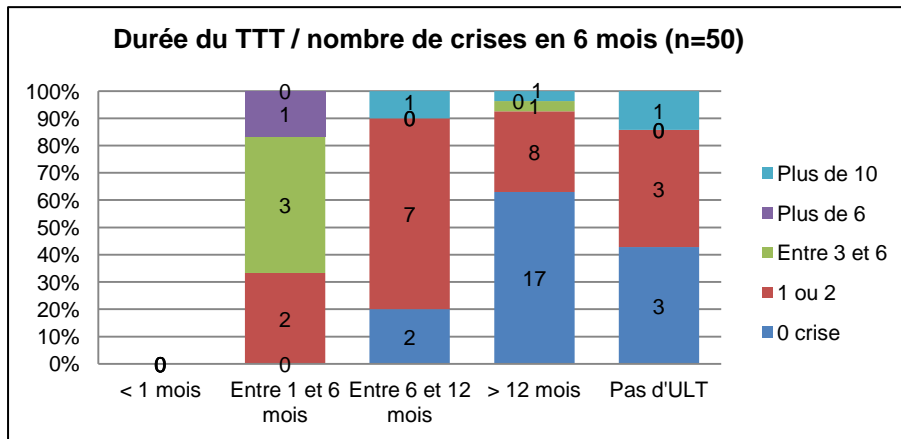


Figure 9 : Rapport entre la durée de traitement et le nombre de crises durant les 6 derniers mois

Nous avons également observé que l'apparition et la fréquence des crises semblent être corrélées avec la durée de traitement hypo-uricémiant (figure 9). En effet, nous constatons que les patients font moins de crises (voire aucune) lorsque la durée du traitement augmente. L'effet bénéfique de l'ULT sur la clinique commence à se voir dès 6 mois de traitement, mais c'est après 12 mois que l'on constate un effet important sur la diminution des crises. De plus, les patients étant traités depuis moins de 6 mois présentent des crises plus fréquemment (17% font plus de 6 crises) que ceux qui sont traités depuis plus de 6 mois (10% font plus de 6 crises) ou plus de 12 mois (7% font plus de 6 crises). Parmi les patients ne prenant aucun ULT, 43% ne présentent aucune crise dans les 6 derniers mois et 14% en présentent plus de 6.

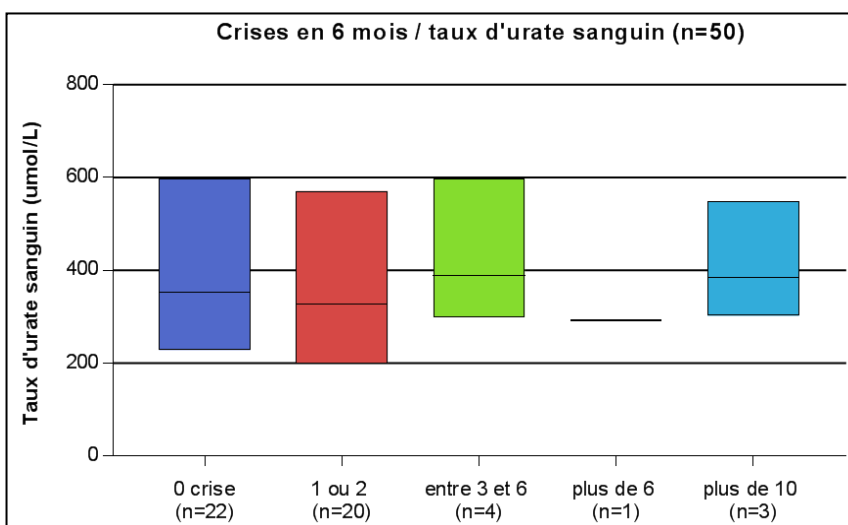


Figure 10 : Rapport entre le nombre de crises en 6 mois et le dernier taux d'urate sanguin mesuré. Chaque box plot représente le taux de sUA minimum, le taux maximum et la moyenne des taux de sUA pour chaque catégorie.

La fréquence des crises aiguës de goutte semble également être liée aux taux d'acide urique sanguin (figure 10). En effet, la moyenne du taux de sUA semble être plus élevée chez les patients faisant de nombreuses crises, bien que cette différence soit faible sur la figure 10 (moyenne de taux de sUA à 353.7 umol/L pour 0 crise, 326.6 umol/l pour 1 ou 2 crises, 389 umol/L entre 3 et 6 crises, 292 umol/L pour plus de 6 crises et 384.3 umol/L pour plus de 10 crises). Il est aussi intéressant de noter que malgré un taux d'urate plutôt bas (< 360 umol/L), il existe un petit nombre de patients (6 sur 34, soit 18%) qui "échappent" à la rémission clinique de la maladie.

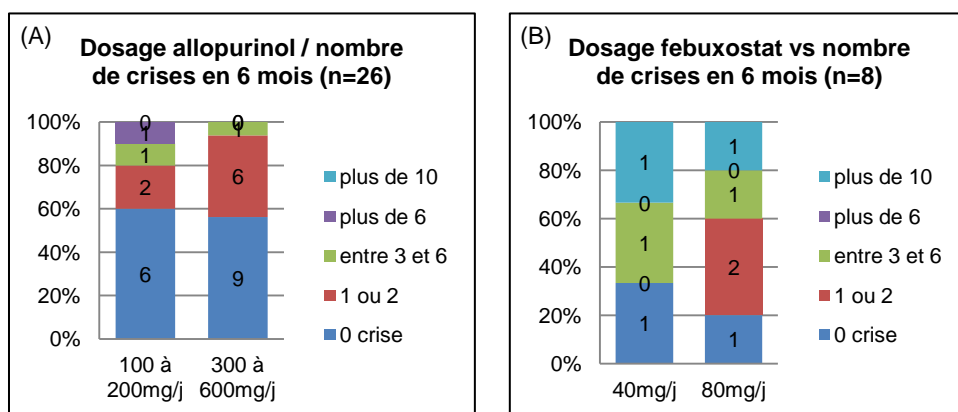


Figure 11 : Rapport entre le nombre de crises de goutte en 6 mois et les différents dosages (A) de l'allopurinol et (B) du febuxostat.

A contrario, l'apparition des crises ainsi que leur nombre ne semblent pas influencées par le dosage des différents traitements hypo-uricémiant (figure 11). En effet, nous n'observons pas de diminution proportionnelle des crises malgré des dosages d'allopurinol plus élevés (figure 11A). Entre 100 et 200mg/j, 60% (n=6/10) des patients ne font aucune crise, 20% (n=2/10) en font 1 ou 2, 10% (n=1/10) entre 3 et 6 et 10% (n=1/10) plus de 6. De même, chez les patients prenant entre 300 et 600mg/j d'allopurinol, nous observons que 56% (n=9/16) d'entre eux ne font aucune crise, 38% (n=6/16) en font 1 ou 2 et 6% (n=1/16) entre 3 et 6. Le même constat est faisable pour le febuxostat : l'augmentation des dosages ne protège pas des crises (figure 11B). A 40mg/j, un tiers des patients ne fait aucune crise, un tiers fait entre 3 et 6 et un tiers fait plus de 10 en 6 mois (n=1 pour chaque catégorie) et à 80mg, 20% (n=1) ne fait aucune crise, 40% (n=2) en fait 1 ou 2, 20% en fait entre 3 et 6 et 20% en fait plus de 10. Nous n'avons pas effectué ces comparaisons pour les patients sous benzbromarone (n=3) et sous bithérapie (n=2) au vu du très faible nombre de patients dans chaque catégorie.

Par contre, nous constatons que 58% des patients sous allopurinol ne présentent aucune crise, contre seulement 25% sous febuxostat et 0% avec de la benzbromarone ou une bithérapie. Il est donc possible que le type de molécule et non pas son dosage influence l'apparition des crises. Cependant, il est important de mentionner que les patients sous bithérapie ainsi que ceux sous benzbromarone souffrent tous d'une goutte tophacée, et donc plus avancée, ce qui peut influencer la fréquence des crises. Ceci n'est par contre pas le cas pour tous les patients traités par febuxostat (n=2/8). De plus, l'allopurinol est le médicament de premier choix, ce qui signifie que la majorité des patients prennent cette molécule. Il y a donc un biais de sélection et par conséquent une possible surestimation du taux de patients en rémission clinique.

Taux d'acide urique

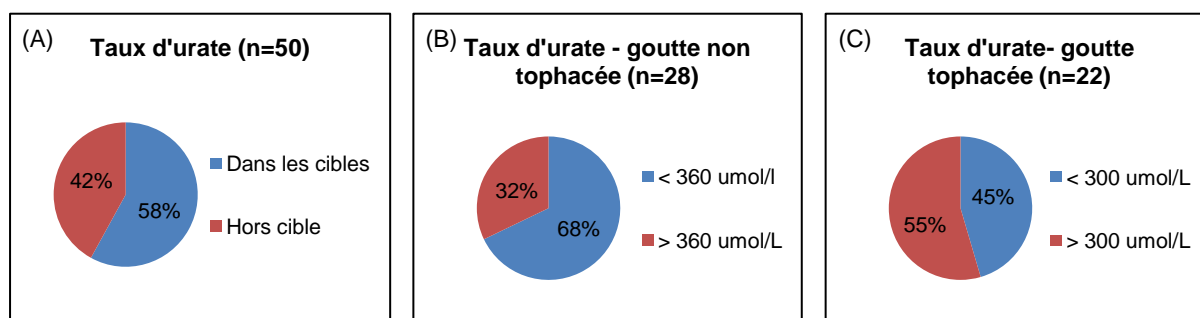


Figure 12 : Valeur du dernier taux d'acide urique sérique mesuré au CHUV (A) tous patients confondus, (B) en cas de goutte non tophacée et (C) en présence de tophi.

Sur les 50 patients de cette étude, plus de la moitié a un taux d'urate dans les cibles (58% contre 42% hors cible) (figure 12A), mais ce sont surtout les patients souffrant de goutte non tophacée qui atteignent le plus souvent la cible du traitement hypo-uricémiant, avec 68% de taux d'urate dans les cibles contre seulement 45% pour les patients atteints de goutte tophacée (figure 12B et 12C). Cependant, la valeur statistique de cette différence n'est pas significative puisque la p-value de la comparaison des graphiques B et C est de 0.1111.

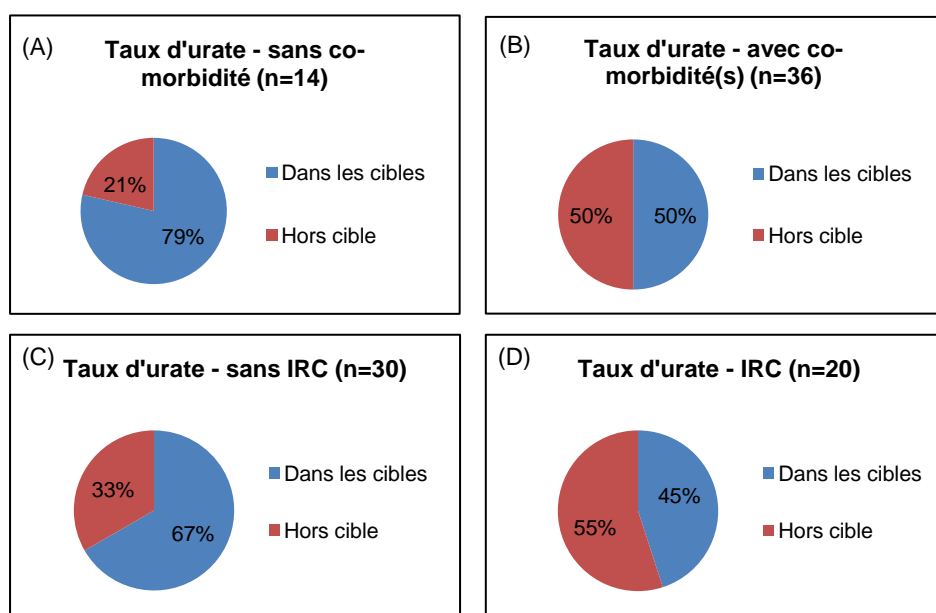


Figure 13 : Valeur du dernier taux d'acide urique sérique mesuré au CHUV chez les patients (A) sans co-morbidité, (B) avec co-morbidités, (C) sans IRC et (D) avec IRC.

La présence de co-morbidités, tout comme celle d'une IRC, joue également un rôle dans la difficulté à réguler le taux d'acide urique sérique (figure 13). En effet, nous observons un taux de sUA dans les cibles chez 79% des patients sans co-morbidité (figure 13A) et chez 67% des patients sans IRC (figure 13C). En présence d'une ou plusieurs co-morbidité(s), ce taux baisse et atteint 50% (figure 13B) et en cas d'IRC seulement 45% (figure 13D). Cependant, en termes statistiques, la comparaison des graphiques A et B rapporte une p-value de 0.0661 et celle des graphiques C et D une p-value de 0.1283. Les différences observées dans la figure 13 ne sont donc pas significatives mais représentent une tendance allant dans cette direction.

Globalement, le taux d'urate semble donc majoritairement dans les cibles, bien que cela concerne essentiellement les patients atteints d'une goutte non tophacée, sans IRC et/ou sans autres co-morbidités (figures 12 et 13).

Posologie du traitement

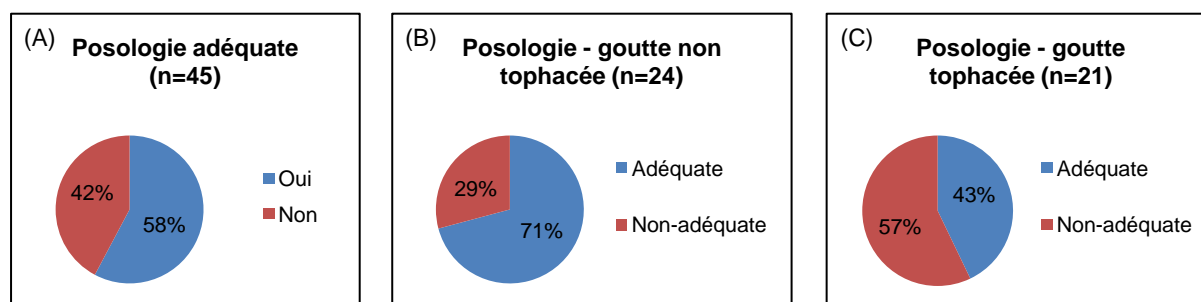


Figure 14 : Adéquation de la posologie du traitement (ULT et prophylaxie des crises) chez (A) tous patients confondus recevant un traitement, (B) chez les patients atteints d'une goutte non tophacée et (C) en présence de tophi.

Concernant la posologie du traitement, nous constatons que plus de la moitié des patients a un dosage adapté à sa maladie (58% contre 42% de posologie non adéquate) (figure 14A). Nous observons également que la présence de tophi semble influencer la prescription du traitement et fait diminuer l'adéquation de la posologie à 43% (57% de posologie non adéquate) (figure 14C), contre 71% en cas de goutte non tophacée (29% de posologie non adéquate) (figure 14B). Cependant, la valeur statistique de cette différence n'est pas significative puisque la p-value de la comparaison des graphiques B et C est de 0.058.

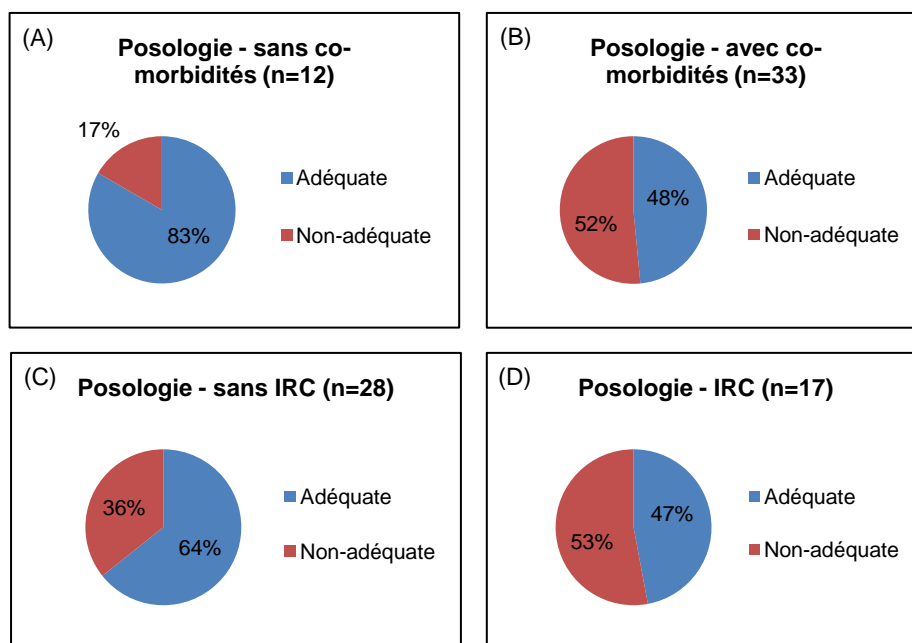


Figure 15 : Adéquation de la posologie du traitement (ULT et prophylaxie des crises) chez les patients (A) sans co-morbidité, (B) avec une ou plusieurs maladies concomitantes, (C) sans IRC et (D) avec IRC.

Comme pour le taux de sUA, la présence d'une ou plusieurs co-morbidités ou d'une IRC semble influencer l'adéquation de la posologie des traitements. En effet, chez les patients souffrant d'autres maladies, un peu moins de la moitié (48%) bénéficie d'un dosage adéquat (figure 15B), alors que 83% des patients en bonne santé habituelle (sans co-morbidité) prennent un traitement dont la posologie est adéquate (figure 15A). Il en va de même pour les patients avec IRC et sans IRC pour qui la posologie est adaptée dans 47% et 64% des cas, respectivement (figure 15C et 15D). Toutefois, en termes statistiques, seule la différence entre les patients avec et sans co-morbidité(s) (graphiques A et B) est significative, avec une p-value de 0.0363. La p-value de la comparaison concernant l'IRC (graphiques C et D) étant de 0.2566, nous ne pouvons pas conclure à une différence significative entre les deux groupes mais uniquement à une tendance allant dans cette direction.

Dans l'ensemble, l'adéquation de la posologie des traitements suit donc la même tendance que celle du sUA; majoritairement adéquate, c'est chez les patients atteints d'une goutte tophacée, avec IRC et/ou d'autres co-morbidités qu'elle demeure le plus souvent mal adaptée (figures 14 et 15). Cependant, contrairement au taux de sUA, la différence de posologie entre les patients avec et sans maladie(s) concomitante(s) est cette fois-ci significative.

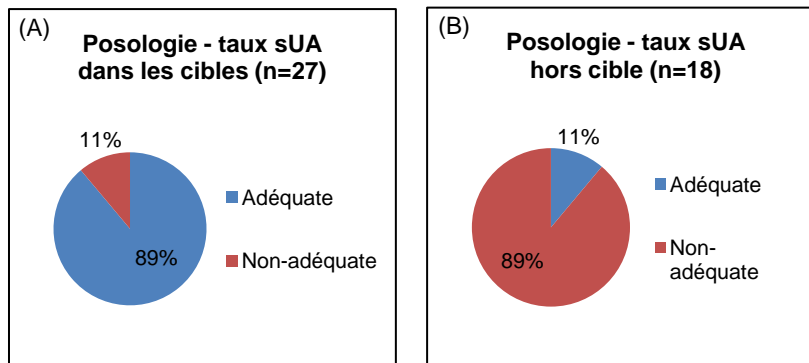


Figure 16 : Adéquation de la posologie du traitement (ULT et prophylaxie des crises) chez les patients (A) avec un taux de sUA dans les cibles et (B) avec un taux de sUA en dehors des cibles.

Il est également intéressant de noter que l'adéquation de la posologie et le taux de sUA sont assez fortement liés l'un à l'autre. En effet, 89% (n=24) des patients dont le taux de sUA est dans les cibles thérapeutiques ont une posologie adaptée à leur maladie (figure 16A) alors que seulement 11% (n=2) des patients avec un taux de sUA hors cible ont traitement correctement dosé (figure 16B). Il est important de mentionner que l'un de ces deux patients a dû stopper son traitement en avril 2018 à cause d'un AVC. Il faut également relever que le 11% de patients ayant un taux d'urate dans les cibles mais une posologie inadaptée (n=3) sont tous des patients dont le traitement a été instauré il y a moins de 6 mois mais qui n'ont pas de prophylaxie de crises et donc un traitement inadapté au contexte de leur maladie. D'un point de vue statistique, la p-value de la comparaison des deux catégories est inférieure à 0.0001, ce qui signifie que la différence observée est significative. Ce résultat était cependant attendu étant donné que l'adéquation de la posologie dépend en partie du taux de sUA (comme cité dans la méthodologie).

Adhérence thérapeutique

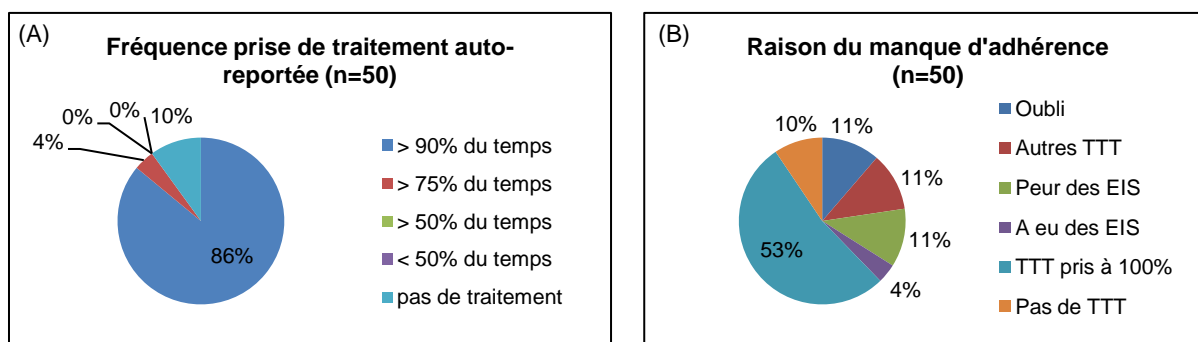


Figure 17 : (A) Adhérence thérapeutique auto-reportée par les patients et (B) raisons d'une éventuelle baisse d'adhérence.

La très forte majorité des patients inclus dans cette étude (86%) affirme prendre son traitement contre la goutte plus de 90% du temps, alors que seulement 4% des patients disent le prendre plus de 75% du temps et que 10% ne prennent pas de traitement contre leur maladie (figure 17A). Parmi ce 86%, 53% des patients déclarent même prendre leur traitement à 100%. Pour les autres, les principales raisons d'écarts sont les oublis (11%), la prise concomitante d'autres traitements (11%) et la peur d'avoir des EIS (11%). Seulement 4% des patients rapportent diminuer leur adhérence à cause des effets secondaires (figure 17B). Il est intéressant de noter que parmi les patients craignant d'avoir des EIS (n=6), 50% d'entre eux en ont déjà eu alors que l'autre 50% ne rapporte aucun EIS à son traitement.

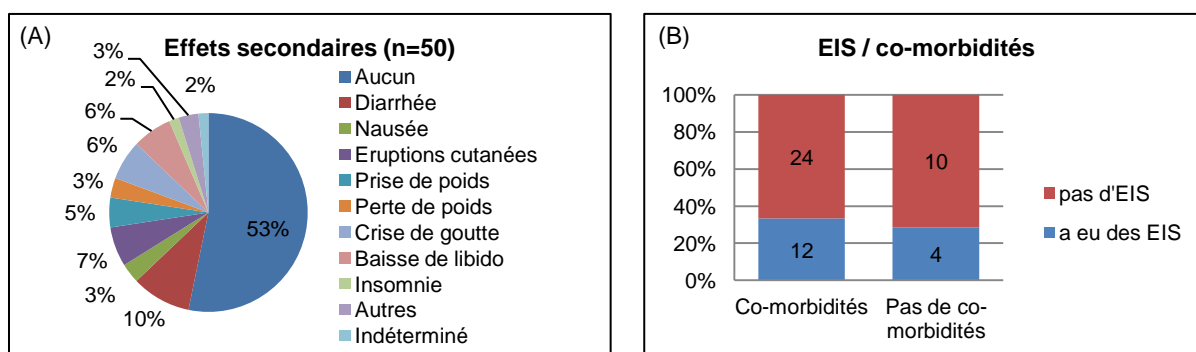


Figure 18 : (A) présence ou absence d'effets indésirables secondaires ainsi que leur nature et (B) rapport entre la présence d'EIS et celle de co-morbidités.

Parmi les facteurs influençant l'adhérence thérapeutique, la présence d'EIS n'est pas à négliger. En effet, bien que la majorité des patients (53%) affirme ne ressentir aucun EIS, 45% d'entre eux en rapportent régulièrement et 2% ne savent pas dire si les EIS ressentis sont dû à ce traitement ou à un autre. Les EIS les plus fréquemment rapportés sont des diarrhées (10%), des éruptions cutanées (7%), des crises de goutte (6%), une baisse de libido (6%) et une prise de poids (5%). Pour le reste, 3% rapporte des nausées, 3% des insomnies et 2% une perte de poids. 3% des patients ont également rapporté des EIS non-listés se manifestant sous forme de troubles respiratoires (n=1) ou de baisse significative de l'hémoglobine (n=1) (figure 18A). Il est intéressant de noter que, contrairement à l'apparition et la fréquence des crises, au taux de sUA et à la posologie, la manifestation d'EIS ne semble que peu être influencée par la présence de co-morbidités. En effet, 33% des patients avec co-morbidités contre 29% des patients sans maladie concomitante présentent des EIS ce qui ne représente qu'une légère différence entre les deux catégories (figure 18B).

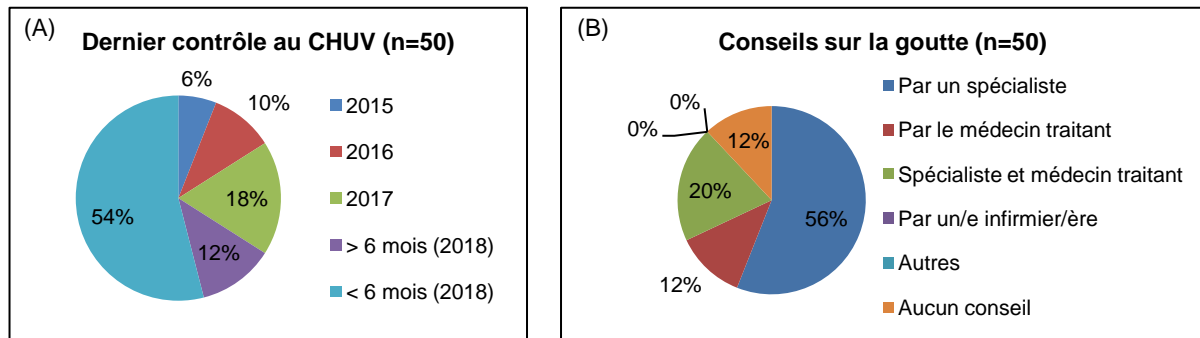


Figure 19 : Fréquence (A) du suivi hospitalier et (B) d'éducation thérapeutique ainsi que le prestataire

Le suivi régulier des patients ainsi que l'éducation thérapeutique font partie des conditions qui favorisent l'adhérence thérapeutique. Dans cette étude, nous constatons que plus de la moitié des patients (66%) est suivie au moins une fois par année au CHUV, répartie en 54% et 12%, suivis il y a moins de 6 mois et plus de 6 mois, respectivement. Cependant, un tiers des patients (34%) n'a plus eu de contrôle hospitalier depuis plus d'une année, le dernier rendez-vous datant de 2017 (18%), 2016 (10%) ou 2015 (6%) (figure 19A). Il est important de mentionner que nous n'avons pas d'information sur le suivi de ces patients en extrahospitalier (médecin traitant ou spécialiste privé), ce qui signifie que pour les patients ayant eu un dernier contrôle au CHUV datant de plus de 6 mois, il nous est impossible d'affirmer qu'il n'y a eu aucun suivi entre les rendez-vous en hôpital. Concernant l'éducation thérapeutique, la très grande majorité des patients (88%) rapporte avoir reçu des explications et des conseils au sujet de sa maladie soit de la part d'un spécialiste (56%), soit d'un médecin traitant (12%), soit des deux (20%) alors que seulement 12% dit n'avoir reçu aucune information. Il est intéressant de noter qu'aucun patient n'a reçu de conseil de la part d'infirmier/ère ou d'autres professionnels de la santé comme les pharmaciens/nes, ce qui a pourtant déjà montré son importance dans l'augmentation de l'adhérence thérapeutique (figure 19B).

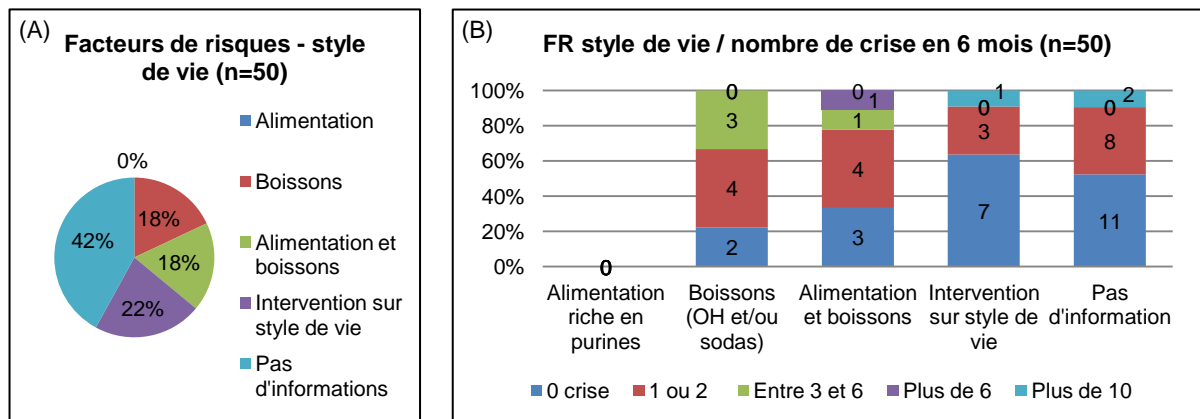


Figure 20 : (A) Facteurs de risque (FR) dans le style de vie et intervention sur ces FR et (B) rapport entre ces FR et le nombre de crises de goutte en 6 mois.

L'éducation thérapeutique concerne entre autre les facteurs de risques du style de vie et il est intéressant de noter que 36% des patients ne font pas ou peu attention à leur style de vie et que seulement 22% l'adaptent selon les recommandations médicales (alimentation, boissons et activité sportive). En effet, 18% des patients boivent de l'alcool ou des sodas en trop grande quantité et 18% ne font attention ni à l'alimentation ni aux boissons. Aucun patient inclus dans cette étude n'avait l'alimentation comme unique facteur de risque. Dans le 42% des cas restant, nous n'avons pu trouver aucune information concernant le suivi des facteurs de risques (figure 20A).

Nous avons aussi mis en rapport ces facteurs de risques avec le nombre de crises en 6 mois ce qui nous permet de constater que le contrôle des FR permet de diminuer l'apparition de crises (figure 20B). En effet, 64% des patients faisant attention à leur style de vie ne présentent aucune crise alors que seulement 22% et 33% des patients consommant trop de boissons alcoolisées/sodas et ne faisant attention ni à l'alimentation ni aux boissons, respectivement, présentent au moins une crise de goutte dans les 6 derniers mois. La fréquence des crises semble aussi diminuer avec le contrôle des FR, puisque 44% (n=4/9) des patients avec des FR (boissons ou alimentation et boissons) présentent 1 ou 2 crises contre seulement 27% (n=3/11) des patients sans FR. De plus, 33%, 22% et 9% des patients ayant un FR (boissons), deux FR (alimentation et boissons) et aucune FR, respectivement, présentent plus de 3 crises en 6 mois, ce qui semble confirmer l'importance du contrôle des FR pour contrôler l'évolution clinique de la maladie. Pour les patients sans informations sur le suivi de ces FR, 52% (n=11/21) d'entre eux ne présente aucune crise, 38% (n=8/21) en présente 1 ou 2 et 10% (n=2/21) en fait plus de 3.

Discussion

Données générales

Le but de cette étude était d'évaluer la qualité de la prise en charge de la goutte au CHUV en 2018. Pour cela, nous nous sommes concentré sur des patients suivis à l'Hôpital orthopédique de Lausanne pour une goutte primaire ou secondaire active et non des patients avec une hyperuricémie asymptomatique. D'un point de vue épidémiologique, la patientelle du CHUV comporte un ratio homme:femme d'environ 16:1 avec une moyenne d'âge de 66.8 ans. Elle suit donc la tendance épidémiologique décrite par *Annemans L. et al.* en 2008 (122) avec une majorité d'hommes et une moyenne d'âge élevée, bien que le ratio homme:femme soit bien plus élevé dans notre étude (16:1 contre 4:1 chez *Annemans et al.*). Nous constatons également qu'un pourcentage assez élevé de patients (44%) est atteint d'une goutte tophacée, ce qui est au-delà de la moyenne (12 à 35%) rapportée par *Kasper et al.* en 2016 (89). Par contre, le taux de patients atteints d'une IRC (40%) est plus faible que celui décrit par *Zhu et al.* en 2012 (75). Nous observons aussi que la majorité des patients souffrent de co-morbidités, ce qui cette fois va dans le sens des constatations de *Zhu et al.* Concernant le traitement, nous constatons que 90% des patients prennent un ULT, ce qui est très largement au-dessus de ce que rapportent *Kuo et al.* en 2014, avec moins de 38% de patients sous traitement hypo-uricémiant (150). La majorité des patients sont sous monothérapie à prendre une fois par jour et l'ULT le plus prescrit est l'allopurinol (67%), ce qui suit la tendance de la littérature, bien que le pourcentage de patients prenant cette molécule soit légèrement plus bas (90% d'allopurinol au UK et en Allemagne selon *Annemans L. et al.* (122)).

Aspect clinique

Globalement, le contrôle clinique de la goutte demeure insatisfaisante, avec une minorité de patients (44%) ne présentant aucune crise aiguë en 6 mois, ce qui correspond aux données de la littérature rapportant un faible taux de rémission clinique de la maladie avec 87% des patients présentant des crises sur une année au USA selon *Neogi T. et al.* (161) et 71% et 41% des patients sur une période de temps variable (allant de 3.5 à 6 ans) au UK et en Allemagne, respectivement, selon *Annemans L. et al.* (122). Il est intéressant de noter que la prévalence et la fréquence des crises augmentent chez les patients avec une IRC concomitante ou d'autres co-morbidités mais que la présence de tophi joue un rôle uniquement sur la fréquence des crises, le 14% des patients atteints de goutte tophacée faisant plus de 6 crises en 6 mois contre 4% seulement chez les patients sans tophus. De plus, la durée du traitement hypo-uricémiant semble jouer un rôle protecteur contre l'apparition des crises avec une majorité (63%) des patients traités depuis plus d'une année ne présentant aucune crise, contre seulement 20% et 0% pour les patients traités depuis 6 à 12 mois et 1 à 6 mois, respectivement. La posologie de l'ULT, elle, ne semble pas être préventif. Par contre, il est possible que la molécule prescrite puisse jouer un rôle dans la diminution des crises. En effet, la majorité des patients sous allopurinol (58%) ne fait aucune crise, ce qui n'est pas le cas des patients sous febuxostat (20%), benzbromarone (0%) ou avec une bithérapie (0%). Cependant, il est important de mentionner que les patients sous benzbromarone (n=3) ainsi que ceux sous bithérapie (n=2) souffrent tous d'une goutte tophacée et donc plus avancée, ce qui peut influencer la fréquence des crises. Ceci n'est par contre pas le cas pour les patients traités par febuxostat (n=2/8). Il est également intéressant de relever que l'augmentation du taux de sUA semble liée à une augmentation de la fréquence des crises. Malheureusement, ce résultat n'est pas significatif dans cette étude (coefficient de détermination $R^2 = 0.0042$) alors qu'il l'est chez *Annemans et al.* (122).

Taux d'acide urique

Concernant le taux d'acide urique sérique, nous constatons que plus de la moitié des patients (58%) est dans les cibles thérapeutiques, ce qui semble plus ou moins suivre la tendance de la littérature, bien que le pourcentage de patients hors cible thérapeutique soit un peu plus élevé (44% contre 37.5% chez *Katayama A. et al.* (120) et 23 et 36% chez *Roddy et al.* et chez *Cottrell et al.*, respectivement, cités par *Andrew Jeyaruban et al.* dans leur revue d'article (121)). Il est intéressant de noter que ce sont essentiellement les patients atteints d'une goutte non tophacée, sans IRC et sans co-morbidité qui ont un taux de sUA thérapeutique, ce qui tend à confirmer que la présence de co-morbidités, en particulier d'IRC, joue un rôle important dans l'hyperuricémie (14,15,34,35). Il est également possible que les médicaments prescrits pour traiter ces maladies soient hyperuricémiant (anti-hypertenseur, diurétiques), mais nous manquons d'informations à ce sujet pour pouvoir l'affirmer. Le lien entre la présence de tophi et un taux de sUA trop élevé n'est pas expliqué dans cette étude, mais il est possible que la cible de 300 $\mu\text{mol/l}$, plus basse que celle à 360 $\mu\text{mol/L}$ en cas de goutte non tophacée, soit plus difficilement atteignable. Néanmoins, le pourcentage de patients atteignant un taux de sUA dans les cibles thérapeutiques reste bas, seuls 58% faisant partie de cette catégorie. En effet, dans leur étude de 2018, *Doherty et al.* obtiennent un résultat de 95% de patients dans les cibles thérapeutiques après deux ans de suivi rapproché, incluant une éducation thérapeutique de la part des infirmier/ères (165). Cela montre donc qu'il est possible d'augmenter la quantité de patients atteignant les cibles de sUA.

Posologie

Tout comme le taux d'acide urique sérique, la posologie du traitement hypo-uricémiant est majoritairement (58%) correctement adaptée au patient en fonction des guidelines, du degré de la maladie, du taux d'acide urique et du GFR, pourcentage plus élevé que ce que rapportent les résultats d'*Annemans et al.* en 2008 et *Vaccher et al.* en 2016 (122,151). Cependant, cette fois encore, ce sont surtout les patients avec une goutte non-tophacée, sans IRC et sans co-morbidité qui se voient prescrire un traitement correctement dosé, ce qui peut expliquer la majorité de taux de sUA dans les cibles chez ces derniers. Chez les autres patients, comme dit précédemment, il n'est pas exclu que les co-morbidités, l'IRC et leurs traitements jouent un rôle dans l'hyperuricémie, cependant nous constatons ici que l'ULT est souvent sous-dosé chez ces personnes, ce qui mène à penser que le mauvais contrôle du taux de sUA dépend également d'un mauvais dosage de la médication. Il est aussi intéressant de noter que la présence de tophi est associée à une posologie d'ULT plus basse, ce qui pourrait expliquer en partie le faible taux de patients avec une goutte tophacée atteignant les cibles thérapeutiques de sUA (45%). Il est possible que la peur de déclencher des EIS chez ces patients soit la cause du sous-dosage de l'ULT, peur qui ne semble pas justifiée puisque dans leur revue de littérature, *van Echteld IA et al.* mentionnent une étude qui a montré que 89% des patients sous IRC atteignent les cibles thérapeutiques de sUA en augmentant les doses d'allopurinol au-delà des recommandations habituelles pour les patients avec une maladie rénale, sans présenter plus d'effets secondaires (132). Finalement, nous observons également que la très forte majorité (89%) des patients avec un taux de sUA dans les cibles thérapeutiques a un dosage adéquat et qu'à l'inverse, les patients avec un taux de sUA hors cible ont majoritairement (89%) un traitement sous-dosé, ce qui tend à montrer que le taux de sUA est étroitement relié à la posologie de l'ULT. Il est tout de même important de mentionner que l'un des deux patients avec un taux de sUA hors cible mais avec une posologie adéquate a dû stopper son traitement en avril 2018 à cause d'un AVC, ce qui peut expliquer sa valeur d'urate de décembre un peu trop élevée (à 389 $\mu\text{mol/L}$ au lieu d'être en dessous de 360 $\mu\text{mol/L}$). Il faut également relever que les trois patients ayant un taux de sUA dans les cibles mais une posologie inadaptée (11%) sont tous des patients dont le traitement a été instauré il y a moins de 6 mois mais qui n'ont pas de prophylaxie de crises et donc un traitement inadapté au contexte de leur maladie mais pas sous-dosé. Au total, nous avons donc 16 patients sur 45, soit 36%, qui prennent un ULT sous-dosé.

Adhérence thérapeutique

L'un des points principaux de cette étude était d'évaluer l'adhérence thérapeutique des patients traités pour la goutte. Au terme de ce travail, nous constatons que sur la totalité des patients (n=50), une grande majorité (86%) affirme prendre son traitement plus de 90% du temps (dont 53% qui disent le prendre sans aucun écart) et qu'une petite minorité (4%) rapporte le prendre plus de 75% du temps. Les patients restant (10%) ne prennent pas de traitement. De plus, si nous considérons uniquement les patients prenant un traitement (n=45), c'est une très grande majorité d'entre eux (96%, n=43/45) qui est adhérente plus de 90% du temps, avec 62% (28/45) ne faisant aucun écart. Les causes rapportées pour justifier la baisse de la prise de traitement sont les oublis, les autres traitements concomitants et la peur des EIS, mais peu de patients diminuent leur prise de médicaments à cause de l'apparition d'EIS. L'adhérence thérapeutique est donc bien au-dessus de ce que rapporte la littérature sur le sujet (39.66% au UK (142) et 51.7% aux Pays-Bas (144)). Cela peut s'expliquer tout d'abord par le suivi rapproché et les conseils dont bénéficient les patients suivis au CHUV. En effet, la majorité des patients (66%) a au minimum une consultation par année, voire deux (54%), avec un dosage de sUA, une évaluation clinique et des conseils spécialisés au sujet de leur maladie, conditions qui ont déjà été relevées par *Perez-Ruiz* dans sa revue de littérature comme nécessaires à une bonne adhérence thérapeutique (145) et qui font souvent défaut dans la pratique quotidienne (entre 9 et 32% de monitoring de sUA par exemple). De plus, comme dit précédemment, le traitement est presque idéal pour favoriser l'adhérence thérapeutique puisqu'il se prend une fois par jour et toujours au même dosage (145).

Cette étude semble par contre montrer que peu de conseils sur le style de vie sont délivrés aux patients, puisque seule une minorité d'entre eux (22%) entreprend des actions pour adapter ses comportements quotidiens et que 36% présente encore des facteurs de risques (boissons ou alimentation et boissons). Cette impression de manque de prise en charge peut cependant être liée au fait que nous n'avons retrouvé aucune information sur le style de vie ou sur des conseils distribués au patient dans 42% des cas, ce qui peut laisser penser que ces éléments sont peu documentés dans la base de données informatiques du CHUV. *Andrew Jeyaruban et al.* font d'ailleurs le même constat dans leur revue de littérature de 2015 (121). Il est cependant intéressant de noter que la prise en charge des facteurs de risque semble diminuer de façon importante l'apparition de crise, puisqu'une majorité de patients faisant attention à leur style de vie ne présente aucune crise aiguë en 6 mois. Il faut également relever qu'une petite majorité des patients (53%) n'a ressenti aucun EIS à son traitement hypo-uricémiant, ce qui peut également jouer un rôle dans la qualité de l'adhérence thérapeutique.

Conclusions, limites et perspectives

Au terme de ce travail, nous constatons que dans le contexte particulier du suivi hospitalier, les patients sont très adhérents à leur traitement médicamenteux, ce qui est nettement meilleur que ce que rapporte la littérature. Cependant, malgré une très bonne couverture médicamenteuse, la majorité des patients fait régulièrement des crises aiguës (56%) et un pourcentage trop élevé présente un taux de sUA hors cible (42%), ce qui laisse penser que la prise en charge suboptimale de la goutte ne relève pas uniquement de l'adhérence thérapeutique des patients mais également de leur santé en générale et de leurs maladies concomitantes. L'une des causes principales demeure la présence de co-morbidités qui diminuent significativement l'adéquation de la posologie du traitement hypo-uricémiant.

Cette étude a quelques limites. Premièrement, la patientelle sélectionnée ne représente qu'un petit pourcentage de tous les patients atteints de la goutte, puisqu'il s'agit ici de patients suivis en hospitalier qui souffrent d'une goutte sévère et bénéficient d'un suivi rapproché et de conseils spécialisés. En effet, *Andrew Jeyaruban et al.* rapportent que seul 9% de personnes atteintes par la goutte sont suivies en hôpital pour cette maladie (121). Les résultats de cette étude sont donc représentatifs de cette population particulière de patients mais pas de la totalité des patients atteints de la goutte. Deuxièmement, l'échantillon de cette étude demeure petit, avec uniquement 50 patients sur 197 ayant pu y être inclus. Les données obtenues peuvent donc ne pas représenter fidèlement la patientelle du CHUV au vu du manque de données. Troisièmement, il est possible que cette étude sous-estime les interventions non pharmacologiques mises en place avec les patients puisqu'il nous manque des informations à ce sujet dans 42% des cas. De plus, cette étude ne prend pas en considération les autres traitements pris par les patients qui pourraient améliorer ou péjorer l'effet des ULT et donc de taux de sUA. Quatrièmement et dernièrement, il est possible que nous sous-estimions aussi le taux de monitoring du sUA car nous ne possédons aucune information sur le suivi dont bénéficient les patients hors de l'hôpital (médecin traitant ou autre spécialiste).

Il serait donc intéressant de pousser plus avant certaines recherches dans ce domaine, notamment étudier plus en détails le rapport entre les co-morbidités, dont l'insuffisance rénale chronique, et la qualité de la prise en charge générale de la goutte.

Remerciements

A la fin de ce travail de Master, j'aimerais adresser quelques remerciements aux personnes qui ont rendu ce travail possible grâce à leur aide, leurs conseils et leur soutien.

Premièrement, je tiens à remercier le Professeur Alexander Kai-Lik So pour m'avoir accepté dans le service de rhumatologie et pour avoir investi beaucoup de temps dans ma formation. Merci pour vos conseils avisés, votre soutien et votre motivation sans lesquels je n'aurais sûrement pas eu le courage de m'investir autant dans ce travail.

Je remercie ensuite les secrétaires du service de rhumatologie pour l'envoi et la réception de tous les questionnaires nécessaires à la bonne réalisation de ce travail et pour leur gentillesse et leur serviabilité.

J'adresse également mes remerciements à tous les patients qui ont accepté de participer à cette étude et qui ont pris un peu de temps pour répondre au questionnaire. Sans eux, ce travail n'aurait pas pu voir le jour.

Pour terminer, je tiens à remercier ma famille et mon amie dont le soutien infaillible et les paroles d'encouragement m'ont poussé en avant tout au long de ce travail. Merci à vous pour votre présence et votre relecture.

Bibliographie

1. Roddy E, Zhang W, Doherty M. The changing epidemiology of gout. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007 Aug;3(8):443–9.
2. Bardin T, Bouée S, Clerson P, Chalès G, Flipo R-M, Lioté F, et al. Prevalence of Gout in the Adult Population of France. *Arthritis Care Res*. 2016 Feb;68(2):261–6.
3. Trifirò G, Morabito P, Cavagna L, Ferrajolo C, Pecchioli S, Simonetti M, et al. Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005-2009: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2013 May;72(5):694–700.
4. Pascart T, Oehler E, Flipo R-M. Gout in French Polynesia: a survey of common practices. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2014 Jul;81(4):374–5.
5. Chang SJ, Ko YC, Wang TN, Chang FT, Cinkotai FF, Chen CJ. High prevalence of gout and related risk factors in Taiwan's Aborigines. *J Rheumatol*. 1997 Jul;24(7):1364–9.
6. Tu F-Y, Lin G-T, Lee S-S, Tung Y-C, Tu H-P, Chiang H-C. Prevalence of gout with comorbidity aggregations in southern Taiwan. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2015 Jan;82(1):45–51.
7. Popert AJ, Hewitt JV. Gout and hyperuricaemia in rural and urban populations. *Ann Rheum Dis*. 1962 Jun;21:154–63.
8. Isomäki HA, Takkunen H. Gout and hyperuricemia in a Finnish rural population. *Acta Rheumatol Scand*. 1969;15(2):112–20.
9. Choi HJ, Lee CH, Lee JH, Yoon BY, Kim HA, Suh CH, et al. Seasonality of gout in Korea: a multicenter study. *J Korean Med Sci*. 2015 Mar;30(3):240–4.
10. Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, Fernandes S, Schumacher HR, Saag KG. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. *Ann Rheum Dis*. 2005 Feb;64(2):267–72.
11. Elliot AJ, Cross KW, Fleming DM. Seasonality and trends in the incidence and prevalence of gout in England and Wales 1994-2007. *Ann Rheum Dis*. 2009 Nov;68(11):1728–33.
12. De Vera MA, Marcotte G, Rai S, Galo JS, Bhole V. Medication adherence in gout: a systematic review. *Arthritis Care Res*. 2014 Oct;66(10):1551–9.
13. Yeap SS, Gun SC. Gout: why is this curable disease so seldom cured? *Ann Rheum Dis*. 2013 May;72(5):e5.
14. Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Klauser-Braun R. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2008 Dec;19(12):2407–13.
15. Krishnan E. Chronic kidney disease and the risk of incident gout among middle-aged men: a seven-year prospective observational study. *Arthritis Rheum*. 2013 Dec;65(12):3271–8.
16. Choi HK, Zhu Y, Mount DB. Genetics of gout. *Curr Opin Rheumatol*. 2010 Mar;22(2):144–51.
17. Turner JJO, Stacey JM, Harding B, Kotanko P, Lhotta K, Puig JG, et al. UROMODULIN mutations cause familial juvenile hyperuricemic nephropathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Mar;88(3):1398–401.
18. Bruderer S, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Use of diuretics and risk of incident gout: a population-based case-control study. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2014 Jan;66(1):185–96.
19. Weber O. Goutte Physiopathologie, diagnostic, évolution, traitement. 2011.
20. Kuo C-F, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Nov;11(11):649–62.
21. Zalokar J, Lellouch J, Claude JR, Kuntz D. Serum uric acid in 23,923 men and gout in a subsample of 4257 men in France. *J Chronic Dis*. 1972 May;25(5):305–12.
22. Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med*. 1987 Mar;82(3):421–6.
23. Kuo C-F, Grainge MJ, See L-C, Yu K-H, Luo S-F, Valdes AM, et al. Familial aggregation of gout and relative genetic and environmental contributions: a nationwide population study in Taiwan. *Ann Rheum Dis*. 2015 Feb;74(2):369–74.
24. Hak AE, Curhan GC, Grodstein F, Choi HK. Menopause, postmenopausal hormone use and risk of incident gout. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jul;69(7):1305–9.
25. Royal College of General Practitioners, Office of Population Censuses and Surveys & Department of Health and Social Security. Morbidity statistics from general practice 1970–1971: socio-economic analyses (H. M. S. O., 1982).
26. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med*. 2004 Mar 11;350(11):1093–103.
27. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet Lond Engl*. 2004 Apr 17;363(9417):1277–81.
28. Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ*. 2008 Feb 9;336(7639):309–12.
29. Batt C, Phipps-Green AJ, Black MA, Cadzow M, Merriman ME, Topless R, et al. Sugar-sweetened beverage consumption: a risk factor for prevalent gout with SLC2A9 genotype-specific effects on serum urate and risk of gout. *Ann Rheum Dis*. 2014 Dec;73(12):2101–6.
30. Choi HK, Willett W, Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in men: a prospective study. *Arthritis Rheum*. 2007 Jun;56(6):2049–55.
31. Zhang Y, Neogi T, Chen C, Chaisson C, Hunter DJ, Choi HK. Cherry consumption and decreased risk of recurrent gout attacks. *Arthritis Rheum*. 2012 Dec;64(12):4004–11.

32. Choi HK, Gao X, Curhan G. Vitamin C intake and the risk of gout in men: a prospective study. *Arch Intern Med.* 2009 Mar 9;169(5):502–7.
33. Maynard JW, McAdams DeMarco MA, Baer AN, Kötgen A, Folsom AR, Coresh J, et al. Incident Gout in Women and Association with Obesity in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Med.* 2012 Jul;125(7):717.e9-717.e17.
34. Domrongkitchaiporn S, Sritara P, Kitiyakara C, Stitchantrakul W, Krittaphol V, Lolekha P, et al. Risk factors for development of decreased kidney function in a southeast Asian population: a 12-year cohort study. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2005 Mar;16(3):791–9.
35. Obermayr RP, Temml C, Knechtelsdorfer M, Gutjahr G, Kletzmayer J, Heiss S, et al. Predictors of new-onset decline in kidney function in a general middle-european population. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2008 Apr;23(4):1265–73.
36. Merola JF, Wu S, Han J, Choi HK, Qureshi AA. Psoriasis, psoriatic arthritis and risk of gout in US men and women. *Ann Rheum Dis.* 2015 Aug 1;74(8):1495–500.
37. Reynolds MD. Gout and hyperuricemia associated with sickle-cell anemia. *Semin Arthritis Rheum.* 1983 May;12(4):404–13.
38. McAdams-DeMarco MA, Maynard JW, Coresh J, Baer AN. Anemia and the onset of gout in a population-based cohort of adults: Atherosclerosis Risk in Communities study. *Arthritis Res Ther.* 2012 Aug 20;14(4):R193.
39. Khokhar N. Gouty arthritis in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med.* 1982 Apr;142(4):838.
40. See L-C, Kuo C-F, Yu K-H, Luo S-F, Chou I-J, Ko Y-S, et al. Hyperthyroid and hypothyroid status was strongly associated with gout and weakly associated with hyperuricaemia. *PLoS One.* 2014;9(12):e114579.
41. Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, Rodríguez LAG. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ.* 2012 Jan 12;344:d8190.
42. Lin HY, Rocher LL, McQuillan MA, Schmaltz S, Paella TD, Fox IH. Cyclosporine-induced hyperuricemia and gout. *N Engl J Med.* 1989 Aug 3;321(5):287–92.
43. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest.* 2010 Jun;120(6):1791–9.
44. Ball GV. Two epidemics of gout. *Bull Hist Med.* 1971 Oct;45(5):401–8.
45. Lin J-L, Tan D-T, Ho H-H, Yu C-C. Environmental lead exposure and urate excretion in the general population. *Am J Med.* 2002 Nov;113(7):563–8.
46. Martillo MA, Nazzari L, Crittenden DB. The crystallization of monosodium urate. *Curr Rheumatol Rep.* 2014 Feb;16(2):400.
47. Burt HM, Dutt YC. Growth of monosodium urate monohydrate crystals: effect of cartilage and synovial fluid components on in vitro growth rates. *Ann Rheum Dis.* 1986 Oct;45(10):858–64.
48. Wilcox WR, Khalaf AA. Nucleation of monosodium urate crystals. *Ann Rheum Dis.* 1975 Aug;34(4):332–9.
49. Tak HK, Wilcox WR, Cooper SM. The effect of lead upon urate nucleation. *Arthritis Rheum.* 1981 Oct;24(10):1291–5.
50. Dalbeth N, Stamp L. Hyperuricaemia and gout: time for a new staging system? *Ann Rheum Dis.* 2014 Sep;73(9):1598–600.
51. Loeb JN. The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. *Arthritis Rheum.* 1972 Apr;15(2):189–92.
52. Chhana A, Lee G, Dalbeth N. Factors influencing the crystallization of monosodium urate: a systematic literature review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015 Oct 14;16:296.
53. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature.* 2006 Mar 9;440(7081):237–41.
54. Cronstein BN, Sunkureddi P. Mechanistic aspects of inflammation and clinical management of inflammation in acute gouty arthritis. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* 2013 Jan;19(1):19–29.
55. Schauer C, Janko C, Munoz LE, Zhao Y, Kienhöfer D, Frey B, et al. Aggregated neutrophil extracellular traps limit inflammation by degrading cytokines and chemokines. *Nat Med.* 2014 May;20(5):511–7.
56. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet Lond Engl.* 2016 Oct 22;388(10055):2039–52.
57. Dalbeth N, Pool B, Gamble GD, Smith T, Callon KE, McQueen FM, et al. Cellular characterization of the gouty tophus: a quantitative analysis. *Arthritis Rheum.* 2010 May;62(5):1549–56.
58. Dalbeth N, Clark B, Gregory K, Gamble G, Sheehan T, Doyle A, et al. Mechanisms of bone erosion in gout: a quantitative analysis using plain radiography and computed tomography. *Ann Rheum Dis.* 2009 Aug;68(8):1290–5.
59. Taylor WJ, Fransen J, Jansen TL, Dalbeth N, Schumacher HR, Brown M, et al. Study for Updated Gout Classification Criteria: Identification of Features to Classify Gout. *Arthritis Care Res.* 67(9):1304–15.
60. Bellamy N, Downie WW, Buchanan WW. Observations on spontaneous improvement in patients with podagra: implications for therapeutic trials of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 1987 Jul;24(1):33–6.
61. Grahame R, Scott JT. Clinical survey of 354 patients with gout. *Ann Rheum Dis.* 1970 Sep 1;29(5):461–8.
62. Aati O, Taylor WJ, Siegert RJ, Horne A, House ME, Tan P, et al. Development of a patient-reported outcome measure of tophus burden: the Tophus Impact Questionnaire (TIQ-20). *Ann Rheum Dis.* 2015 Dec 1;74(12):2144–50.
63. Aati O, Taylor WJ, Horne A, Dalbeth N. Toward development of a Tophus Impact Questionnaire: a qualitative study exploring the experience of people with tophaceous gout. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* 2014 Aug;20(5):251–5.

64. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, Decker JL, McCarty DJ, Yü TF. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum.* 1977 Apr;20(3):895–900.
65. Hainer BL, Matheson E, Wilkes RT. Diagnosis, treatment, and prevention of gout. *Am Fam Physician.* 2014 Dec 15;90(12):831–6.
66. 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. *Ann Rheum Dis.* 2015 Oct 1;74(10):1789–98.
67. Pascual E, Jovaní V. Synovial fluid analysis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005 Jun 1;19(3):371–86.
68. Pascual E, Battle-Gualda E, Martínez A, Rosas J, Vela P. Synovial Fluid Analysis for Diagnosis of Intercritical Gout. *Ann Intern Med.* 1999 Nov 16;131(10):756.
69. Logan JA, Morrison E, McGILL PE. Serum uric acid in acute gout. *Ann Rheum Dis.* 1997 Nov 1;56(11):696–7.
70. Roseff R, Wohlgethan JR, Sipe JD, Canoso JJ. The acute phase response in gout. *J Rheumatol.* 1987 Oct;14(5):974–7.
71. Grassi W, Meenagh G, Pascual E, Filippucci E. “Crystal Clear”—Sonographic Assessment of Gout and Calcium Pyrophosphate Deposition Disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2006 Dec 1;36(3):197–202.
72. Thiele RG, Schlesinger N. Diagnosis of gout by ultrasound. *Rheumatology.* 2007 Jul 1;46(7):1116–21.
73. Choi HK, Al-Arfaj AM, Eftekhari A, Munk PL, Shojania K, Reid G, et al. Dual energy computed tomography in tophaceous gout. *Ann Rheum Dis.* 2009 Oct 1;68(10):1609–12.
74. Janssens HJEM, Fransen J, Lisdonk EH van de, Riel PLCM van, Weel C van, Janssen M. A Diagnostic Rule for Acute Gouty Arthritis in Primary Care Without Joint Fluid Analysis. *Arch Intern Med.* 2010 Jul 12;170(13):1120–6.
75. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of Gout and Hyperuricemia in the US General Population: NHANES 2007–2008. *Am J Med.* 2012 Jul 1;125(7):679–687.e1.
76. Choi HK, Curhan G. Independent Impact of Gout on Mortality and Risk for Coronary Heart Disease. *Circulation.* 2007 Aug 21;116(8):894–900.
77. Lyngdoh T, Vuistiner P, Marques-Vidal P, Rousson V, Waeber G, Vollenweider P, et al. Serum Uric Acid and Adiposity: Deciphering Causality Using a Bidirectional Mendelian Randomization Approach. *PLOS ONE.* 2012 juin;7(6):e39321.
78. Palmer TM, Nordestgaard BG, Benn M, Tybjærg-Hansen A, Smith GD, Lawlor DA, et al. Association of plasma uric acid with ischaemic heart disease and blood pressure: mendelian randomisation analysis of two large cohorts. *BMJ.* 2013 Jul 18;347:f4262.
79. Keenan T, Zhao W, Rasheed A, Ho WK, Malik R, Felix JF, et al. Causal Assessment of Serum Urate Levels in Cardiometabolic Diseases Through a Mendelian Randomization Study. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Feb 2;67(4):407–16.
80. White J, Sofat R, Hemani G, Shah T, Engmann J, Dale C, et al. Plasma urate concentration and risk of coronary heart disease: a Mendelian randomisation analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Apr;4(4):327–36.
81. Kleber ME, Delgado G, Grammer TB, Silbernagel G, Huang J, Krämer BK, et al. Uric Acid and Cardiovascular Events: A Mendelian Randomization Study. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Nov 1;26(11):2831–8.
82. Mallamaci F, Testa A, Leonardi D, Tripepi R, Pisano A, Spoto B, et al. A Genetic Marker of Uric Acid Level, Carotid Atherosclerosis, and Arterial Stiffness: A Family-Based Study. *Am J Kidney Dis.* 2015 Feb 1;65(2):294–302.
83. Testa A, Mallamaci F, Spoto B, Pisano A, Sanguedolce MC, Tripepi G, et al. Association of a Polymorphism in a Gene Encoding a Urate Transporter with CKD Progression. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 Jun 6;9(6):1059–65.
84. Pakpoor J, Seminog OO, Ramagopalan SV, Goldacre MJ. Clinical associations between gout and multiple sclerosis, Parkinson's disease and motor neuron disease: record-linkage studies. *BMC Neurol.* 2015 Feb 28;15:16.
85. Lu N, Dubreuil M, Zhang Y, Neogi T, Rai SK, Ascherio A, et al. Gout and the risk of Alzheimer's disease: a population-based, BMI-matched cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2016 Mar 1;75(3):547–51.
86. Hong J-Y, Lan T-Y, Tang G-J, Tang C-H, Chen T-J, Lin H-Y. Gout and the risk of dementia: a nationwide population-based cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2015 May 28;17:139.
87. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci.* 1981 Nov 1;78(11):6858–62.
88. Hench PS. The diagnosis of gout and gouty arthritis. *J Lab Clin Med.* 1936;(22):48–55.
89. Kasper IR, Juriga MD, Giurini JM, Shmerling RH. Treatment of tophaceous gout: When medication is not enough. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(6):669–74.
90. Wernick R, Winkler C, Campbell S. Tophi as the Initial Manifestation of Gout: Report of Six Cases and Review of the Literature. *Arch Intern Med.* 1992 Apr 1;152(4):873–6.
91. Forbess LJ, Fields TR. The Broad Spectrum of Urate Crystal Deposition: Unusual Presentations of Gouty Tophi. *Semin Arthritis Rheum.* 2012 Oct 1;42(2):146–54.
92. Becker MA, Schumacher HR, Benjamin KL, Gorevic P, Greenwald M, Fessel J, et al. Quality of Life and Disability in Patients with Treatment-Failure Gout. *J Rheumatol.* 2009 May 1;36(5):1041–8.
93. Khanna PP, Nuki G, Bardin T, Tausche A-K, Forsythe A, Goren A, et al. Tophi and frequent gout flares are associated with impairments to quality of life, productivity, and increased healthcare resource use: Results from a cross-sectional survey. *Health Qual Life Outcomes.* 2012 Sep 22;10:117.
94. McQueen FM, Doyle A, Reeves Q, Gao A, Tsai A, Gamble GD, et al. Bone erosions in patients with chronic gouty arthropathy are associated with tophi but not bone

- oedema or synovitis: new insights from a 3 T MRI study. *Rheumatology*. 2014 Jan 1;53(1):95–103.
95. Resnick D. Crystal-Induced Arthropathy: Gout and Pseudogout. *JAMA*. 1979 Nov 30;242(22):2440–2.
96. Hasselbacher P, McMillan RM, Vater CA, Hahn J, Harris ED. Stimulation of secretion of collagenase and prostaglandin E2 by synovial fibroblasts in response to crystals of monosodium urate monohydrate: a model for joint destruction in gout. *Trans Assoc Am Physicians*. 1981;94:243–52.
97. Schweyer S, Hemmerlein B, Radzun HJ, Fayyazi A. Continuous recruitment, co-expression of tumour necrosis factor- α and matrix metalloproteinases, and apoptosis of macrophages in gout tophi. *Virchows Arch*. 2000 Nov 1;437(5):534–9.
98. Liu R, Lioté F, Rose DM, Merz D, Terkeltaub R. Proline-rich tyrosine kinase 2 and Src kinase signaling transduce monosodium urate crystal-induced nitric oxide production and matrix metalloproteinase 3 expression in chondrocytes. *Arthritis Rheum*. 50(1):247–58.
99. Lee S-J, Nam K-I, Jin H-M, Cho Y-N, Lee S-E, Kim T-J, et al. Bone destruction by receptor activator of nuclear factor κ B ligand-expressing T cells in chronic gouty arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011 Oct 13;13:R164.
100. Dalbeth N, Smith T, Nicolson B, Clark B, Callon K, Naot D, et al. Enhanced osteoclastogenesis in patients with tophaceous gout: Urate crystals promote osteoclast development through interactions with stromal cells. *Arthritis Rheum*. 58(6):1854–65.
101. Choe J-Y, Lee GH, Kim S-K. Radiographic Bone Damage in Chronic Gout Is Negatively Associated with the Inflammatory Cytokines Soluble Interleukin 6 Receptor and Osteoprotegerin. *J Rheumatol*. 2011 Mar 1;38(3):485–91.
102. Chhana A, Callon KE, Pool B, Naot D, Watson M, Gamble GD, et al. Monosodium urate monohydrate crystals inhibit osteoblast viability and function: implications for development of bone erosion in gout. *Ann Rheum Dis*. 2011 Sep 1;70(9):1684–91.
103. Rekhraj S, Gandy SJ, Szejewski BR, Nadir MA, Noman A, Houston JG, et al. High-dose allopurinol reduces left ventricular mass in patients with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Mar 5;61(9):926–32.
104. Noman A, Ang DSC, Ogston S, Lang CC, Struthers AD. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet Lond Engl*. 2010 Jun 19;375(9732):2161–7.
105. Kuo C-F, Grainge MJ, Mallen C, Zhang W, Doherty M. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr;74(4):661–7.
106. Wüthrich H, Alromaih F, So A. Guidelines for the treatment of gout: a Swiss perspective. *Swiss Med Wkly*. 2016;146:w14341.
107. Janssens HJEM, Janssen M, van de Lisdonk EH, van Riel PLCM, van Weel C. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet Lond Engl*. 2008 May 31;371(9627):1854–60.
108. Schumacher HR, Boice JA, Daikh DI, Mukhopadhyay S, Malmstrom K, Ng J, et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ*. 2002 Jun 22;324(7352):1488–92.
109. Man CY, Cheung ITF, Cameron PA, Rainer TH. Comparison of oral prednisolone/paracetamol and oral indomethacin/paracetamol combination therapy in the treatment of acute goutlike arthritis: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med*. 2007 May;49(5):670–7.
110. Schumacher HR, Berger MF, Li-Yu J, Perez-Ruiz F, Burgos-Vargas R, Li C. Efficacy and tolerability of celecoxib in the treatment of acute gouty arthritis: a randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 2012 Sep;39(9):1859–66.
111. Garcia de la Torre I. A comparative, double-blind, parallel study with tenoxicam vs placebo in acute gouty arthritis. *Invest Med Int*. 1987;(14):92–7.
112. Maccagno A, Di Giorgio E, Romanowicz A. Effectiveness of etodolac ('Lodine') compared with naproxen in patients with acute gout. *Curr Med Res Opin*. 1991;12(7):423–9.
113. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae S, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res*. 2012 Oct;64(10):1447–61.
114. Wason S, Mount D, Faulkner R. Single-dose, open-label study of the differences in pharmacokinetics of colchicine in subjects with renal impairment, including end-stage renal disease. *Clin Drug Investig*. 2014 Dec;34(12):845–55.
115. Fernández C, Noguera R, González JA, Pascual E. Treatment of acute attacks of gout with a small dose of intraarticular triamcinolone acetonide. *J Rheumatol*. 1999 Oct;26(10):2285–6.
116. Dumusc A, So A. Interleukin-1 as a therapeutic target in gout. *Curr Opin Rheumatol*. 2015 Mar;27(2):156–63.
117. Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, Schumacher HR, Bloch M, Gimona A, et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1839–48.
118. 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.
119. 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 May 1;45(5):697–704.
120. Katayama A, Yokokawa H, Fukuda H, Ono Y, Isonuma H, Hisaoka T, et al. Achievement of Target Serum Uric Acid Levels and Factors Associated with Therapeutic Failure among Japanese Men Treated for Hyperuricemia/Gout. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2019 Jan 10;

121. Jeyaruban A, Larkins S, Soden M. Management of gout in general practice—a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2015 Jan;34(1):9–16.
122. Annemans L, Spaepen E, Gaskin M, Bonnaire 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;67(7):960–6.
123. 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.
124. Hung S-I, Chung W-H, Liou L-B, Chu C-C, Lin M, Huang H-P, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Mar 15;102(11):4134–9.
125. Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med*. 1984 Jan;76(1):47–56.
126. Kydd AS, Seth R, Buchbinder R, Falzon L, Edwards CJ, van der Heijde DM, et al. Urate-lowering therapy for the management of gout: a summary of 2 Cochrane reviews. *J Rheumatol Suppl*. 2014 Sep;92:33–41.
127. Pui K, Gow PJ, Dalbeth N. Efficacy and tolerability of probenecid as urate-lowering therapy in gout; clinical experience in high-prevalence population. *J Rheumatol*. 2013 Jun;40(6):872–6.
128. Kydd AS, Seth R, Buchbinder R, Edwards CJ, Bombardier C. Uricosuric medications for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Nov 14;(11):CD010457.
129. Claus LW, Saseen JJ. Patient considerations in the management of gout and role of combination treatment with lesinurad. *Patient Relat Outcome Meas*. 2018;9:231–8.
130. Terkeltaub R, Saag KG, Goldfarb DS, Baumgartner S, Schechter BM, Valiyil R, et al. Integrated safety studies of the urate reabsorption inhibitor lesinurad in treatment of gout. *Rheumatol Oxf Engl*. 2019 Jan;58(1):61–9.
131. zurampic-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cited 2019 Jan 15]. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zurampic-epar-product-information_fr.pdf
132. van Echteld IA, van Durme C, Falzon L, Landewé RB, van der Heijde DM, Aletaha D. Treatment of gout patients with impairment of renal function: a systematic literature review. *J Rheumatol Suppl*. 2014 Sep;92:48–54.
133. 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.
134. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Fernandez-Lopez MJ, Herrero-Beites A, Ruiz-Lucea E, Garcia-Erauskin G, et al. Treatment of chronic gout in patients with renal function impairment: an open, randomized, actively controlled study. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. 1999 Apr;5(2):49–55.
135. Fujimori S, Ooyama K, Ooyama H, Moromizato H. Efficacy of benzbromarone in hyperuricemic patients associated with chronic kidney disease. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2011 Dec;30(12):1035–8.
136. Horikoshi R, Akimoto T, Inoue M, Morishita Y, Kusano E. Febuxostat for hyperuricemia: experience with patients on chronic hemodialysis treatment. *Clin Exp Nephrol*. 2013 Feb 1;17(1):149–50.
137. Netgen. Analgésie et insuffisance rénale [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cited 2019 Jan 9]. Available from: <https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-175/Analgésie-et-insuffisance-renal>
138. Stamp LK, Chapman PT. Gout and its comorbidities: implications for therapy. *Rheumatol Oxf Engl*. 2013 Jan;52(1):34–44.
139. Choi HK, Ford ES. Haemoglobin A1c, fasting glucose, serum C-peptide and insulin resistance in relation to serum uric acid levels—the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Rheumatology*. 2008 May 1;47(5):713–7.
140. Rees F, Hui M, Doherty M. Optimizing current treatment of gout. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 May;10(5):271–83.
141. Robinson PC, Horsburgh S. Gout: Joints and beyond, epidemiology, clinical features, treatment and comorbidities. *Maturitas*. 2014 Aug 1;78(4):245–51.
142. Janssen CA, Voshaar MAHO, Vonkeman HE, Krol M, Laar MAFJ van de. 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 May 2;1–6.
143. McGowan B, Bennett K, Silke C, Whelan B. Adherence and persistence to urate-lowering therapies in the Irish setting. *Clin Rheumatol*. 2016 Mar;35(3):715–21.
144. de Achaval S, Suarez-Almazor ME. Improving treatment adherence in patients with rheumatologic disease. *J Musculoskelet Med*. 2010 Oct 12;27(10).
145. Perez-Ruiz F, Desideri G. Improving adherence to gout therapy: an expert review. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:793–802.
146. WHO Adherence to long-term therapies. Evidence for action. In 2018 [cited 2018 Apr 16]. Available from: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/
147. Abhishek A, Jenkins W, La-Crette J, Fernandes G, Doherty M. 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*. 2017 Jan 12;kew395.
148. Hill J, Bird H, Johnson S. Effect of patient education on adherence to drug treatment for rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2001 Sep;60(9):869–75.
149. National Collaborating Centre for Primary Care (UK). *Medicines Adherence: Involving Patients in Decisions About Prescribed Medicines and Supporting Adherence* [Internet]. London: Royal College of General Practitioners (UK); 2009. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55440/>

150. Kuo C-F, Grainge MJ, Mallen C, Zhang W, Doherty M. Eligibility for and prescription of urate-lowering treatment in patients with incident gout in England. *JAMA*. 2014 Dec 24;312(24):2684–6. engagement of patients and a treat-to-target urate-lowering strategy versus usual care for gout: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2018 Oct 20;392(10156):1403–12.
151. Vaccher S, Kannagara DRW, Baysari MT, Reath J, Zwar N, Williams KM, et al. Barriers to Care in Gout: From Prescriber to Patient. *J Rheumatol*. 2016 Jan;43(1):144–9.
152. Owens D, Whelan B, McCarthy G. A survey of the management of gout in primary care. *Ir Med J*. 2008 May;101(5):147–9.
153. Beslon V, Moreau P, Maruani A, Maisonneuve H, Giraudeau B, Fournier J-P. Effects of Discontinuation of Urate-Lowering Therapy: A Systematic Review. *J Gen Intern Med*. 2018 Mar 1;33(3):358–66.
154. van Lieshout-Zuidema MF, Breedveld FC. Withdrawal of longterm antihyperuricemic therapy in tophaceous gout. *J Rheumatol*. 1993 Aug;20(8):1383–5.
155. Perez-Ruiz F, Herrero-Beites AM, Carmona L. A two-stage approach to the treatment of hyperuricemia in gout: The “dirty dish” hypothesis. *Arthritis Rheum*. 63(12):4002–6.
156. Kohri K, Katayama Y, Ishikawa Y, Takada M, Kataoka K, Katoh Y, et al. Allopurinol and thiazide effects on new urinary stone formed after discontinued therapy in patients with urinary stones. *Urology*. 1990 Oct 1;36(4):309–14.
157. Shekelle PG, FitzGerald J, Newberry SJ, et al. Management of Gout. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (US). In 2016 [cited 2017 Feb 16]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK356141/>
158. Singh JA. Facilitators and barriers to adherence to urate-lowering therapy in African-Americans with gout: a qualitative study. *Arthritis Res Ther*. 2014 Mar 29;16(2):R82.
159. 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.
160. Fernon A, Nguyen A, Baysari M, Day R. A User-Centred Approach to Designing an eTool for Gout Management. *Stud Health Technol Inform*. 2016;227:28–33.
161. Neogi T, Hunter DJ, Chaisson CE, Allensworth-Davies D, Zhang Y. Frequency and predictors of inappropriate management of recurrent gout attacks in a longitudinal study. *J Rheumatol*. 2006 Jan;33(1):104–9.
162. Pascual E, Jovaní V. Synovial fluid analysis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005 Jun 1;19(3):371–86.
163. Alloway JA, Moriarty MJ, Hoogland YT, Nashel DJ. Comparison of triamcinolone acetonide with indomethacin in the treatment of acute gouty arthritis. *J Rheumatol*. 1993 Jan;20(1):111–3.
164. aspects-echographiques-de-la-goutte_N23.pdf [Internet]. [cited 2019 Jan 18]. Available from: http://smr.ma/revue_n7/aspects-echographiques-de-la-goutte_N23.pdf
165. Doherty M, Jenkins W, Richardson H, Sarmanova A, Abhishek A, Ashton D, et al. Efficacy and cost-effectiveness of nurse-led care involving education and

Annexes

Annexe 1

Résumé des schémas de traitement de la crise de goutte aiguë et des traitements hypo-uricémiant (ULT) selon Wüthrich et al., 2016 (106).

Tableau 1 : traitement pharmacologique de la crise aiguë de goutte			
	Dose usuelle quotidienne	Durée de traitement	Avec IRC
AINS	Naproxen 500mg 2x/j Indométhacin 50mg 2x/j Celecoxib 800mg 1x puis 400mg J1, puis 400mg 2x/j Tenoxicam 40mg/j Etoricoxib 120mg/j	Jusqu'à la résolution complète de la crise	Non recommandés
Colchicine	0.5-1.5mg/j	2-3 jours encore après résolution de la crise	Réduction de dose chez les patients avec une IRC sévère (GFR = 15-29 ml/min/1.73 m ²)
Glucocorticoïdes per os	0.5 mg/kg par jour Prednisone 30mg/j J1 puis schéma dégressif sur 7-10 jours	Jusqu'à 10 jours, en schéma dégressif	Pas de contreindication
Glucocorticoïdes intr-articulaires	Triamcinolone : Grande articulation : 40mg Moyenne articulation : 30mg Petite articulation : 10mg		Pas de contreindication
Glucocorticoïdes parentéraux	IM : Triamcinolone 60mg, suivi par de la prednisone per os IV : Methylprednisolone 20mg, diminuer la dose de moitié quand amélioration clinique commence	IM : répéter à 48h en cas de persistance de symptômes IV : 5 jours	Pas de contreindication
Anti-IL1	Anakinra : 100mg en SC Canakinumab : 150mg	Anakinra : 3 jours	Inconnu

AINS = Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens; GFR = Glomerular Filtration Rate; IM = Intra-Musculaire; IRC = Insuffisance Rénale Chronique; IV = Intra-Veineux; SC = Sous-Cutané.

Tableau 2 : Traitements hypo-uricémiant les plus communément utilisés							
	Initiation	Gestion de la thérapie	Dose usuelle	Dose maximale	Avec IRC	Hémodialyse	Contraindications
Allopurinol (Zyloric®)	100mg/j	Augmentation de 100mg/j chaque 2-5 semaines	300mg/j	900mg/j	Dose de départ : 50mg/j (GFR = 15-29 ml/min/1.73 m ²). Le dosage peut monter > 300mg/j avec une éducation thérapeutique adéquate et un monitoring régulier	100mg en alternance, les jours après la dialyse. Avec dialyse quotidienne : ajouter 50% de la dose post-dialyse	Syndrome d'hypersensibilité : tester HLA-B*5801 chez les patients à haut risque. Utilisation concomitante d'azathioprine ou mercaptopurine
Febuxostat (Adenuric®)	40mg/j	Augmentation à 80mg/j après 2 semaines si la cible n'est pas atteinte	80mg/j	120mg/j	Pas d'ajustement nécessaire. Plus efficace à 80mg/j	Pas étudié	Utilisation concomitante d'azathioprine ou mercaptopurine
Benzbromarone (Desuric®)	100mg/j	Augmentation de 50mg/j jusqu'à ce que la cible soit atteinte	100mg/j	200mg/j	Pas d'effet significatif (en combinaison) si GFR < 30 ml/min/1.73 m ²	Probablement pas efficace	Insuffisance hépatique, antécédent de néphrolithiase
Probenécide (Santuril®)	250mg 2x/j pendant 1 semaine, puis 500mg 2x/j	Augmentation de 500mg chaque 4 semaine	500mg 2x/j	1000mg 2x/j	Pas d'effet si GFR < 30 ml/min/1.73 m ² N'est pas recommandé en première ligne en cas de GFR < 50 ml/min/1.73 m ²	Pas de recommandations	antécédent de néphrolithiase
Pegloticase	8mg 1x chaque 2 semaine	Toujours le même dosage. Pas de consensus sur la durée du traitement	8mg 1x chaque semaine	8mg 1x chaque 2 semaine	Pas d'ajustement nécessaire	Pas de recommandations	Déficit en Glucose-6-phosphate déshydrogénase

GFR = Glomerular Filtration Rate; IRC = Insuffisance Rénale Chronique

Annexes 2

(1) Lettre d'informations et de consentement et (2) questionnaire envoyés aux 197 patients

(1) Service de Rhumatologie, CHUV

Lausanne, le 16.10.2018

Prof. Alexander Kai-Lik So
Service de Rhumatologie
Hôpital Orthopédique, CHUV
Avenue Pierre-Decker 4
1011 Lausanne



Madame, Monsieur,

Nous effectuons actuellement au CHUV une étude sur le traitement de la goutte et sur le suivi des patients atteints de cette pathologie. Dans le cadre de ce travail, nous nous intéressons particulièrement à l'adhérence thérapeutique et aux raisons d'une éventuelle diminution de cette dernière. Nous faisons donc appel à vous pour nous fournir quelques informations nécessaires au sujet de votre traitement. Ce projet est financé par le service de Rhumatologie du CHUV.

Pour ce faire, nous vous envoyons un court questionnaire qui aborde différents aspects de votre suivi et de votre médication. Cette étude nous permettra par la suite d'améliorer votre prise en charge ainsi que celle de futurs patients souffrant de la goutte. Votre participation ne comporte aucun risque pour vous ou votre santé. Vous pouvez en tout temps nous contacter pour nous poser des questions au sujet de l'étude. Si vous participez à ce projet, vous ne recevrez pour cela aucune rémunération.

Vous trouverez ci-joint le questionnaire ainsi qu'une enveloppe cachetée à renvoyer au CHUV d'ici le **30.11.2018** au plus tard. Toutes les données récoltées pour ce travail seront codées à la main et protégées par un mot de passe avant d'être analysées. Le codage des données permet de garantir la confidentialité de celles-ci et seuls les investigateurs mentionnés au bas de cette lettre pourront remonter à l'identité des participants. Pour des raisons d'inspection, la commission d'éthique qui a évalué puis autorisé le projet peut demander à avoir accès aux données. Il est important pour nous que vous répondiez à ces questions le plus honnêtement possible afin de ne pas fausser les résultats de l'étude.

Si vous acceptez de remplir ce questionnaire et de nous le renvoyer dans les délais, veuillez dater et signer cette feuille et nous la renvoyer avec le questionnaire. Elle confirmera que vous donnez votre consentement écrit quant à l'utilisation de vos réponses à des fins de recherche uniquement. Si vous ne souhaitez pas participer, veuillez signer cette feuille et nous la retourner avec le questionnaire vide.

D'avance nous vous remercions de votre aide et vous transmettons, Madame, Monsieur, nos meilleures salutations.

Alexander Kai-Lik So
Ancien Chef de service de Rhumatologie, CHUV
076 387 66 56

Léonard Zufferey
Étudiant en Master de Médecine
078 733 01 89

Date :

Signature :

(2) Service de Rhumatologie, CHUV

Lausanne, le 20.08.2018

Code patient :

Questionnaire adhérence au traitement de la goutte

Pour chaque question, veuillez mettre une croix dans le carré qui correspond à votre réponse. Pour les questions 7, 9 & 10, dans "autres", veuillez rapporter avec vos propres mots les explications ou les effets secondaires ou indésirables que vous avez ressentis qui ne sont pas listés précédemment. Nous vous remercions pour votre précieuse collaboration.

Attention, la feuille est recto-verso !

Question 1

Prenez vous actuellement un traitement contre la goutte ?

- Oui
- Non

Question 2

Ce traitement vous a été prescrit il y a ... ?

- Moins d'un mois
- Entre 1 et 6 mois
- Entre 6 mois et 12 mois
- Plus de 12 mois

Question 3

Combien de crises de goutte avez-vous eu durant les derniers 6 mois ?

- 1-2
- 3-6
- >6
- >10

Question 4

Quel traitement prenez-vous actuellement (plusieurs réponses possibles)

- Allopurinol (Allopur[®], Allopurinol Helvepharm[®], Mephanol[®], Uriconorme[®], Zyloric[®])
- Febuxostat (Adenuric[®])
- Lesinurad (Zurampic[®])
- Benzbromarone (Desuric[®])
- Probenécide (Santuril[®])

Service de Rhumatologie, CHUV

Lausanne, le 20.08.2018

Question 5

A quel dosage prenez-vous votre traitement ? Pour chaque médicament, veuillez indiquer le nom du médicament, le nombre de comprimés pris par jour et les milligrammes (mg) indiqués sur la boîte de médicaments.

Médicament 1 : _____, _____ comprimés/jour, _____ mg

Médicament 2 : _____, _____ comprimés/jour, _____ mg

Médicament 3 : _____, _____ comprimés/jour, _____ mg

Question 6

Prenez-vous régulièrement votre traitement, comme prescrit par votre médecin ?

- Oui
- Non

Question 7

Lorsqu'on vous a prescrit ce traitement, un professionnel de la santé vous a-t-il donné des explications sur la goutte et la nécessité de prendre un traitement ?

- Oui
- Non

Si oui, qui ? :

- mon médecin traitant,
- un spécialiste,
- un/e infirmier/ère,

Autre :

Question 8

Si vous ne prenez pas régulièrement votre traitement, pouvez-vous nous préciser la fréquence de votre prise durant le mois passé ?

- >90% du temps
- >75% du temps
- >50% du temps
- <50% du temps

Question 9

Si vous ne prenez pas le médicament comme prescrit, pouvez-vous nous expliquer vos raisons ? (plusieurs réponses possibles)

- Oubli
- Vous prenez déjà pas mal d'autres médicaments

2

AS_Questionnaire adhérence au traitement de la goutte
Version 20.08.2018

Service de Rhumatologie, CHUV

Lausanne, le 20.08.2018

- Vous avez peur des effets secondaires
- Vous avez eu des effets secondaires
- D'autres raisons

Autres :

Question 10*Avez-vous constaté des effets secondaires à votre traitement ?*

- Oui
- Non

Si oui, lesquels :

- crises de goutte,
- des diarrhées,
- des nausées,
- des céphalées,
- des éruptions cutanées,
- des œdèmes,
- perte de poids
- prise de poids
- insomnie
- baisse de la libido

Autres :

Question 11*Avez-vous également une de ces maladies ?*

- maladie cardiaque (insuffisance cardiaque, infarctus)
- maladie rénale (insuffisance rénale)
- hypertension artérielle
- diabète
- AVC (accident vasculaire cérébral)