

# Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie (SMR) 2019 sur la goutte.

Recommendations of the Moroccan Society of Rheumatology (SMR) on the management of gout.

**Hanan Rkain<sup>1,2</sup>, Laila Benbrahim<sup>3</sup>, Jihad Moulay El Berkchi<sup>1</sup>, Souad Aktaou<sup>4</sup>, Noufissa Lazrak<sup>5</sup>, Souad Faiz<sup>6</sup>, Samir Ahid<sup>7,8</sup>, Radouane Abouqal<sup>9</sup>, Saloua Labzizi<sup>10</sup>, Naima Ouzeddoun<sup>11</sup>, Latifa Oukerraj<sup>12</sup>, Ihsane Hmamouchi<sup>9,13</sup>, Brahim Gragui<sup>14</sup>, Fatima Zohra Mchich-Alami<sup>15</sup>, Najia Hajjaj-Hassouni<sup>16</sup>**

1. Service de Rhumatologie B, Hôpital El Ayachi, faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, Université Mohammed V, Rabat, Maroc. 2. Equipe de Physiologie de l'Exercice et du système nerveux autonome, Laboratoire de Physiologie, faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, Université Mohammed V, Rabat, Maroc. 3. Clinique de jour, délégation du ministère de la santé à la préfecture de Rabat, centre hospitalier régional de Rabat, Rabat, Maroc. 4. Cabinet de Rhumatologie, Rabat, Maroc. 5. Cabinet de Rhumatologie, Rabat, Maroc. 6. Délégation du ministère de la santé à la préfecture de Casablanca, Casablanca, Maroc. 7. Laboratoire de Pharmacologie et Toxicologie, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohammed V, Rabat, Maroc. 8. Faculté de Pharmacie, Université Mohammed VI des sciences de la santé. 9. Laboratoire d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Rabat, Maroc. 10. Programme national de Nutrition, direction de la population, Ministère de santé, Rabat, Maroc. 11. Service de Néphrologie-Hémodialyse, CHU Ibn Sina. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, Université Mohammed V, Rabat, Maroc. 12. Service de Cardiologie B, Maternité Souissi, CHU Ibn Sina. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, Université Mohammed V, Rabat, Maroc. 13. Délégation du ministère de la santé à la préfecture de Témara, Maroc. 14. Faculté de droit Souissi, Université Mohammed V, Rabat, Maroc. 15. Cabinet de Médecine générale; Association MG MAROC, Rabat, Maroc. 16. Université Internationale de Rabat, Maroc.

DOI: 10.24398/A.349.2019;

Rev Mar Rhum 2019;48: 3-18

## Résumé

Dans cet article, la Société Marocaine de Rhumatologie (SMR) présente les recommandations sur la goutte. Trois principes généraux et 10 recommandations sur le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de la goutte ont été développés par notre groupe de travail SMR, intégrant les données de la littérature et l'avis des experts, dans le but d'améliorer les soins aux patients.

Le groupe de travail des recommandations est multidisciplinaire comprenant: un noyau dur formé par des rhumatologues représentant les 3 secteurs d'exercice de la Rhumatologie au Maroc (santé publique, secteur libéral et secteur universitaire), 1 médecin généraliste, un pharmacien, un néphrologue, un cardiologue, une nutritionniste et un patient suivi goutte.

En l'absence d'identification des cristaux d'urate monosodique (UMS), le diagnostic de la goutte repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et d'imagerie ou l'échographie ostéoarticulaire prend une place importante. Le traitement de crise goutte repose sur l'un des traitements classiques (colchicine à faible dose, AINS, corticothérapie de courte durée ou en intrarticulaire). Le choix entre ces thérapeutiques dépend du terrain et comorbidités des patients. L'association de 2 médicaments de la crise est réservée aux formes sévères. Le recours à l'anti-IL1 peut être envisagé en cas de contre-indication des traitements classiques de la crise. Le traitement hypouricémiant est un traitement à vie qui doit être démarré devant tout diagnostic de goutte confirmé. La cible thérapeutique de l'uricémie (< 60mg/l et < 50 mg/l dans les formes tophacées) doit être atteinte en augmentant progressivement les doses de traitements hypouricémiants ou en switchant si nécessaire, vers d'autres hypouricémiants. Cette gestion T2T pourrait être accompagnée par l'apparition de crises itératives de goutte, d'où la nécessité de traitement prophylactique associé (faible dose de colchicine ou d'AINS).

La prise en charge des cas de goutte avec une ou plusieurs comorbidités cardiovasculaires, rénales ou métaboliques est complexe et nécessite une étroite collaboration entre les différents acteurs pour mieux gérer les indications, contre-indications et interactions des traitements de la goutte et ceux des comorbidités. Devant une hyperuricémie asymptomatique, il ne faut pas prescrire de traitement hypouricémiant. Une HA nécessite l'ajustement des traitements des comorbidités. L'éducation thérapeutique du patient (ETP) est un pivot de la prise en charge du patient goutteux. Celui-ci doit comprendre sa maladie, être convaincu de la nécessité d'adhérer aux traitements hypouricémiants au long cours, distinguer entre les 2 catégories de traitements de la goutte, gérer correctement ses crises de goutte et adopter des mesures hygiéno-diététiques adéquates.

L'objectif de ces recommandations est d'harmoniser et optimiser la prise en charge des patients atteints de goutte.

**Mots clés :** Goutte, crise, cristaux d'urate monosodique, échographie ostéo-articulaire, traitement hypouricémiant, T2T, comorbidités, éducation thérapeutique.

## Abstract

In this article, the Moroccan Society of Rheumatology (SMR) presents the recommendations for gout. Our general principles and 10 recommendations on the diagnosis and therapeutic management of gout have been developed by our SMR working group, integrating data from the literature and expert opinion, with the aim of improving the care of patients. The working group of the recommendations is multidisciplinary including: a central nucleus formed by rheumatologists representing the 3 sectors of exercise of rheumatology in Morocco (public health, liberal sector and university sector), 1 general practitioner, a pharmacist, a nephrologist, a cardiologist, a nutritionist and a patient followed for a gout disease.

In the absence of identification of monosodium urate crystals (UMS), the diagnosis of gout is based on a bed of clinical, biological and imaging arguments where osteoarticular ultrasound is important. One of the standard treatments is low-dose colchicine, NSAIDs, short-course corticosteroids or intrarticular corticosteroids. The choice between these therapies depends on the area of comorbidities of the patients. The combination of 2 drugs of the crisis is reserved for severe forms. The use of anti-IL1 may be considered in case of contraindication of conventional treatments of the crisis. Urate lowering therapy (ULT) is a lifelong treatment that must be started before any diagnosis of confused gout. The therapeutic target of serum uric acid (<60mg / l and <50mg / l in tophache forms) must be achieved by gradually increasing doses of hypouricemic drugs or by switching them if necessary to other hypouricemic agents. This T2T management could be accompanied by the appearance of iterative attacks of gout, hence the need for associated prophylactic treatment (low dose of colchicine or NSAIDs).

The management of gout cases with one or more cardiovascular, renal or metabolic comorbidities is complex and requires a very good communication between the different actors to better manage the indications, contraindications and interrelations of gout and co-morbidities treatments. In case of asymptomatic hypouricemia, do not prescribe (ULT). HA requires adjustment of comorbidity treatments. Therapeutic Patient Education is a central focus of the management of the gout patient. This one to understand his illness, to be convinced of the necessity to adhere to the long-running hypouricémiants treatments, to distinguish between the 2 categories of the treatments of the gout, to manage his gout attacks correctly and to adopt adequate hygienic and dietary measures. The purpose of these recommendations is to harmonize and optimize the management of patients with gout.

**Key words :** Gout, flare, monosodium urate crystals, osteoarticular ultrasound, urate lowering therapy, T2T, comorbidities, therapeutic education.

## CONTEXTE DES RECOMMANDATIONS

La goutte est une maladie métabolique chronique et « curable » [1]. Elle est la conséquence de l'excès d'acide urique dans l'organisme. Cet excès se dépose au niveau des articulations, en abarticulaire et au niveau du rein. Il en découle une atteinte articulaire sous forme de crises aiguës de goutte. En l'absence de prise en charge adéquate, la goutte peut entraîner une arthropathie uratique destructrice et des dépôts uratiques au niveau des reins et des voies urinaires [1-2]. La goutte est souvent associée à d'autres maladies comme le diabète sucré, l'hypertension artérielle et l'obésité. Ces comorbidités augmentent les risques cardiovasculaires [1-3].

La douleur, le handicap physique, la morbi-mortalité en rapport avec cette maladie chronique et ses complications, altèrent la qualité de vie du patient et sont responsables de coûts directs et indirects élevés pour l'individu et la société [3-4].

La goutte est aussi le rhumatisme chronique le plus fréquent. Sa prévalence dans le monde varie de 0,1% à environ 10% et son incidence de 0,3 à 6 cas pour 1 000 années-personnes [5], témoignant d'écarts importants d'une région à l'autre. La prévalence de la goutte est en nette augmentation depuis plusieurs années, en particulier dans de nombreux pays développés. Les données dans les pays en voie de développement sont rares. Mais, il semble qu'elle soit plus faible par rapport à celle des pays les plus riches (figure 1) [5].

D'après une enquête réalisée par le groupe de travail SMR sur les recommandations de la goutte auprès des médecins généralistes, 31 % jugent que la goutte est un motif fréquent de consultation en médecine générale [6].

Dans une autre enquête menée auprès des Rhumatologues marocains, l'arthropathie et la néphropathie chroniques sont rapportées par 50% et 9 % des Rhumatologues.

L'élaboration des recommandations SMR sur la goutte est justifiée dans

le contexte marocain actuel, marqué par l'expansion de la restauration rapide au dépend du régime traditionnel et l'augmentation inquiétante de l'obésité au Maroc. Une étude récente menée par le ministère de la santé a révélé que 20% de la population est en surpoids ou obèse [7]. En effet, Le profil alimentaire marocain connaît des changements profonds et rapides résultant de la croissance de l'urbanisation, du développement économique, de la mondialisation, de l'augmentation de la production de l'industrie alimentaire et de la présence des médias qui encouragent la consommation de produits favorisant l'apparition de l'obésité et d'autres désordres métaboliques et conduisent ainsi à l'installation d'une transition nutritionnelle [8].

## MÉTHODOLOGIE DE TRAVAIL

La SMR a élaboré des recommandations de bonnes pratiques médicales sur la goutte.

Les recommandations professionnelles sont définies comme « des propositions développées selon une méthode explicite pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ». Elles reposent, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème des recommandations.

Les recommandations SMR sur la goutte se basent sur les données récentes diagnostiques et thérapeutiques concernant cette affection, et sur les recommandations de plusieurs sociétés savantes [9-24]. Elles sont destinées à l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de patients atteints de goutte.

Un groupe de travail a été constitué de rhumatologues des différents secteurs au Maroc : santé publique, secteur libéral et hospitalo-universitaire. A ce noyau de médecins Rhumatologues (HR, LB, JMB, SA, NL, SF, NHH) ont été associés les différents acteurs dans la prise en charge



Figure 1 : Estimation des prévalences de la goutte dans le monde.

de la goutte : un médecin généraliste (FZ MA), un patient suivi pour une goutte (BG), une nutritionniste (SL), un médecin néphrologue (NO), un cardiologue (LO) et un pharmacien (SA). Les conseils méthodologiques ont été assurés par 2 experts en méthodologie (RA et IH).

Un rapporteur (HR) a été désigné par la SMR pour coordonner le travail du groupe. Le groupe de travail a été chargé de synthétiser les données de la littérature scientifique nationale et internationale. Au cours de la première réunion du groupe de travail SMR sur la goutte, une liste de 10 questions a été établie pour répondre aux objectifs des recommandations SMR sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la goutte.

Tableau I : Liste des questions clés (N=10).

1. Comment définit-on la goutte et pourquoi faut-il la différencier de l'hyperuricémie asymptomatique?
2. Comment faire le diagnostic de la goutte ?
3. Qui prend en charge la goutte ?
4. Comment traiter une crise de goutte ?
5. Comment prescrire les traitements hypouricémiant ?
6. Comment traiter une goutte avec comorbidités cardiovasculaires?
7. Comment traiter une goutte avec comorbidités rénales ?
8. Comment prendre en charge une hyperuricémie asymptomatique (HA) ?
9. Quelle est la place de l'éducation thérapeutique du patient (ETP) dans la goutte ?
10. Quelles sont les mesures hygiéno-diététiques à adopter chez un patient avec une goutte ?

La 1ère version rédigée des recommandations a été soumise à un comité d'évaluation. Celui-ci a été consulté par courriel, et a donné un avis sur le fond et la forme des recommandations (en particulier sur leur lisibilité et leur applicabilité). Les commentaires du groupe de lecture ont été analysés et pris en compte par le groupe de travail pour la rédaction de la version finale des recommandations. Cette version a été ré-adressée au comité d'évaluation. Les commentaires du groupe de lecture ont ensuite été analysés et discutés par le groupe de travail, qui a modifié en cas de besoin l'argumentaire et a soumis à un vote électronique la version finale des recommandations. Les recommandations sont composées de 3 principes généraux et de 10 recommandations (Tableau II). Elles sont synthétisées sous la forme d'algorithmes (Figures 2, 3 et 6).

## RECOMMANDATIONS SMR DE LA GOUTTE

### PRINCIPES GÉNÉRAUX (N=3)

**PG 1. La goutte doit absolument être distinguée de l'hyperuricémie asymptomatique (HA).**

Toute hyperuricémie n'est pas synonyme de goutte. Il est important de distinguer l'une de l'autre car leur prise en charge et évolution sont très différentes.

Pour être capable de distinguer entre une goutte et une HA, il faut connaître la définition exacte de ces deux entités.

En effet, la goutte est une maladie métabolique progressive et chronique. Elle est due à une hyperuricémie symptomatique en rapport avec un déséquilibre entre l'augmentation de la production et/ou de l'apport de l'urate et la diminution de son excrétion rénale, conduisant à des dépôts d'urate monosodique (UMS) dans les tissus, responsable d'accès de goutte, de tophus, de lithiase et/ou de néphropathie [25].

Une hyperuricémie asymptomatique (HA), définie le plus souvent par une élévation du taux plasmatique au-delà du point de saturation physiologique de l'acide urique correspondant dans la littérature à un taux de 60 mg/l (360 micromol/l) [1,26-28], est retenue après avoir écarté une goutte ou une fausse HA en rapport avec les variations physiologiques [26,27]. Elle peut être idiopathique (95 à 98 % des cas), résultant d'anomalies génétiques par excès de production d'acide urique ou défaut d'élimination rénale; ou secondaire (2 à 5% des cas) à certaines pathologies ou prise médicamenteuse [26,29, 30].

Ces dix dernières années, on parle de « continuum » entre l'HA et la goutte [24]. L'HA précéderait l'hyperuricémie avec des dépôts sans signes de goutte qui évoluerait à son tour vers la goutte proprement dite. Les études observationnelles longitudinales montrent que 90% des HA ne développeront jamais de goutte [26, 29-31]. La goutte et l'HA sont souvent associées à des comorbidités cardiovasculaires, rénales et/ou métaboliques [26, 32-40]

La prise en charge de la goutte et de l'HA est différente. Dans la goutte, il faut administrer des traitements au moment des crises et un traitement hypouricémiant au long cours. Par contre, dans l'HA, il est admis qu'à l'état actuel des connaissances, il ne faut pas prescrire de traitement hypouricémiant même en présence de comorbidités. Les points communs entre les 2 entités sont les mesures hygiéno-diététiques et l'ajustement des médicaments des comorbidités associées.

**PG 2. Tout patient atteint de goutte doit bénéficier d'une éducation thérapeutique (ETP) pour mieux adhérer à son traitement. Il doit être informé sur les mécanismes de la goutte, les comorbidités, les complications, les traitements pharmacologiques et les mesures hygiéno-diététiques adéquates.**

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) a une place primordiale dans la prise en charge de la goutte [41-44]. Elle doit se faire immédiatement après le diagnostic de la maladie pour optimiser l'adhérence du patient au traitement. En effet, une étude observationnelle a montré que l'éducation complète du patient augmentait l'adhésion au traitement hypouricémiant, entraînant un taux élevé (92%) de patients traités efficacement à 12 mois [43]. Malheureusement, la recherche a montré que l'observance du traitement de la goutte est faible [45,46]. Il apparaît que les patients suivis pour goutte ont d'importantes lacunes dans leurs connaissances sur la maladie et qu'elles sont le plus souvent limitées aux crises aiguës [42-48]. Le patient est insuffisamment informé sur les causes et les conséquences de la goutte, les facteurs déclenchant les crises, la nécessité d'un traitement hypouricémiant à vie et l'intérêt de la cible thérapeutique [42-48]. Les points de connaissances clés sur lesquels il faut insister pour éduquer les patients souffrant de goutte sont décrits dans le tableau III [42].

L'ETP pourrait se faire en séances individuelles ou en petits groupes de patients. Les informations fournies verbalement devraient être accompagnées d'un support audiovisuel ou écrit au style simple et clair. Il est fortement déconseillé d'utiliser des dessins humoristiques qui

Tableau II: Principes généraux (N=3) et recommandations (N=10) sur la goutte

Principes généraux (N=3)	Moyenne	Niveau de force
PG 1. La goutte doit être absolument distinguée de l'hyperuricémie asymptomatique (HA).	9.7	Forte
PG 2. Tout patient atteint de goutte doit bénéficier d'une éducation thérapeutique (ETP) pour mieux adhérer à son traitement. Il doit être informé sur les mécanismes de la goutte, les comorbidités, les complications, les traitements pharmacologiques et les mesures hygiéno-diététiques adéquates.	9.5	Forte
PG 3. Il faut rechercher systématiquement les comorbidités cardiovasculaires, rénales et métaboliques. Leur gestion doit faire partie intégrante de la prise en charge de la goutte car elles peuvent mettre en jeu le pronostic vital du patient et compliquer la gestion de la maladie.	9.3	Forte
Recommandations (N=10)		
R1. La goutte est une maladie « curable ». Il faut qu'elle soit prise en charge correctement pour éviter les complications.	9	Forte
R2. Le diagnostic de goutte doit se faire de manière précoce. En l'absence de gold standard (cristaux d'UMS dans le liquide articulaire ou dans un tophus), le diagnostic doit se baser sur un faisceau d'arguments comportant la clinique, l'uricémie et l'échographie ostéo-articulaire.	9.5	Forte
R3. La prise en charge de la goutte est multidisciplinaire. Devant la suspicion d'un diagnostic de goutte, le patient doit être adressé au rhumatologue afin d'assurer le diagnostic, évaluer la maladie et mettre en place la stratégie thérapeutique. Un travail de collaboration entre médecin généraliste traitant et rhumatologue doit être réalisé. Un suivi par une équipe multidisciplinaire est recommandé avec implication du cardiologue et néphrologue en cas de comorbidités cardiovasculaires et rénales.	9.4	Forte
R4. Le praticien (médecin généraliste ou rhumatologue) prescrit les médicaments de la crise de goutte de 1 <sup>ère</sup> intention (AINS, colchicine à faible dose ou corticostéroïdes) en fonction du terrain et des comorbidités. Le traitement précoce de la crise de goutte (pilule dans la poche) permet une meilleure évolution de celle-ci. Le patient doit être informé sur l'intérêt du repos et du glaçage articulaire pendant la crise de goutte. L'association de médicaments de la crise est utilisée pour les formes sévères. En cas de contre-indications ou de résistance aux traitements classiques, le recours aux médicaments de la crise de goutte de 2 <sup>ème</sup> intention (inhibiteurs de l'IL1) est possible et nécessite une prise en charge et un suivi spécialisés par le rhumatologue.	9.5	Forte
R5. Une fois le diagnostic de goutte posé, le traitement hypouricémiant est prescrit au long cours dès la première crise. Il vise à prévenir la progression de la goutte et la survenue d'autres crises et à dissoudre les dépôts d'urates (tophus). L'Allopurinol est le traitement hypouricémiant de première intention. Le Fébuxostat constitue une bonne alternative en cas de contre-indication ou d'intolérance à l'Allopurinol. Les traitements par uricosuriques sont indiqués en cas d'inefficacité ou d'intolérance à l'Allopurinol et au Fébuxostat. Les associations de traitements hypouricémiants et la Pegloticase sont utilisés dans des situations particulières.	9.3	Forte
R6. L'approche Treat To Target (T2T) est importante dans la prise en charge de la goutte. Elle consiste en l'intensification progressive des traitements hypouricémiants (recommandation R5) jusqu'à l'obtention de la cible thérapeutique qui est une uricémie < 60mg/l en cas de goutte et < 50 mg/l pour les gouttes tophacées. La T2T nécessite ainsi un contrôle rapproché de l'uricémie. Un traitement de prévention des crises de goutte, associé en tenant compte des comorbidités du patient, devrait accompagner l'approche T2T.	9.3	Forte
R7. Il faut rechercher systématiquement les comorbidités et facteurs de risque cardio vasculaires chez tout patient ayant une goutte notamment : une hypertension artérielle, une maladie coronarienne, un infarctus du myocarde, une obésité, un diabète et une dyslipidémie. Une étroite collaboration entre rhumatologue, médecin généraliste et cardiologue est nécessaire pour adapter les traitements de ces comorbidités cardiovasculaires quand elles existent chez le patient goutteux. Il faut donc : - Eviter si cela est possible, les diurétiques, les bêtabloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ainsi que les Sartans autres que le Losartan. - Sensibiliser le médecin traitant et le patient à l'effet secondaire potentiel de l'aspirine à faible dose. - Privilégier les inhibiteurs calciques et le Losartan en cas d'HTA. - Privilégier les Fénofibrates et les statines en cas de dyslipidémie.	9.1	Forte
R8. Il faut surveiller la fonction rénale dans la goutte, adapter le choix des médicaments de la goutte et ajuster leurs doses en fonction de la clairance de la créatinine. En cas de lithiase urique, l'alcalinisation des urines favorise l'élimination des calculs. La gestion du patient avec une atteinte rénale doit se faire en étroite collaboration avec le néphrologue.	9.3	Forte
R9. Il ne faut pas prescrire de traitement hypouricémiant pour une hyperuricémie asymptomatique (HA) même en présence de comorbidités cardiovasculaires ou rénales. Une concertation multidisciplinaire doit être réalisée pour ajuster les traitements des comorbidités et ce, dans la mesure du possible. Les mesures hygiéno-diététiques doivent être bien expliquées aux patients avec une HA.	8.1	Forte
R10. Le patient suivi pour une maladie de goutte doit être informé sur les mesures hygiéno-diététiques adéquates à suivre : - Éviction des facteurs de risques cardiovasculaires (tabagisme, stress). - Pratique d'une activité physique régulière et d'intensité modérée. - Réduction progressive du poids en cas de surpoids ou d'obésité associés. - Boissons abondantes (2-3l d'eau/j). - Alimentation adaptée: supprimer la consommation de bière avec ou sans alcool et les sodas sucrés contenant du fructose, limiter la consommation de protéines animales (alterner viande maigre et poissons à consommer avec modération) et autoriser les légumineuses (riches en purines mais n'augmentant pas l'uricémie), favoriser les laitages allégés et produits laitiers et encourager la prise de café et de la vitamine C (après vérification de l'absence de lithiase urinaire).	9.6	Forte

véhiculent des stéréotypes négatifs [42, 49, 50].

Le défaut d'informations sur la goutte, fréquemment retrouvé chez les professionnels de santé, constitue aussi un véritable obstacle pour la réussite d'une ETP [42, 45,46]. Les études ont montré que les professionnels de la santé, qui suivent des formations continues sur la goutte, améliorent largement leur façon de prendre en charge des patients gouteux [42,51,52]. Il semble donc primordial, dans notre contexte de développer cette approche, aussi bien auprès des médecins, pharmaciens et infirmiers, afin de permettre une meilleure connaissance de la maladie et par conséquent une optimisation de sa gestion.

**PG 3. Il faut rechercher systématiquement les comorbidités cardiovasculaires (hypertension artérielle, maladie coronarienne, infarctus du myocarde), rénales et métaboliques. Leur gestion doit faire partie intégrante de la prise en charge de la goutte car elles peuvent mettre en jeu le pronostic vital du patient et compliquer la gestion de la maladie.**

De vastes études épidémiologiques ont montré que l'hyperuricémie chronique de la goutte constitue un facteur de risque indépendant de plusieurs comorbidités dont les principales sont: l'hypertension artérielle, les maladies coronariennes, l'infarctus du myocarde, l'insuffisance

cardiaque, les accidents vasculaires cérébraux, les maladies artérielles périphériques, les maladies rénales, le diabète et le syndrome métabolique [32-36, 39,40, 53-58]. La prévalence de ces comorbidités augmente avec l'ancienneté de la goutte [57,58]. Le risque de mortalité par coronaropathies ou insuffisance rénale chronique était également plus élevé dans la goutte [36].

Dans ses dernières recommandations actualisées sur le diagnostic de la goutte [24], l'EULAR (European League Against Rheumatism) recommande d'évaluer systématiquement la présence de comorbidités chez tout patient avec goutte incluant obésité, atteinte rénale, hypertension artérielle, cardiopathies ischémiques, insuffisance cardiaque, diabète et dyslipidémie.

Le groupe de travail a convenu de l'importance majeure d'identifier les comorbidités et facteurs de risque des maladies rénales et cardiovasculaires chez les patients gouteux. Certains de ces facteurs de risques sont modifiables (tabagisme, obésité, régime alimentaire, médicaments à action hyperuricémiant). De même, la gestion de la goutte en présence de maladies cardiovasculaires et rénales nécessite des mesures particulières d'adaptations thérapeutiques et fait intervenir une équipe multidisciplinaire (Recommandations 7 et 8).

**Tableau III : Messages clés à transmettre dans une ETP de goutte.**

Causes et conséquences de la goutte
<p>La cause : dépôt de cristaux d'urate monosodique dans et autour des articulations, et au niveau des reins et des voies excrétrices.</p> <p>Les cristaux se forment lorsque les concentrations d'acide urique dépassent le point critique de saturation.</p> <p>Chez les personnes dont les concentrations d'acide urique sont constamment élevées, les cristaux s'accumulent lentement mais continuellement sans causer de symptômes au départ.</p> <p>Lorsque suffisamment de cristaux se sont formés, certains débordent occasionnellement dans la cavité articulaire, déclenchant une inflammation grave et se présentant comme une crise aiguë.</p> <p>Au fil des années, les crises aiguës peuvent augmenter en fréquence et s'étendre à d'autres articulations.</p> <p>En plus des crises aiguës, la poursuite du dépôt de cristaux peut éventuellement conduire à la formation de mottes de cristaux durablement dilatées (les tophus) pouvant causer des lésions de pression aux articulations et apparaître comme des mottes sous la peau.</p> <p>Chez certaines personnes, les tophus peuvent provoquer des lésions articulaires irréversibles et des douleurs chroniques.</p> <p>Les concentrations d'acide urique constamment élevées constituent en plus un facteur prédictif d'apparition et d'aggravation de néphropathies, et un facteur de risque cardiovasculaire qui a des conséquences sur le système cardiovasculaire directement ou par le biais du syndrome métabolique souvent associé.</p> <p>La réduction et le maintien des concentrations d'acide urique en dessous du point de saturation arrête la production de nouveaux cristaux et permet la dissolution des cristaux existants.</p>
Facteurs de risque de la goutte
<p>Les facteurs héréditaires font que certaines personnes ont une excrétion rénale d'acide urique inefficace.</p> <p>Indice de masse corporelle élevé : l'acide urique est produit par les cellules et cette production augmente avec l'obésité.</p> <p>Un régime riche en purines : environ un tiers de l'acide urique provient du régime alimentaire.</p> <p>Les médicaments (par exemple les diurétiques) peuvent réduire la capacité du rein à excréter l'acide urique.</p> <p>Insuffisance rénale chronique.</p> <p>La goutte est associée à l'obésité, à l'hypertension, à l'hyperlipidémie, au diabète, aux maladies cardiovasculaires (infarctus du myocarde, coronaropathie), à l'insuffisance rénale chronique et aux calculs rénaux.</p>
Traitement de la goutte
<p>Traiter les crises aiguës de goutte en fonction du terrain avec la colchicine, les Anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les Corticoïdes, le repos et le glaçage.</p> <p>Expliquez que le traitement hypo-uricémiant peut dissoudre les cristaux et guérir la goutte.</p> <p>Envisager une prophylaxie pour prévenir les crises aiguës de goutte au début du traitement hypo-uricémiant.</p> <p>Envisager une introduction progressive du traitement hypo-uricémiant pour réduire le risque de déclenchement des crises.</p> <p>Il est nécessaire d'administrer une posologie individualisée du traitement hypo-uricémiant pour atteindre la concentration souhaitée en acide urique (traiter de manière ciblée).</p> <p>Des facteurs liés au régime alimentaire et au mode de vie peuvent également réduire les concentrations d'urate, et doivent accompagner le traitement hypo-uricémiant.</p>

## RECOMMANDATIONS (N=10)

**R1. La goutte est une maladie « curable ». Il faut qu'elle soit prise en charge correctement pour éviter les complications.**

De toutes les formes d'arthropathies chroniques, la goutte est celle que nous comprenons le mieux grâce aux énormes progrès réalisés ces dernières années, dans la connaissance de sa physiopathologie, ses liens avec les comorbidités et le développement de traitements innovants.

En l'absence de mise en évidence de cristaux d'UMS, les critères de classification ACR/ EULAR 2015 [16] et la démarche diagnostique en 3 étapes établie par les recommandations actualisées du diagnostic de goutte EULAR 2018 sont d'une aide précieuse pour établir un diagnostic précoce (figure2) [24], où l'échographie ostéo-articulaire occupe de plus en plus une place prépondérante.

Les récentes recommandations soulignent l'intérêt de rechercher systématiquement les comorbidités associées à la goutte, pour mieux les gérer et réduire leur morbi-mortalité [12- 24].

Des stratégies thérapeutiques efficaces, permettant de réduire les niveaux d'acide urique sérique (AU) pour empêcher la formation de cristaux d'UMS et dissoudre ceux existants, sont disponibles depuis de nombreuses années. Elles permettent ainsi d'éliminer l'agent causal et de «guérir» efficacement la maladie.

À côté du traitement symptomatique des crises aiguës, le patient nécessite un traitement hypouricémiant à long terme et doit changer son mode de vie pour corriger les facteurs de risque modifiables [12- 24]. C'est dire toute l'importance de changer les idées stéréotypées sur la goutte et la considérer comme une maladie chronique à dépôts de cristaux d'UMS qui nécessite un traitement hypouricémiant au long cours. La goutte ne doit pas être prise en charge uniquement durant les épisodes d'accès aigus qui sont l'une des manifestations symptomatiques de la maladie. L'approche Treat To Target (T2T) ciblant un taux d'uricémie en dessous du seuil de saturation plasmatique, est de plus en plus adoptée par les dernières recommandations [19]. Aussi, l'ETP et la prise en charge multidisciplinaire des comorbidités sont des éléments clés pour une prise en charge adéquate [17- 24].

Un diagnostic précoce, une gestion correcte et adaptée des comorbidités et une stratégie thérapeutique ciblée et complète permettront d'améliorer le pronostic de la goutte et d'éviter l'évolution vers les complications.

**R2. Le diagnostic de goutte doit se faire de manière précoce. En l'absence du gold standard (cristaux d'UMS dans le liquide articulaire ou dans un tophus), le diagnostic doit se baser sur un faisceau d'arguments comportant la clinique, l'uricémie et l'échographie ostéo-articulaire.**

### Cristaux d'urate monosodique (UMS)

La mise en évidence de cristaux d'UMS permet un diagnostic de certitude de la goutte. Ces cristaux peuvent être détectés par microscopie à lumière optique ou plus précisément par un microscope à lumière polarisée [1-, 24, 59-62]. Cette recherche se fait sur du liquide articulaire ou sur la ponction d'un tophus, au moment ou à distance de la crise [25]. L'analyse de liquide articulaire au moment d'une arthrite aiguë permettra également d'éliminer les autres diagnostics différentiels

notamment une arthrite septique [63]. L'avis du rhumatologue est indispensable dans ces situations [24].

Ce gold standard pour le diagnostic de goutte n'est pas toujours réalisable en pratique. Conditionner le diagnostic de goutte par la mise en évidence de cristaux d'UMS risque de retarder la prise en charge du malade. Or, il est extrêmement important de faire le diagnostic précoce de la goutte avant l'installation de l'arthropathie et la néphropathie chroniques.

En l'absence de cristaux d'UMS, le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments comportant la clinique, l'uricémie et l'imagerie (en particulier l'échographie ostéo-articulaire).

### Clinique

La crise de goutte typique, caractérisée par son installation aiguë, son évolution favorable spontanée et sa localisation préférentielle pour la 1<sup>ère</sup> métatarsophalangienne (MTP), est très évocatrice de goutte [1- 25]. En l'absence de prise en charge adéquate, l'atteinte initialement monoarticulaire, prédominant aux membres inférieurs, évolue en atteinte oligo voire polyarticulaire [1- 25]. La fréquence et la durée des crises augmentent également. Dans notre contexte, le diagnostic est souvent posé à un stade tardif d'arthropathie ou de néphropathie goutteuse chroniques [6, 67, 68].

### Uricémie

Le diagnostic de goutte ne doit pas être posé devant une hyperuricémie isolée [24, 26, 27, 69]. L'hyperuricémie seule devrait être considérée uniquement comme un facteur de risque important de survenue de goutte et non pas comme un marqueur spécifique de diagnostic [24, 69].

Le dosage de l'uricémie doit se faire en période inter-critique, 2 à 4 semaines à distance d'une crise [59]. En effet, 1/3 des patients présentant une crise de goutte aiguë ont un taux d'acide urique normal [1, 27, 59]. Au moment des crises, l'acide urique précipite aux sites de l'inflammation entraînant un taux faussement bas de l'uricémie [1, 27, 59].

### Imagerie

Les radiographies standards sont indiquées pour rechercher les signes évocateurs de l'arthropathie goutteuse. Elles ont une place limitée dans le diagnostic de crise de goutte [1-61].

L'échographie ostéo-articulaire est utile pour établir un diagnostic en cas de suspicion de goutte [70-74]. Elle permet de détecter les tophus (de localisation articulaire ou abarticulaire) non évidents à l'examen clinique ou le signe de double contour (dépôts des cristaux d'UMS à la surface du cartilage) qui sont très spécifiques des dépôts d'UMS (figure 2) [67, 70-74]. L'inclusion récente de l'échographie ostéo-articulaire dans la classification ACR/ EULAR 2015 de la goutte et récemment dans les recommandations EULAR 2018 pour le diagnostic de goutte, signifie sans aucun doute, que cette technique d'imagerie est un outil valide dans le diagnostic de la goutte [13, 24, 70-74].

Le scanner à double énergie (DECT : Dual Energy Computed Tomography) peut révéler de petits dépôts de cristaux d'acide urique [75, 76]. Malgré le fait qu'il figure dans les recommandations ACR/ EULAR 2015 et EULAR 2018, son utilisation reste modeste étant donné

sa faible sensibilité, son coût très élevé et son caractère irradiant [75, 76]. L'examen DECT n'est pas disponible au Maroc et n'a pas de place pour le diagnostic de la goutte dans notre contexte.

#### Recommandations internationales pour le diagnostic de goutte

Depuis les recommandations de l'EULAR 2006, qui considèrent que le diagnostic de certitude de la goutte ne peut être garanti que par la détection des cristaux d'UMS [9], une approche récente, plus nuancée, a été publiée en 2014 par l'initiative 3E, (Evidence, Expertise, Exchange). Cette collaboration internationale, conclut que lorsque la détection des cristaux d'UMS n'est pas possible, le diagnostic de la goutte peut être établi sur des preuves cliniques (podagre, tophus, réponse rapide à la colchicine) et sur la présence d'images typiques à l'échographie ostéo-articulaire et au DECT [14].

En 2015, le Collège Américain de Rhumatologie (ACR) et la Ligue Européenne contre le Rhumatisme (EULAR) ont publié conjointement des critères de classification de goutte ACR/ EULAR 2015 (tableau IV) [16]. Ces critères englobaient les aspects aigu et chronique de la goutte, l'imagerie récente avec une pondération qui leur ont donné une sensibilité et une spécificité élevées. Cette notation des paramètres cliniques, de laboratoire et d'imagerie avait donné un score qui permettait de retenir le diagnostic de goutte (si score supérieur ou égale à 8).

Les recommandations EULAR 2018 pour le diagnostic de goutte [24], actualisant celles de 2006 [9], ont été récemment publiées. Elles sont basées sur une revue systématique de la littérature concernant tous les aspects du diagnostic de goutte et sur l'approche consensuelle de Delphi. Dans ces nouvelles recommandations, l'identification de cristaux

d'UMS garde sa place de gold standard pour le diagnostic de certitude de goutte. Ainsi, Une recherche de cristaux dans le liquide synovial ou à partir d'un tophus est recommandée chez toute personne soupçonnée de goutte. Lorsque l'identification de cristaux d'UMS n'est pas possible, il faut rechercher les éléments clinico-biologiques et d'imagerie qui permettraient de retenir le diagnostic.

Selon les recommandations EULAR 2018 [24], un certain nombre de caractéristiques cliniques suggestives soutiennent un diagnostic clinique de goutte : une atteinte monoarticulaire du pied ou de la cheville (en particulier de la 1<sup>ère</sup> MTP); épisodes précédents similaires d'arthrite aiguë; apparition rapide d'une douleur intense et d'un gonflement; érythème; sexe masculin ; pathologies cardiovasculaires associées et hyperuricémie.

Le diagnostic de goutte ne doit pas se baser sur la présence d'une hyperuricémie isolée. Il est recommandé que tout tableau clinique atypique exige le recours à l'imagerie, en particulier l'échographie pour rechercher des signes évocateurs de dépôt de cristaux d'UMS (double contour et tophus).

#### Groupe de travail SMR sur la goutte

Notre groupe de travail rejoint l'avis des experts des recommandations EULAR 2018 pour la démarche diagnostique de la goutte et recommande une approche en trois étapes (figure 2). La première étape repose sur l'identification des cristaux d'UMS lorsque l'analyse du liquide synovial est réalisable. Si ce n'est pas possible, la seconde étape repose sur un diagnostic clinique basé sur des signes cliniques évocateurs et associés à la goutte et à la présence d'hyperuricémie. Lorsque l'identification

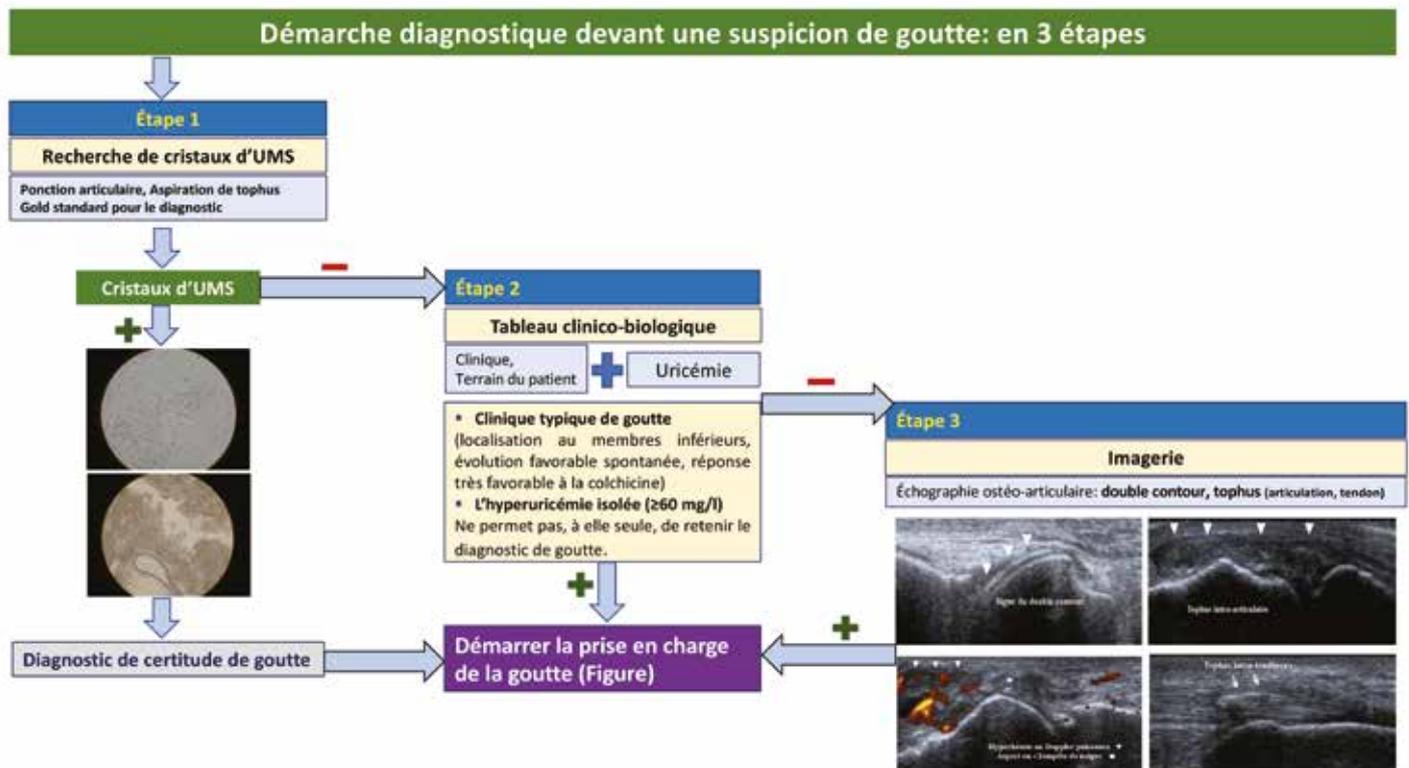


Figure 2 : Démarche diagnostique devant une suspicion de goutte (inspirée des recommandations EULAR 2018 pour le diagnostic de la goutte)

Tableau IV : Critères de classification ACR/ EULAR 2015 de la goutte

Critère d'entrée			Oui Non	SCORE
Ces critères s'appliquent uniquement aux personnes qui remplissent les critères d'entrée.		Au moins un épisode de gonflement, de douleur ou de sensibilité au toucher dans une articulation périphérique ou une bourse.		
Critère suffisant (Si satisfait, le diagnostic de goutte est retenu et n'ya pas besoin d'utiliser ces critères) Ces critères sont à utiliser si absence du critère suffisant		Présence de cristaux d'UMS dans une articulation ou une bourse symptomatique (c'est-à-dire dans le liquide synovial) ou dans un tophus.	Oui Non	
CLINIQUE	Type d'atteinte articulaire / bourse pendant un ou plusieurs épisodes symptomatiques	1. Une articulation ou une bourse (e) autre que la cheville, le médio-pied ou la 1ère MTP (ou leur implication uniquement dans le cadre d'une présentation polyarticulaire). 2. Cheville OU milieu du pied (dans le cadre d'un épisode monoarticulaire ou oligoarticulaire sans atteinte de MTP1). 3. MTP1 (dans le cadre d'un épisode monoarticulaire ou oligoarticulaire). 1. Une articulation ou une bourse (e) autre que la cheville, le médio-pied ou la 1ère MTP (ou leur implication uniquement dans le cadre d'une présentation polyarticulaire). 2. Cheville OU milieu du pied (dans le cadre d'un épisode monoarticulaire ou oligoarticulaire sans atteinte de MTP1). 3. MTP1 (dans le cadre d'un épisode monoarticulaire ou oligoarticulaire).		0 1 2
	Caractéristiques des épisodes symptomatiques:	1. Érythème recouvrant l'articulation touchée (signalée par le patient ou observée par le médecin). 2. Ne peut supporter le contact ou la pression sur l'articulation atteinte. 3. Grande difficulté à marcher ou incapacité à utiliser l'articulation touchée.	Aucune caractéristique Une caractéristique Deux caractéristiques Trois caractéristiques	0 1 2 3
	Évolution des épisodes dans le temps: Présence de ≥2, indépendamment du traitement anti-inflammatoire: 1. Pic de douleur maximale <24 heures 2. Résolution des symptômes en 14 jours ou moins 3. Résolution complète (au niveau initial) entre les épisodes symptomatiques		Aucun épisode typique Un épisode typique Épisodes typiques récurrents	0 1 2
	Preuve clinique de tophus	Nodule sous-cutané ressemblant à une craie sous une peau transparente, souvent recouverte d'une vascularisation sus-jacente, situé à des emplacements typiques: articulations, oreilles, bourse olécrâne, doigts, tendons (par exemple, Achille).	Absent Présent	0 4
	Uricémie	Mesurée par la méthode de l'uricase. Idéalement, devrait être notée à un moment où le patient ne prenait pas de traitement réduisant l'urate et où le patient avait dépassé le seuil des 4 semaines suivant le début d'un épisode (c'est-à-dire pendant la période intercritique); Si possible, refaites le test dans ces conditions. La valeur la plus élevée indépendamment du moment choisi doit être notée.	<40 mg / L 40- <60 g / L 60- <80 g / L 80- <100 g / L ≥ 100 g / L	-4 0 2 3 4
	Analyse du liquide synovial d'une articulation ou d'une bourse symptomatique	Elle devrait être évaluée par un examinateur expérimenté.	Non fait Absence de cristaux d'UMS	0 -2
IMAGERIE	Preuve par imagerie de dépôt d'urate dans l'articulation ou la bourse symptomatique:	Preuve échographique de signe à double contour ou DECT démontrant un dépôt d'urate.	Absent OU Pas fait Présent	0 4
	Preuves par imagerie de lésions articulaires liées à la goutte	La radiographie conventionnelle des mains et / ou des pieds montre au moins une érosion.	Absent OU Pas fait Présent	0 4
Score total				Oui
Classification comme goutte si Score ≥8				Non

des cristaux n'est pas possible et le diagnostic clinique de goutte est incertain, la troisième étape recommande l'échographie ostéo-articulaire pour rechercher les signes de dépôts de cristaux d'UMS. Les critères ACR/ EULAR 2015 sont également très utiles car ils permettent une cotation simple pour orienter vers le diagnostic de goutte.

**R3. La prise en charge de la goutte est multidisciplinaire. En cas de suspicion de goutte, le patient doit être adressé au rhumatologue afin de poser le diagnostic, évaluer la maladie et mettre en place la stratégie thérapeutique. Un travail de collaboration entre médecin généraliste traitant et rhumatologue doit être réalisé. Un suivi par une équipe multidisciplinaire est recommandé impliquant le cardiologue et le néphrologue en cas comorbidités cardiovasculaires et rénales.**

La goutte est une pathologie complexe en dépit d'une réputation de maladie « curable » et facile à traiter [1,27]. Les risques cardiovasculaires et rénaux de la goutte et de l'hyperuricémie chronique sont actuellement bien documentés [32-40], ainsi que l'éventuelle toxicité des médicaments de la goutte (colchicine, AINS, corticoïdes, hypouricémiants...). Ces données argumentent la nécessité de prise en charge multidisciplinaire de la goutte coordonnée par le rhumatologue.

Le diagnostic et la prise en charge de la goutte ont évolué de manière très importante ces dernières années. Les critères ACR/EULAR 2015 et EULAR 2018 montrent que le diagnostic de la goutte est fondé sur la mise en évidence des cristaux d'UMS et à défaut sur un faisceau d'arguments comportant en particulier l'échographie ostéo-articulaire (recommandation 2). Ceci justifie la nécessité de référer le patient au rhumatologue qui est le mieux placé pour poser le diagnostic de certitude, évaluer la maladie, mettre en place la stratégie thérapeutique optimale et en informer le médecin généraliste traitant. L'implication du médecin généraliste, qui constitue généralement le premier contact du patient, dans la gestion et le suivi de la goutte est primordiale. Cette collaboration MG-rhumatologue permet de garder le patient dans un parcours de soin bien organisé optimisant ainsi l'adhérence du patient à sa prise en charge.

Les dernières recommandations internationales (EULAR 2016, ACR 2012) contrairement aux précédentes (EULAR 2006) ont toutes impliqué le médecin généraliste et le patient, afin de s'assurer de leur bonne applicabilité dans le secteur des soins primaires [13, 18].

L'équipe de Rhumatologie de l'hôpital militaire de Marrakech a réalisé en 2008 une enquête sur la prise en charge thérapeutique de la goutte par le médecin généraliste en se basant sur des cas cliniques [67]. Cette enquête a mis en évidence la présence d'un écart important entre la pratique des médecins généralistes et les recommandations émises par l'EULAR en 2006.

Notre groupe de travail SMR sur la goutte a réalisé en collaboration avec l'association MG MAROC une enquête auprès des MG sur la prise en charge de la goutte en pratique courante. Ce travail a attiré l'attention sur le besoin de renforcer davantage la collaboration MG-Rhumatologue au Maroc et a mis le point sur la nécessité de formation des MG sur la goutte [6].

A côté du rhumatologue et du médecin généraliste, la goutte de par ses comorbidités cardiovasculaires, rénales et métaboliques, nécessiterait également l'intervention de différents professionnels de santé en

particulier le néphrologue, le cardiologue et le nutritionniste.

Le pharmacien d'officine joue également un rôle primordial de relais du médecin auprès du patient [77, 78]. Il sensibilise et apporte des réponses au patient, autant vis-à-vis de sa pathologie que de son traitement.

**R4. Le praticien (médecin généraliste ou rhumatologue) prescrit les médicaments de la crise de goutte de 1ère intention (AINS, colchicine à faible dose ou corticostéroïdes) en fonction du terrain et des comorbidités. Le traitement précoce de la crise de goutte (pilule dans la poche) permet une meilleure évolution de celle-ci. Le patient doit être informé sur l'intérêt du repos et du glaçage articulaire pendant la crise de goutte. L'association de médicaments de la crise est utilisée pour les formes sévères. En cas de contre-indications ou de résistance aux traitements classiques, le recours aux médicaments de la crise de goutte de 2ème intention (inhibiteurs de l'IL1) est possible et nécessite une prise en charge et un suivi spécialisés par le rhumatologue.**

Le traitement pharmacologique de la crise de goutte vise à obtenir le plus rapidement possible une résolution de l'inflammation. Sans traitement pharmacologique, une crise de goutte dure entre 3 jours et 2 semaines. Le traitement soulage généralement les symptômes après 24 heures [1, 27].

Le traitement de la crise doit être débuté immédiatement, dans les 12 à 24 premières heures de la crise de goutte. Les études ont montré que le traitement est plus efficace quand il est pris précocement [1, 27,79, 80]. Ceci permet d'écourter la durée de la crise. Ainsi, Les patients doivent en être informés pour l'autogestion des crises ultérieures (pilule en poche) [79].

Les options de traitement de crise de 1ère intention sont la colchicine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), et les glucocorticoïdes [82-84] (Tableau V).

**Colchicine** : Il est actuellement recommandé d'utiliser de faibles doses pour le traitement de la crise [85]. Dans un essai clinique contrôlé et randomisé, Terkeltaub et al ont montré que les faibles doses de colchicine ont une efficacité similaire aux doses plus élevées avec moins d'effets secondaires [86]. D'après les recommandations EULAR 2016, la colchicine doit être démarrée immédiatement, dès le début de la crise. Le 1er jour, il faut administrer 1 mg de colchicine suivi de 0,5 mg après une heure. La colchicine peut être poursuivie, les jours suivants à une dose de 0,5 mg une ou deux fois par jour.

La dose de la colchicine doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine [85-87]. Elle est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1,73 m2).

Une attention particulière doit être accordée aux médicaments interférant avec le métabolisme de la colchicine (tableau VI).

Des rapports de cas ont montré également que la co-prescription des statines peut augmenter la toxicité musculaire des deux médicaments, mais les données rétrospectives récentes n'ont pas révélé un risque accru de myopathie chez les patients prenant la colchicine avec des statines par rapport à la colchicine seule [18,85].

**AINS** : Dans la crise de goutte, l'efficacité des AINS est comparable entre les différentes classes (classiques ou anti-COX-2) [80].

Tableau V : Principaux traitements de la crise de la goutte

Classe thérapeutique	Posologie	CI et Ellaires
AINS	Tous les AINS soient considérés comme un traitement efficace lorsqu'ils sont administrés à une dose anti-inflammatoire	Mise en garde chez les patients présentant une maladie cardiaque, une insuffisance rénale/ hépatique, des antécédents de saignement gastro-intestinal Contre-indiqué en cas d'hypersensibilité, d'asthme ou d'urticaire induit par un AINS/aspirine, au troisième trimestre de la grossesse, et en cas de pontage aortique.
Colchicine	1 mg PO dès les premiers signes d'une crise, puis 0,5 1 heure plus tard, dose maximale de 1,5 mg sur 1 heure Dosage prophylactique: 0,5 mg PO 1 à 2 fois par jour, dose maximale de 1 mg par jour	Contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique / rénale, en particulier si prise des inhibiteurs de la glycoprotéine P ou de CYP3A4 Ajustement de la dose
Corticoïdes	30 à 45 mg / jour pendant 5 jours Infiltration cortisonique si atteinte mono ou oligo-articulaires	Recommandé en cas d'insuffisance rénale Mise en garde chez certains patients, notamment ceux souffrant de diabète, de troubles gastro-intestinaux, d'ostéoporose, de glaucome, de troubles psychiatriques ou d'insuffisance cardiaque Contre-indiqué en cas d'hypersensibilité ou d'infection fongique systémique
Anakinra	Commercialisé au Maroc, ATU pour la goutte	Contre-indiqué en cas d'infection
Canakimumab	N'est pas commercialisé au Maroc	-

Tableau VI : Interactions médicamenteuses de la colchicine

Médicaments en interaction	Conséquence de l'interaction	Conduite à tenir
<b>Associations contre-indiquées</b>		
Macrolides (télichromycine, azithromycine, clarithromycine, dirithromycine, érythromycine, josamycine, midécamycine, roxithromycine) Macrolides apparentés (Pristinamycine)	Ces antibiotiques, en diminuant le métabolisme de la colchicine, augmentent sa concentration plasmatique aboutissant à un surdosage, avec des effets toxiques qui peuvent conduire au décès.	Devant l'apparition de signes de surdosage (nausées, vomissements, diarrhée profuse), il faut arrêter la colchicine ou réduire sa posologie, contrôler la NFS-plaquettes, l'ionogramme et la fonction rénale.
<b>Associations déconseillées</b>		
Ciclosporine	Risque d'addition des effets indésirables neuromusculaires et augmentation de la toxicité de la colchicine avec risque de surdosage par inhibition de son élimination par la ciclosporine, notamment en cas d'insuffisance rénale préexistante.	La dose de colchicine devrait être réduite de 50% lorsqu'elle est administrée avec la Cyclosporine.
Inhibiteurs de protéases boostés par le ritonavir	Augmentation des effets indésirables de la colchicine, aux conséquences potentiellement fatales.	-
Inhibiteurs puissants du CYP 3A4	Risque de majoration des effets indésirables de la colchicine, par augmentation de ses concentrations plasmatiques par l'inhibiteur.	-
Télaprévir	Risque de majoration des effets indésirables de la colchicine, par diminution de son métabolisme, en particulier chez l'insuffisant rénal et hépatique.	-
Vérapamil	Risque de majoration des effets indésirables de la colchicine, par augmentation de ses concentrations plasmatiques par le vérapamil.	-
<b>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</b>		
Antivitamines K Inhibiteurs de l'HMGCoA réductase (atorvastatine, fluvastatine, pitavastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine)	Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Risque de majoration des effets indésirables musculaires de ces substances, et notamment de rhabdomyolyse.	Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la colchicine et 8 jours après son arrêt. Surveillance clinique et biologique, notamment au début de l'association

**Corticoïdes :** Les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et la colchicine demeurent les médicaments systémiques les plus couramment recommandés pour traiter les crises aiguës [13,18]. En cas de comorbidités associées limitant l'utilisation des AINS, les glucocorticoïdes oraux représentent une alternative. La ponction et l'infiltration cortisonique sont recommandées dans les formes mono ou oligo-articulaires [13,18].

Le praticien (médecin généraliste ou rhumatologue) prescrit les médicaments de la crise de goutte de 1<sup>ère</sup> intention (AINS, colchicine à faible dose ou corticostéroïdes) en fonction du terrain et des comorbidités.

Un consensus émanant de l'initiative 3E, indique que la colchicine, les AINS et les glucocorticoïdes sont tous efficaces dans le traitement des crises aiguës de goutte et que leur hiérarchisation n'est pas possible [14]. Les décisions devraient être fondées sur le profil des patients, les comorbidités, le profil de sécurité de chaque médicament et l'expérience du médecin. Les corticoïdes ont des interactions médicamenteuses moindres, mais doivent être utilisés avec prudence chez les patients souffrant de diabète sucré ou d'hypertension artérielle non contrôlée. Les AINS doivent être évités chez les patients avec comorbidités cardiovasculaires ou insuffisance rénale et sont relativement contre-indiqués en association avec les antihypertenseurs et anti-thrombotiques [80, 87].

**Association médicamenteuse :** En cas de réponse insuffisante ou de formes sévères, l'association thérapeutique de 2 médicaments de crise de goutte (Colchicine, AINS, corticoïdes) est possible, mais elles ne sont pas dépourvues de risques, en particulier chez les patients avec comorbidités [81- 84, 87].

**Inhibiteurs de l'IL-1:** Des études récentes ont montré que l'interleukine-1 est un médiateur important de l'inflammation dans la goutte aiguë [88- 92]. L'EULAR et l'ACR recommandent le recours aux inhibiteurs de l'IL-1 lorsque les traitements classiques de la crise

ne peuvent pas être utilisés (contre-indiqués, non tolérés) [13, 18].

L'Anakinra est administré par voie sous-cutanée quotidiennement (100mg/j) pendant 3 jours pour la goutte aiguë [88, 89].

Le Canakinumab, anticorps monoclonal anti IL1 (non commercialisé au Maroc) serait également efficace pour les crises sévères de goutte. Son administration se fait en sous cutané avec une injection tous les 3 mois (150mg) [90, 91]. Son coût élevé limite son utilisation.

Le traitement pharmacologique de la crise de goutte est résumé sur le tableau VI et la figure 3.

**Mesures non pharmacologiques :** Les options non pharmacologiques pour la prise en charge de l'arthrite goutteuse aiguë sont limitées et ne visent qu'à compléter le traitement pharmacologique [92, 93]. Elles comprennent le repos articulaire, le glaçage articulaire et l'alcalinisation des urines.

**Repos articulaire :** Une revue systématique Cochrane a montré que le repos articulaire contribuait au traitement d'une crise de goutte aiguë. L'articulation siège de l'inflammation aiguë doit être reposée et soulevée [92].

**Glaçage :** Un essai randomisé contrôlé sur 19 patients avec un diagnostic certain de goutte a été réalisé pour évaluer l'action antalgique du glaçage pendant la crise de la goutte. Les patients ont reçu 30 mg de prednisolone par jour et 0,6 mg de colchicine deux fois par jour. Ils étaient ensuite randomisés à l'application topique ou non de glace pendant 30 min quatre fois / jour. Cet essai a démontré que l'application de glace réduisait significativement la douleur aiguë au 7<sup>ème</sup> jour [93]. Au moment des crises de goutte, on conseille généralement au patient la prise de boissons alcalinisées pour favoriser l'élimination d'urate par le rein. Cependant, il n'existe pas de preuves à l'appui pour cette mesure non pharmacologique.

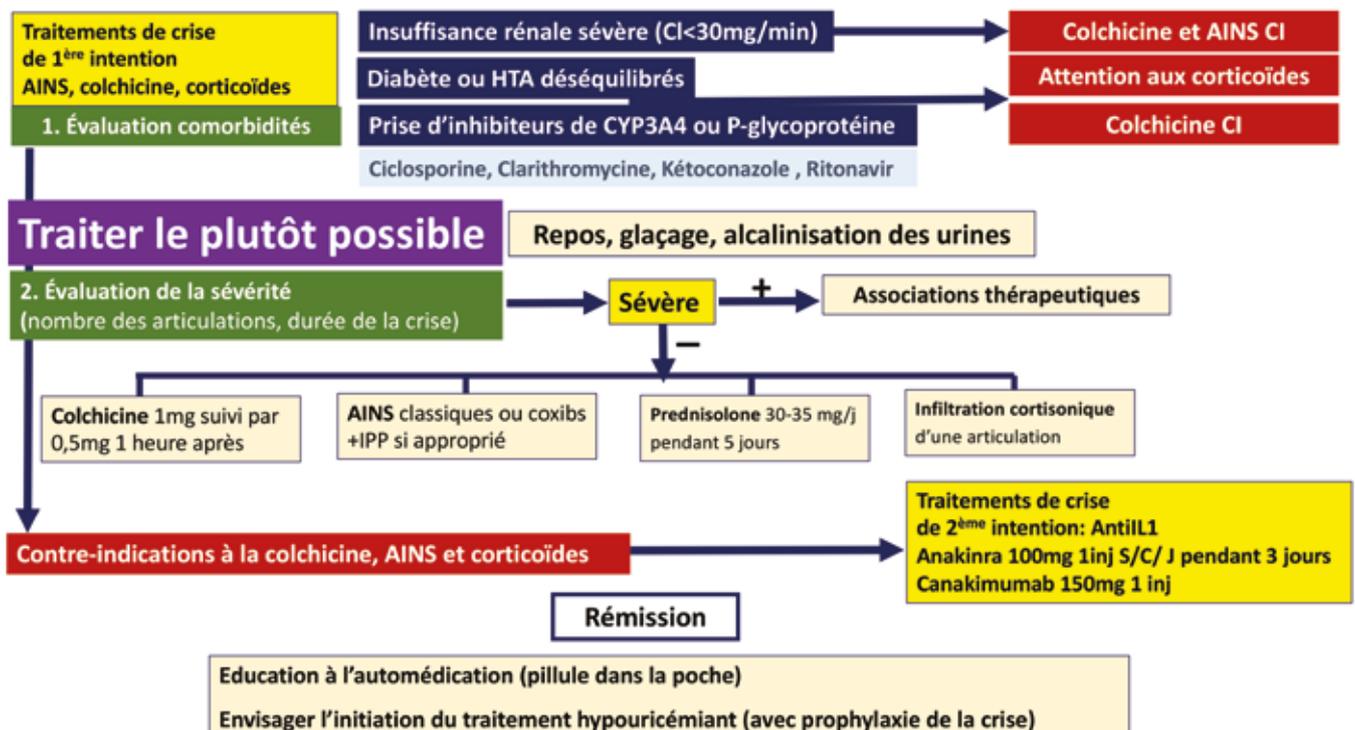


Figure 3 : Algorithme de prise en charge d'une crise de goutte.

**R5.** Une fois le diagnostic de goutte posé, le traitement hypouricémiant est prescrit au long cours au décours de la première crise. Il vise à prévenir la progression de la goutte et la survenue d'autres crises et à dissoudre les dépôts d'urates (tophus). L'Allopurinol est le traitement hypouricémiant de première intention. Le Fébuxostat constitue une bonne alternative en cas de contre-indication ou d'intolérance à l'Allopurinol. Les traitements par uricosuriques sont indiqués en cas d'inefficacité ou d'intolérance à l'Allopurinol et au Fébuxostat. Les associations de traitements hypouricémiants et la Péglicotase sont utilisées dans des situations particulières.

Une fois le diagnostic de goutte retenu, le traitement hypouricémiant est prescrit de manière continue et au long cours [1, 27, 83]. Il vise à prévenir la progression de la goutte et la survenue d'autres crises et dissoudre les dépôts d'urates [1, 27, 83].

L'ACR recommande l'initiation du traitement hypouricémiant après au moins 2 crises de goutte par an [13]. L'EULAR spécifie qu'il faut le démarrer au décours de la 1<sup>ère</sup> crise chez les patients jeunes avec un diagnostic définitif de goutte [18].

Le traitement hypouricémiant (tableau VIII) doit être démarré au moins 2 à 4 semaines après une crise de goutte. Un titrage lent du traitement hypouricémiant pourrait réduire le risque d'apparition des crises. Il est recommandé de le commencer par une faible dose et l'augmenter progressivement [24].

Les inhibiteurs de la xanthine oxydase (XO) : occupent une place primordiale dans le traitement de la goutte: Allopurinol (commercialisé pour la goutte en 1966) et Fébuxostat (approuvé par la FDA et l'EMA en 2008). L'Allopurinol est transformé en son métabolite actif oxypurinol qui bloque de manière réversible la XO alors que le Fébuxostat inhibe directement la XO (figure 4).

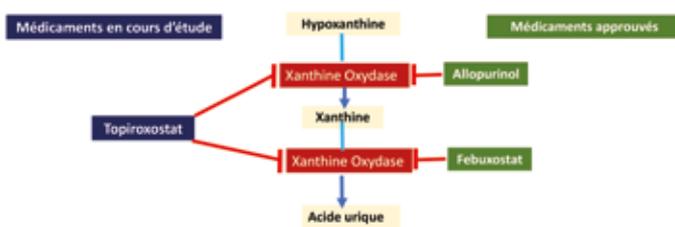


Figure 4 : Traitements hypouricémiants ciblant la synthèse et le métabolisme de l'acide urique. Adapté de Tristan Pascart & Pascal Richette (2017) Current and future therapies for gout, Expert Opinion on Pharmacotherapy, 18:12, 1201-1211.

#### Allopurinol (Zyloric®, Lysopuric®) :

L'Allopurinol constitue le traitement hypouricémiant de première intention étant donné son efficacité et son coût faible [1, 24, 27, 83].

Afin d'optimiser la sécurité et minimiser le risque de poussées aiguës sous Allopurinol, il faut le démarrer à faibles doses et les augmenter progressivement jusqu'à atteindre la cible thérapeutique de l'uricémie. Les doses maximales d'Allopurinol recommandées par l'ACR et l'EULAR sont de 800 et 900 mg/J [13,18]. Il faut ajuster les doses

de l'Allopurinol en fonction de la clairance de la créatinine (tableau VII) et prendre en considération ses interactions médicamenteuses (tableau IX) [87].

Tableau VII : Doses journalières recommandées de l'allopurinol en fonction de la clairance de la créatinine

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose journalière de l'Allopurinol (mg)
100	300
80	250
60	200
40	150
20	100
10	100 un jour sur deux
0	100 un jour sur les trois jours
Hémodialyse (2 à 3 fois par semaine)	300 juste après chaque séance de dialyse

L'utilisation actuelle d'Allopurinol protège contre la survenue d'événements cardiovasculaires aigus chez les patients atteints de goutte [94]. Les mécanismes sous-jacents à cet effet potentiel cardio-protecteur de l'Allopurinol ne sont pas encore connus.

La principale préoccupation de l'utilisation de l'Allopurinol est la tolérance et surtout le risque de survenue du syndrome d'hypersensibilité (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, et réaction médicamenteuse avec éosinophilie et syndrome des symptômes systémiques) qui peuvent être mortels [95]. Ce risque est notamment plus élevé dans certaines situations : les patients d'origine asiatique et africaine, l'insuffisance rénale, les fortes doses d'Allopurinol et la présence de l'allèle HLA-B58:01 [96, 97].

**Fébuxostat (Adénuric®) :** En cas de contre-indication ou d'intolérance à l'Allopurinol, le Fébuxostat est indiqué [98]. Aucune adaptation n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance supérieure à 30 ml/min) [98]. Par contre, il n'est pas recommandé en cas d'insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique, cardiopathie ischémique ou insuffisance cardiaque congestive [99]. L'EULAR recommande de démarrer avec un

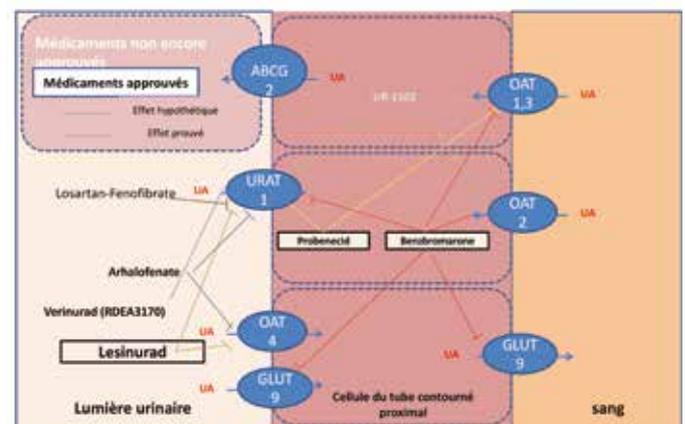


Figure 5 : Traitements uricosuriques (avec ou sans AMM ou en cours de développement). Adapté de Tristan Pascart & Pascal Richette (2017) Current and future therapies for gout, Expert Opinion on Pharmacotherapy, 18:12, 1201-1211.

Tableau VIII : Principaux traitements hypouricémiants..

Classe thérapeutique	Médicament	Posologie	AMM au Maroc
Inhibiteurs de la xanthine oxydase (IXO)	Allopurinol	100 mg / j initialement augmenté de 50 à 100 mg / j toutes les 2 à 5 semaines en fonction de + l'uricémie et des effets indésirables. Dose maximale 900 mg / j .	
	Febuxostat	80 mg/j PO, jusqu'à 120 mg/j PO max si le taux sérique d'acide urique <60 mg / L n'est pas atteint _ après 2 semaines. Contre-indiqué en cas d'utilisation d'azathioprine ou de mercaptopurine	
Uricosuriques	Probenecide	250 mg PO 2 fois/j pour 1–2 semaines, puis 500 mg PO 2 fois/j; Titration à raison de 500 mg / j chaque mois en fonction de l'uricémie et de la tolérance avec une dose maximale de 2 000 mg / jour;	–
	Benzbromarone	50–200/j mg PO ; Éviter si le DFG est <30 mL / min en raison du risque d'hépatotoxicité.	–
	Lesinurad	200 mg/j PO le matin avec de la nourriture et de l'eau au même moment de la journée qu'un _ inhibiteur de la xanthine oxydase. Administrier au même moment de la journée un inhibiteur de la xanthine oxydase: l'allopurinol (au moins 300 ou 200 mg / j si CrCl <60), ou le fébuxostat.. Aucune adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée, à éviter si CrCl <45.	_
Pegloticase	8 mg IV en perfusion pendant au moins 120 minutes toutes les 2 semaines. Requiert une prémédication avec des antihistaminiques et des corticostéroïdes pour réduire l'incidence des réactions liées à la perfusion.	–	
Rasburicase (?)	AMM dans le syndrome de lyse tumorale 1,5 ml/1ml	+	

Tableau IX : Interactions médicamenteuses de L'Allopurinol

Médicaments en interaction	Conséquence de l'interaction	COMMENTAIRES
<b>Associations contre-indiquées</b>		
Macrolides (télithromycine, azithromycine, clarithromycine, dirithromycine, érythromycine, josamycine, midécamycine, roxithromycine) Macrolides apparentés (Pristinamycine)	Insuffisance médullaire mais éventuellement grave	Réduire la dose d'azathioprine à 25% de la dose recommandée, control hebdomadaire de la NFS pendant les trois premiers mois de traitement, puis une fois par mois.
<b>Associations déconseillées</b>		
Vidarabine	Risque accru de troubles neurologiques (tremblements, confusion) par inhibition partielle du métabolisme de l'anti-viral. Des cas de suppression accrue de la moelle osseuse par le cyclophosphamide et d'autres agents cytotoxiques ont été signalés chez des patients atteints de pathologie néoplasique (autre qu'une leucémie) en présence d'allopurinol.	Lorsque les deux produits sont utilisés en concomitance, il faut se montrer plus vigilant pour détecter les effets toxiques accrus. L'allopurinol n'a pas semblé accroître la réaction toxique de ces agents cytotoxiques.
Cyclophosphamide, doxorubicine, bléomycine, procarbazine, méchloroéthamine	Augmentation de la concentration plasmatique de la cyclosporine au cours d'un traitement concomitant par l'allopurinol. (possibilité d'une toxicité accrue de la cyclosporine).	L'éventualité d'une augmentation de la toxicité de la cyclosporine doit être envisagée si les médicaments sont administrés conjointement.
Cyclosporine	Augmentation de la Cmax plasmatique et les valeurs de l'ASC de la didanosine étaient pratiquement doublées en cas de traitement concomitant par l'allopurinol (300 mg par jour). Par conséquent, il peut être nécessaire de réduire les doses de didanosine en cas d'utilisation concomitante d'allopurinol.	Une réduction de la dose de didanosine pourrait être requise lorsque la didanosine est utilisée en concomitance avec l'allopurinol.
Didanosine		
<b>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</b>		
Anticoagulants oraux	Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.	Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adapter la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'allopurinol et 8 jours après son arrêt.
Chlorpropamide	Risque d'hypoglycémie sévère chez l'insuffisant rénal. Renforcer l'auto-surveillance glycémique.	Adapter éventuellement la posologie du chlorpropamide pendant le traitement par l'allopurinol.
Théophyllines (et par extrapolation, aminophylline)	En cas de posologies élevées en allopurinol, augmentation de la concentration plasmatique de théophylline par inhibition de son métabolisme.	Surveillance clinique et contrôle de la théophyllinémie jusqu'à deux ou trois semaines après la mise en route du traitement par l'allopurinol ; s'il y a lieu, adaptation de la posologie pendant le traitement par l'allopurinol.
<b>Associations à prendre en compte</b>		
Ampicilline et amoxicilline	Il existe un risque accru de réactions cutanées chez les patients traités par l'ampicilline ou l'amoxicilline. La cause de cette association signalée n'a pas été établie.	Il est cependant recommandé d'utiliser chez les patients sous allopurinol, une alternative au traitement par l'ampicilline ou l'amoxicilline, lorsque cela est possible.
Phénytoïne	L'allopurinol pourrait inhiber l'oxydation hépatique de la phénytoïne mais la signification clinique n'a pas été démontrée.	
Diurétiques	Une interaction entre l'allopurinol et le furosémide responsable d'une augmentation des concentrations sériques d'urates et des concentrations plasmatiques d'oxipurinol, a été signalée.	
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)	Une augmentation du risque d'hypersensibilité a été signalée lors de la prise simultanée d'allopurinol et d'IEC en particulier dans l'insuffisance rénale.	

comprimé de 80 mg/j. Après quatre semaines, si l'uricémie reste supérieure à 60 mg/l, on augmente la dose à 120 mg/j [18].

Il faut prévenir l'apparition des crises en associant un traitement prophylactique pendant au moins 6 mois (la durée peut être plus prolongée dans les formes tophacées). En effet, le Fébuxostat entraîne une baisse importante et rapide de l'uricémie. L'action hypouricémiant de 80mg/J de Fébuxostat est supérieure que celle de 300 mg/j d'Allopurinol (48% vs 22%) [100]. Les effets indésirables du Fébuxostat sont minimes à des doses allant jusqu'à 120 mg et augmentent avec une dose quotidienne de plus de 120 mg. Une intolérance connue à l'Allopurinol multiplie par 3,6 le risque de réactions cutanées sous Fébuxostat [101].

#### Uricosuriques (figure 5)

Les uricosuriques ont indiqués en cas d'inefficacité ou d'intolérance des inhibiteurs de la XO (Allopurinol et Fébuxostat) [102, 103]. Tous les uricosuriques sont contre-indiqués ou doivent être utilisés avec beaucoup de prudence chez les patients souffrant d'urolithiase ou d'insuffisance rénale sévère [102- 104]. Ils ne peuvent être utilisés que chez les goutteux dont l'uraturie est normale (<600mg/24 heure).

Probénécid ((Bénévide®)1 - 2 g/j) et Sulfinpyrazone (Sulfinpyrazone®)200 - 800 mg/j) peuvent être utilisés chez les patients ayant une fonction rénale normale, ou légèrement altérée. Benzbromarone ((Désuric®) 50 - 200 mg/j) est plus puissant et peut être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFG > 30 ml/ min/1,73 m2).

Lesinurad (Zurampic®) : est un uricosurique inhibiteur sélectif de la réabsorption rénale d'urate, qui bloque spécifiquement les transporteurs URAT1 et OAT4 au niveau de la membrane apicale du tubule rénal proximal [105]. Il est recommandé par l'ACR et l'EULAR dans la goutte. Une seule dose de 200 mg de Lesinurad est capable de baisser après six heures le taux d'uricémie de 33% [105].

Un agent uricosurique peut être utilisé en association avec un inhibiteur de la XO chez les patients qui n'atteignent pas la cible thérapeutique à doses optimales en monothérapie.

D'autres molécules à action uricosurique sont en cours de développement dans le traitement de la goutte [106- 108] (tableau X).

Tableau X : Médicaments à action uricosurique en cours de développement.

Fénofibrate	Hypolipémiant, action uricosurique faible
Losartan	Antihypertenseur, action uricosurique faible
Verinurad (RDEA3170)	Inhibiteur sélectif de la réabsorption de l'urate
Arhalofenate	Inhibiteur sélectif des URAT1 et OAT4 Récepteur modulateur activé par les proliférateurs des peroxysomes
Tofisopam (Grandaxin®)	Agoniste du récepteur GABA Dérivé benzodiazépinique et uricosurique

#### Péglicase (Krystexxa®)

La Péglicase est une uricase recombinante pégylée qui dégrade l'acide urique. Des études ont confirmé sa capacité à réduire rapidement l'uricémie et à favoriser la résolution souvent importante des tophus [109].

Approuvée par la FDA en 2010, la Péglicase est indiquée dans le traitement de goutte chronique ou tophacée réfractaire au traitement hypouricémiant conventionnel. La Péglicase doit être administrée par voie intraveineuse (8 mg dans 250 ml de solution saline pendant 2 heures) toutes les 2 semaines, par un médecin expérimenté et doté de moyens nécessaires pour faire face aux réactions à la perfusion. Les patients doivent être prétraités par des antihistaminiques et des stéroïdes pour réduire le risque de réactions à la perfusion, en association avec la colchicine à faible dose ou un AINS pour la prophylaxie des crises [109].

La Péglicase ne doit pas être associée à d'autres médicaments hypouricémiants, car cela pourrait masquer l'augmentation des taux d'uricémie (signal d'alarme de réactions à la perfusion et d'anaphylaxie).

La Péglicase est contre-indiquée chez les patients présentant un déficit en glucose 6 phosphate déshydrogénase en raison du risque d'hémolyse. Une prudence particulière s'impose chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive.

Rasburicase (Fasturtec®) disponible au Maroc, est une forme recombinante d'uricase. Administrée par voie IV en milieu hospitalier à la dose de 0,2 mg/kg/perfusion mensuelle. Son AMM est réservée à la prévention de l'hyperuricémie aiguë des lyses tumorales sous chimiothérapie [110].

**R6. L'approche Treat To Target (T2T) est importante dans la prise en charge de la goutte. Elle consiste en l'intensification progressive des traitements hypouricémiants jusqu'à l'obtention de la cible thérapeutique qui est une uricémie < 60mg/l en cas de goutte et <50 mg/l pour les gouttes tophacées. La T2T nécessite ainsi un contrôle rapproché de l'uricémie. Un traitement de prévention des crises de goutte doit être associé en tenant compte des comorbidités du patient.**

L'approche "Treat To Target" T2T a été proposée pour les maladies rhumatismales telles que la PR, la spondyloarthrite, le lupus et, récemment, pour la goutte. Étant donné que la physiopathologie de la goutte est étroitement liée aux taux sériques d'urate, la T2T est une stratégie thérapeutique qui convient tout particulièrement à cette maladie [19, 111-113]. Dans la goutte, il s'agit d'un objectif chiffré concernant le marqueur biologique de la goutte représenté par le taux d'acide urique sanguin [111-113].

Les recommandations T2T publiées en 2016 étaient élaborées sur la seule base de l'opinion d'experts [13]. Même s'il n'existe pas de preuves directes de l'intérêt de l'approche T2T dans la goutte, il existe de nombreuses preuves indirectes montrant que l'absence de prise en charge adéquate de la goutte, avec une cible au long cours, a des conséquences graves telles que l'arthropathie et la néphropathie chroniques, associées à une mauvaise qualité de vie et une élévation de la morbi-mortalité avec pour conséquences des retombées médico-économiques lourdes pour la société [111-113].

Les différentes options de l'arsenal thérapeutique dans la goutte sont bien codifiées ainsi que leur hiérarchisation. Ceci permet de proposer des niveaux d'intensification progressive du traitement tant que la cible n'est pas atteinte [111-113].

En appliquant le concept T2T dans la goutte, on a également comme perspective un contrôle étroit (Tight control) : ce suivi rapproché est

nécessaire pour pouvoir adapter le traitement afin d'atteindre la cible [111]. Le rythme de surveillance des patients sous traitements hypouricémiant dans cette approche T2T n'est pas encore bien défini [19]. La prophylaxie des crises aiguës induites par le traitement hypouricémiant est une mesure thérapeutique très importante dans la gestion de la goutte. En effet, La dispersion des cristaux d'UMS, au cours de la phase initiale de dissolution du dépôt d'UMS sous traitements hypouricémiants, expose le patient à une augmentation du taux sérique de l'AU avec risque d'apparition de crises itératives. Cette situation pourrait contribuer à une mauvaise observance du traitement. La colchicine et AINS à faibles doses sont les traitements de première intention recommandés. Ils peuvent être donnés pendant 6 mois voire même plus longtemps dans les formes tophacées. Si ces médicaments sont contre-indiqués, non tolérés ou inefficaces, des corticostéroïdes à faible dose (Prédnisone ou Prédnisolone) peuvent être utilisés [114, 115].

Bien qu'aucun inhibiteur de l'IL-1 ne soit approuvé en tant que traitement prophylactique, cette classe de médicaments pourrait devenir une option intéressante pour les patients souffrant de goutte ayant une intolérance ou une contre-indication à la colchicine, aux AINS ou aux corticostéroïdes [114-116].

Le traitement hypouricémiant ne doit pas être interrompu en cas de crise de goutte.

Au-delà de la seule surveillance du taux d'acide urique, l'intérêt d'un score composite (équivalent du DAS28 dans la PR) a été souligné par les groupes d'experts de T2T [19]. On dispose actuellement d'un score d'activité de la goutte incluant crise de goutte, tophus, douleur, évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient et l'uricémie [116]. Des tests supplémentaires sont nécessaires pour confirmer son utilité en pratique clinique.

Le groupe de travail recommande l'application de T2T en pratique tout en prévenant le risque d'apparition de crises de goutte, en prescrivant en 1ère ligne une faible dose de colchicine ou d'AINS et en 2ème intention une faible dose de corticoïdes. En l'absence de consensus sur le rythme de surveillance de l'uricémie recommandé par les directives internationales, notre groupe de travail propose de contrôler l'uricémie de manière rapprochée au rythme d'une fois toutes les 4 à 6 semaines. Ce schéma permettra d'optimiser l'observance thérapeutique du patient en le sensibilisant progressivement sur la maladie.

**R7. Il faut faire un dépistage systématique des facteurs de risque cardio-vasculaires (obésité, tabagisme, diabète et dyslipidémie) chez tout patient suivi pour goutte (âge > 40 ans). Ainsi, il faut réaliser un bilan clinico-biologique comprenant au minimum : statut tabagique, mesure de la pression artérielle, mesures du poids, de l'IMC (Indice de Masse Corporelle) et du tour de taille, profil lipidique à jeun, HbA1c. Une étroite collaboration entre rhumatologue, médecin généraliste et cardiologue est nécessaire pour adapter les traitements des comorbidités cardiovasculaires associées. Il faut donc :**

- Eviter si cela est possible, les diurétiques, les bêtabloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ainsi que les Sartans autres que le Losartan.

- Sensibiliser le médecin traitant et le patient à l'effet hyperuricémiant potentiel de l'aspirine à faible dose.

- Privilégier les inhibiteurs calciques et le Losartan en cas d'HTA.

- Privilégier les Fénofibrates et les statines en cas de dyslipidémie.

La prévalence des facteurs de risque cardio-vasculaires est plus élevée dans la goutte que dans la population générale [117-119]. La goutte est associée avec tous les composants du syndrome métabolique [117-119].

Le groupe de travail rejoint l'avis des recommandations EULAR 2016 et 2018 qui soulignent l'importance du dépistage des facteurs de risque cardio-vasculaires et de la gestion des comorbidités cardiovasculaires fréquemment associées à la goutte [118-124].

Nous recommandons de réaliser systématiquement, chez tout patient goutteux, un bilan clinico-biologique minimum pour dépister les facteurs de risque cardiovasculaires : statut tabagique, prise de la tension artérielle, mesures du poids et tour de taille, bilan lipidique à jeun (cholestérol total, HDL cholestérol, LDL cholestérol et triglycérides) et l'HbA1c.

En cas des comorbidités cardio-vasculaires associées, une étroite collaboration avec le cardiologue doit être établie afin d'assurer une prise en charge optimale du patient et d'ajuster son traitement (Tableau XI).

La prudence doit être de mise chez les patients suivis pour goutte lors de la prescription de certains médicaments qui agissent sur l'excrétion rénale de l'acide urique et qui modifient ainsi son taux sanguin. En effet, nombre d'antihypertenseurs, notamment les diurétiques entraînent une élévation des taux d'acide urique sérique. Lorsque la goutte survient chez un patient recevant un diurétique de l'anse ou un diurétique thiazidique pour le traitement de l'hypertension artérielle (HTA), il faut envisager la possibilité de remplacer le diurétique par du Losartan ou un inhibiteur du canal calcique, à condition que la pression artérielle reste bien contrôlée [117-119]. Les inhibiteurs du canal calcique et le Losartan sont légèrement uricosuriques, à la différence des  $\beta$ -bloquants et des autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Ils sont associés à un risque moindre de crise de

**Tableau XI :** Principaux ajustements des médicaments de comorbidités associées à la goutte ou à l'HA

Médicaments à éviter	Médicaments à privilégier
Bêta-bloquants	En cas de dyslipidémie
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	Fénofibrate
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II autres que le losartan	Atorvastatine
Diurétiques de l'anse	En cas d'hypertension artérielle
Aspirine à faible dose	Losartan
	Inhibiteurs des canaux calciques
	En cas de diabète
	Biguanides, glitazones, insuline
	Diurétiques : spironolactone
	Médicaments antiagrégants
	Clopidogrel au lieu de l'aspirine

goutte [117-119]. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ainsi que les Sartans autres que le Losartan favorisent l'hyperuricémie [117-119].

Les hypolipémiants Fénofibrates et statines sont également modérément uricosuriques et doivent être préconisés pour traiter la dyslipidémie chez les patients goutteux.

L'aspirine a des propriétés dose-dépendantes. En effet, à dose élevée (> 3 grammes par jour) elle a des propriétés uricosuriques, tandis qu'à faibles doses, incluant la dose quotidienne de 80 mg, elle diminue la clairance de l'acide urique et augmente sa concentration plasmatique en réduisant son excrétion [117-119]. Nous ne pouvons toutefois pas contre-indiquer la prise d'aspirine à faible dose chez les patients goutteux ; prescrire pour la prévention de la pathologie coronarienne. Par contre, nous devons sensibiliser les médecins et les patients à l'effet hyperuricémiant potentiel de l'aspirine et à l'intérêt de contrôler étroitement le niveau d'acide urique sérique chez cette catégorie de patients afin d'ajuster le traitement hypouricémiant.

**R8. Il faut surveiller la fonction rénale dans la goutte, adapter le choix des médicaments de la goutte et ajuster leurs doses en fonction de la clairance de la créatinine. En cas de lithiase urique, l'alcalinisation des urines favorise l'élimination des calculs. La gestion du patient avec une atteinte rénale doit se faire en étroite collaboration avec le néphrologue.**

Il existe des liens étroits entre la goutte et le rein [25,34, 36, 37].

D'une part, la goutte via l'hyperuricémie chronique peut provoquer des lésions rénales, néphropathie interstitielle et lithiase urique. En effet, Une méta-analyse récente montre que la goutte est un facteur de risque indépendant de l'insuffisance rénale chronique (risque relatif [RR] = 2,41) et de la néphrolithiase (RR = 1,77) [39]. Aussi, le risque de mortalité par insuffisance rénale est multiplié par 4 chez les patients atteints de goutte [39].

D'autre part, l'insuffisance rénale chronique augmente le risque de goutte par le biais de l'altération des mécanismes de sécrétion tubulaire d'urate. La prévalence de la goutte est élevée chez les patients atteints de néphropathie chronique. Chez les patients atteints d'IRC stades 3 à 5, cette hyperuricémie chronique serait aussi un facteur de risque de mortalité toutes causes confondues et de mortalité cardiovasculaire [39]. Ces données justifient la surveillance étroite de la fonction rénale chez les patients suivis pour goutte. Les experts de l'initiative 3E ont souligné la nécessité de dépister les néphropathies en cas de goutte et de surveiller la fonction rénale [14]. Ceci permettra d'adapter les traitements de la crise et les traitements hypouricémiants en fonction de la clairance rénale (tableaux VII, XII).

Les calculs rénaux d'acide urique (AU) peuvent être traités médicalement [122]. L'alcalinisation des urines favorise la transformation de l'AU (très peu soluble sous forme ionisée) en urates très solubles. Le pH urinaire doit être compris entre 6,5 et 7 [122].

Il est conseillé de boire une eau minérale très riche en bicarbonates de sodium (type Oulmès®). Cependant, cette eau bicarbonatée

Tableau X : Médicaments de la goutte en cas d'insuffisance rénale chronique (ClCr <90 mL/min)

Situations	Médicaments		Commentaires
Médicaments au cours de la crise	AINS		Risques de lésion rénale aiguë, hypertension et / ou rétention hydrosodée.
	Colchicine		Envisager une réduction de la dose si ClCr 30-89 mL / min (par exemple, 0,5 mg par jour ou un jour sur deux pour la prophylaxie) Eviter la co-prescription de statines ou de médicaments en interaction avec colchicine par inhibition du cytochrome P450 ou de la glycoprotéine.
	Corticoides		Absence de précautions particulières à prendre en cas d'IRC
Médicaments hypouricémiants	Anti-IL1		
	Allopurinol		- Initier à 50 mg / jour chez les personnes atteintes de ClCr (moins de 30 ml / min) - Augmenter la dose de 50 mg / jour tous les 2 jusqu'à 5 semaines jusqu'à ce que l'objectif soit atteint Possibilité d'augmentation des doses au-delà de 300 mg / jour avec surveillance accrue de la ClCr (par exemple, tous les mois jusqu'à ClCr stable, puis tous les 3 mois) - Une faible dose initiale peut réduire le risque de crises précoces de goutte et de l'hypersensibilité
	Fébuxostat		Aucun ajustement de la posologie en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (ClCr 30-90 mL / min) Aucune donnée pour ClCr inférieure à 30 mL / min; utilisation non conseillée

ClCr : clairance de la créatinine

doit être consommée avec précautions chez le patient goutteux hypertendu et insuffisant cardiaque [22]. Le tableau XIII montre des exemples d'eaux minérales commercialisées au Maroc en comparant leur teneur en sodium et en bicarbonates.

**Tableau XIII :** Exemples d'eaux minérales commercialisées au Maroc avec leur teneur en sodium et en bicarbonates.

	Sodium	Bicarbonates
Bahia®	46	42,70
Ain Saiss®	8	372
Ain Atlas®	48	216,55
Sidi Ali ®	26	104
Sidi Hrazem®	120	335
Cristalline®	56,9	387 (hydrogénocarbonates)
Mondariz®	47,6	159
Evian®	6,5	360
Oulmès®	313,5	854
Chaouen®	14,5	309,8
Ain Ifrane®	3	402
Ain soltane®	4	402
Ciel®	28	69,6

NB : Une eau est dite bicarbonatée si sa teneur en bicarbonate est supérieure à 800 mg/L [9].

Il existe également certains médicaments qui alcalinisent les urines : citrate de potassium, citrate de sodium et bicarbonate de sodium.

Le citrate de potassium crée un environnement urinaire moins propice à la cristallisation de l'AU, en augmentant le pH urinaire et en réduisant la quantité d'AU non dissociée. Le citrate de sodium ou le bicarbonate de sodium sont moins efficaces car la charge de sodium aggrave l'hypercalciurie et augmente la saturation en urate de sodium [123- 125].

Des essais cliniques menés avec du citrate de potassium chez des patients atteints de néphrolithiase urique ont démontré une augmentation significative du pH urinaire et de la clairance de l'acide urique et ont conclu à l'efficacité du citrate de potassium dans l'élimination des calculs d'acide urique [123-125]. La société Britannique de Rhumatologie (British Society of Rheumatology) préconise l'administration de citrate de potassium à une dose de 60 mEq/j [20].

Ces médicaments alcalinisant les urines ne sont pas disponibles au Maroc. On peut citer 2 exemples commercialisés en France :

- Foncitril® 4000 (médicament disponible sans ordonnance), constitué de citrates de sodium et de potassium, dont la posologie est de 1 à 4 sachets/jour, dix à vingt jours par mois, à dissoudre dans un grand verre d'eau et à prendre en fin de repas.
- Alcaphor® (Trométamol, associé à du citrate de sodium et de potassium). La dose recommandée est de 2 à 4 cuillères à soupe par jour, au cours des repas. Il peut être absorbé pur ou dilué dans un demi- verre d'eau, par petites gorgées au cours des repas.

**R9. Il ne faut pas prescrire de traitement hypouricémiant pour une hyperuricémie asymptomatique (HA) même en présence de comorbidités cardiovasculaires ou rénales. Une concertation multidisciplinaire doit être réalisée pour ajuster les traitements des comorbidités et ce, dans la mesure du possible. Les mesures hygiéno-diététiques doivent être bien expliquées aux patients avec une HA.**

L'hyperuricémie asymptomatique (HA) est définie par la présence d'une hyperuricémie (supérieure à 60 mg/L (360 micromol/L, recommandation 1) sans signes cliniques de goutte (crise de goutte, tophus, arthropathie chronique ou urolithiase urique). L'HA inclut les patients avec maladies rénales ou cardiovasculaires préexistantes [27]. ).

Les associations observées entre l'HA, les maladies cardiovasculaires et rénales ont été rapportées par des études observationnelles. L'HA serait associée au développement et à la progression de l'insuffisance rénale chronique (IRC) [39] et à une augmentation du risque cardiovasculaire [126]. Les études de randomisation mendélienne, quant à elles, n'ont pas retenu de liens de causalité entre l'HA et les comorbidités cardiovasculaires, métaboliques et rénales [26]. Les divergences entre les résultats des études observationnelles et des essais cliniques nécessitent des études complémentaires méthodologiquement correctes.

Certaines études récentes mettent le point sur les bénéfices éventuels de l'AU pour l'organisme [26]. In vitro, l'AU aurait un effet antioxydant et donc protecteur [26]. Il aurait également une action bénéfique protectrice contre la maladie d'Alzheimer [26].

À l'heure actuelle, le niveau de preuve est insuffisant pour indiquer qu'une diminution du taux d'urate chez les patients asymptomatiques peut prévenir la goutte, une maladie cardio-métabolique ou une insuffisance rénale [26].

En effet, le rapport bénéfice/risque de la prescription des traitements hypouricémiants n'est pas clair pour toutes les situations en dehors de la goutte [26, 128, 129].

Premièrement, des études longitudinales montrent que la majorité des patients avec une HA (90%) ne font pas de crises de goutte [26].

Deuxièmement, le lien de cause à effet de l'urate dans les «maladies en dehors de la goutte» est encore mal connu et plusieurs questions restent suspendues quant à l'intérêt et les modalités de prescription de traitements hypouricémiants dans les situations de comorbidités associées à une HA [26, 128, 129].

Troisièmement, les traitements hypouricémiants risquent d'avoir des effets indésirables graves. De nouvelles preuves suggèrent que l'HA pourrait constituer un facteur de risque indépendant du syndrome d'hypersensibilité potentiellement fatal de l'Allopurinol [26].

Au Maroc, le Centre anti-poison et de Pharmacovigilance du Maroc (CAPP) a reçu 31 cas déclarés de syndrome de DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) survenus sous Allopurinol. Celui-ci a été prescrit pour une HA dans 80% des cas (voir article du CCPPM dans ce dossier spécial). Le CAPP a déjà émis une recommandation nationale afin de respecter les indications

de l'Allopurinol et de ne pas instaurer de traitement en cas d'HA.

A part les sociétés savantes japonaise, coréenne et portugaise qui recommandent la prescription de traitements hypouricémiant en cas d'HA avec des seuils différents d'uricémie [12, 15], la majorité des sociétés savantes insistent sur l'absence de preuves actuelles justifiant la prescription de ces traitements en cas d'HA et recommande de ne pas prescrire de traitement hypouricémiant pour une HA, même en présence de comorbidités cardiovasculaires ou rénales. C'est le cas des sociétés européenne EULAR (European League Against Rheumatism EULAR), britannique BSR (British Society of Rheumatology) et américaine ACR (American College of Rheumatology) [13, 18, 20].

En cas d'HA chez des patients avec comorbidités cardiovasculaires ou rénales, une concertation multidisciplinaire doit être réalisée pour ajuster les traitements des comorbidités et ce, dans les limites du possible. Ainsi, les médicaments à action hyperuricémiante doivent être interrompus quand cela est permis. De même, il faut privilégier des médicaments augmentant l'excrétion de l'urate [26]. Le tableau donne les principales adaptations médicamenteuses à effectuer en concertation multidisciplinaire.

Les changements de mode de vie, la perte de poids en cas de surpoids ou obésité, la pratique d'une activité physique régulière et modérée, l'hydratation du corps et l'adoption d'une alimentation adaptée sont des mesures hygiéno-diététiques utiles qui doivent être correctement expliquées au patient avec une HA de la même manière que dans la goutte [2]. Ces mesures seront détaillées dans la recommandation 10.

**R10. Le patient suivi pour une goutte doit être informé sur les mesures hygiéno-diététiques adéquates à suivre :**

- Éviction des facteurs de risques cardiovasculaires (tabagisme, stress).
- Pratique d'une activité physique régulière et d'intensité modérée.
- Réduction progressive du poids en cas de surpoids ou d'obésité associés.
- Boissons abondantes (2-3l d'eau/j).
- Alimentation adaptée: supprimer la consommation de bière avec ou sans alcool et de sodas sucrés contenant du fructose, limiter la consommation de protéines animales (alterner viande maigre et poissons à consommer avec modération) et autoriser les légumineuses (riches en purines mais n'augmentant pas l'uricémie), favoriser les laitages allégés et produits laitiers et encourager la prise de café et de vitamine C (après vérification de l'absence de lithiase urinaire).

Le tabagisme est un facteur de risque cardiovasculaire connu [130]. L'EULAR recommande le sevrage du tabac chez les patients ayant une goutte [18].

**Activité sportive :** Il est important de brûler plus de calories par l'exercice physique pour réduire la concentration sérique en acide urique [131, 132]. Il a été démontré qu'un exercice physique intense et/ou prolongé augmente la concentration d'acide urique dans le sérum, tandis qu'un exercice modéré la diminue chez les individus obèses [133, 134]. Ainsi, il est recommandé dans la goutte de pratiquer régulièrement une activité physique d'intensité modérée [131-134].

**Poids :** La perte progressive de poids est une mesure essentielle que

le patient goutteux doit entreprendre en cas de surpoids ou obésité associés. La perte de poids, par la pratique régulière de l'exercice physique quotidien et la réduction des portions de nourritures, constitue la base des changements de mode de vie nécessaires chez les patients atteints de goutte [131, 132, 135, 136]. Ces mesures permettent de réduire l'uricémie, la résistance à l'insuline et participer à la prise en charge des comorbidités associées [131, 132, 135, 136].

Dessein et al ont noté les effets bénéfiques de la réduction de poids sur les crises de goutte, l'uricémie et le bilan lipidique [135]. Plus récemment, Tsunoda et al ont traité des patients hypertendus en surpoids avec un régime alimentaire pauvre en calories (3360 kJ / jour pendant 3 semaines) et ont constaté une diminution significative de l'uricémie ( $0,4 \pm 0,2$  mg / dl,  $P < 0,05$ ) ainsi qu'une amélioration de l'insulinorésistance [136].

Les régimes riches en protéines utilisés pour obtenir une perte de poids rapide sont déconseillés en cas de goutte. La céto-genèse qu'ils induisent favorise la réabsorption de l'acide urique par l'intermédiaire des transporteurs URAT1 [137].

**Hydratation du corps (2-3l/j) :** Les bains de sauna et la transpiration abondante lors d'un exercice physique augmentent les concentrations plasmatiques d'AU et diminuent son excrétion urinaire [138, 139]. La déshydratation est un facteur de risque pour une crise de goutte [140, 141]. Ainsi, une hydratation suffisante du corps est primordiale. Il est recommandé de boire 2-3 litres d'eau par jour. Les eaux plates (y compris l'eau du robinet) ou pétillantes (teneur en sodium < 20 mg par litre), doivent être privilégiées de même que les boissons non sucrées et sans alcool, ainsi que le café (avec ou sans caféine). En outre, l'alcalinisation de l'urine par la consommation d'eau minérale riche en bicarbonates (en tenant compte de leur teneur en sodium : voir tableau) et de produits laitiers est importante pour faciliter l'excrétion urinaire de l'AU [131].

**Régime alimentaire adapté :** Les directives antérieures recommandaient d'éviter rigoureusement les aliments riches en purines (tels que les viandes, les abats, les fruits de mer, les légumineuses, la levure, les champignons et les bouillons de viande). Cette approche comportait des défis, notamment des choix alimentaires limités et un risque métabolique accru à long terme avec un apport accru en glucides [26]. Cette interdiction était basée sur le concept selon lequel le produit final de la dégradation biochimique des purines est l'urate [26]. Récemment, plusieurs études [142- 148] ont confirmé l'impact de certains des prétendus facteurs de risque alimentaires, connus de longue date, d'hyperuricémie et de goutte : viande, fruits de mer, bière, alcool, adiposité et prise de poids. D'autres facteurs de risque présumés, telles que les protéines et les légumineuses riches en purines, ont été exclus. Elles ont mis également le point sur l'effet protecteur potentiel, récemment reconnu, des produits laitiers, du café et de la vitamine C. Plusieurs nouveaux facteurs ont été identifiés, notamment des facteurs majeurs inducteurs de l'hyperuricémie tels que le fructose et les boissons gazeuses sucrées.

Suites à ces récentes connaissances, les stratégies diététiques proposées pour la goutte et l'HA doivent abandonner l'éviction stricte des purines et opter pour des choix bénéfiques pour l'ensemble du syndrome métabolique. Ainsi, les cliniciens doivent mettre l'accent

sur les stratégies permettant d'augmenter la sensibilité à l'insuline, de diminuer les taux sanguins de triglycérides, d'améliorer la pression artérielle et de réduire ainsi le risque de maladie coronarienne.

Selon Chalès et al, les ajustements diététiques pour diminuer l'uricémie peuvent se résumer en cinq points [26] :

- Supprimer la consommation de bière avec ou sans alcool, des alcools forts et des sodas sucrés contenant du fructose.
- Limiter la consommation des protéines animales (alterner viande

maigre et poissons à consommer avec modération) et de quelques aliments riches en purines.

- Favoriser les laitages allégés et produits laitiers : 250 ml à 500 ml (couvrant 10 et 20 % des besoins quotidiens en protéines).
- Autoriser le café (y compris le décaféiné).
- Favoriser la prise vitamine C (entre 500 et 2000 mg/j, après vérification de lithiase oxalique).

Comorbidités	ETP (éducation thérapeutique du patient)	Mesures hygiéno-diététiques (ETP bis)
Si approprié : -Arrêter les diurétiques -utiliser les Losartan -Utiliser Fénofibrate ou statine	Information du patient sur: Maladie, mécanismes, complications, comorbidités associées, gestion de la crise de goutte (comprimé dans la poche), traitements hypouricémiants et mesures hygiéno-diététiques.	Éviction du stress, sevrage du tabac Activité physique régulière et d'intensité modérée Réduction progressive du poids (surpoids ou obésité). Boissons abondantes (2-3l d'eau/j). Alimentation adaptée: éviction de bière, fructose, purines animales; conseils de prise de produits laitiers, fruits entiers, légumes, vitamine C et café

**T2T (Treat To Target): cible thérapeutique <60mg/l en cas de goutte et <50mg/l en cas de goutte tophacée**

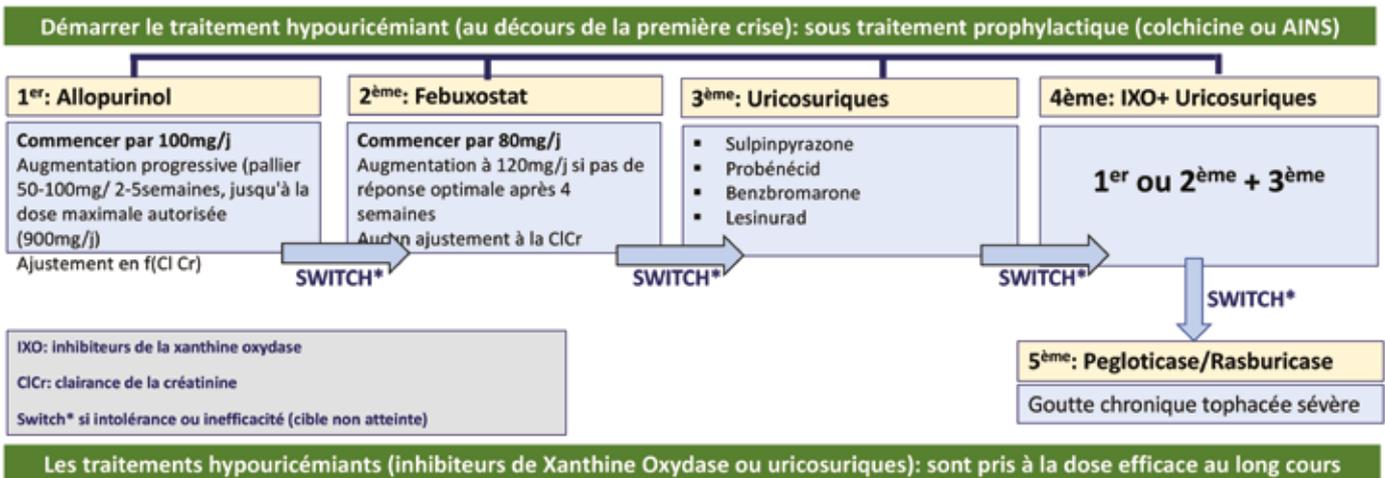


Figure 6 : Algorithme de la prise en charge de la goutte au long cours.

## DISCUSSION

Trois principes généraux et 10 recommandations sur le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de la goutte ont été développés par notre groupe de travail SMR, intégrant les données de la littérature et l'avis des experts, dans le but d'améliorer les soins des patients.

Du fait des associations bien établies de la goutte avec d'autres comorbidités tels le syndrome métabolique, les maladies cardiovasculaires et la néphropathie chronique, le groupe de travail est multidisciplinaire. Ainsi, la réalisation de ces recommandations a fédéré les principaux acteurs de la prise en charge de la goutte: un noyau dur formé par des rhumatologues représentant les 3 secteurs de la Rhumatologie au Maroc (publique, libéral et universitaire), 1 médecin généraliste, un pharmacien, un néphrologue, un cardiologue, une nutritionniste et un patient suivi pour une goutte. Les questions

cliniques formant la base des recommandations ont été formulées par les membres du groupe de travail. Nous avons adapté certaines recommandations au contexte marocain.

La majorité des recommandations établies par le groupe de travail sont inspirées et concordent avec celles des sociétés savantes internationales. La présence de cristaux d'UMS dans le liquide articulaire est certes le Gold Standard pour le diagnostic de la goutte. Cependant, cette condition n'est pas toujours réalisable en pratique dans notre contexte. Le développement et la validation des nouveaux critères de classification ACR/ EULAR 2015 ont permis de mettre à la disposition des rhumatologues un outil très utile en pratique courante. Nous trouvons que les recommandations actualisées du diagnostic de goutte EULAR 2018 proposent une démarche diagnostique en 3 étapes, facile à appliquer dans la pratique courante des rhumatologues. Si la réalisation de l'identification des cristaux d'UMS n'est pas possible, nous nous

basons sur des paramètres clinico-biologiques pour vérifier s'il s'agit d'un tableau typique de goutte associé à une hyperuricémie. Dans les formes douteuses, nous recommandons d'utiliser l'échographie ostéo-articulaire à la recherche de signes de dépôts d'UMS à savoir le double contour et le tophus. Donc, aussi bien les critères de classifications ACR/EULAR 2015 que les recommandations EULAR 2018 du diagnostic de la goutte permettent de faire un diagnostic précoce de la maladie. Il est à noter que la formation de l'échographie ostéo-articulaire a été bien développée dans la communauté des Rhumatologues marocains.

Ce diagnostic précoce permettra d'éviter les complications chroniques liées à l'absence de prise en charge adéquate de cette maladie «curable». Ceci nécessite de renforcer la collaboration entre le médecin généraliste et le rhumatologue pour gérer au mieux cette pathologie chronique. Le groupe de travail recommande également la collaboration étroite avec le cardiologue et le néphrologue en présence de comorbidités cardiovasculaires, rénales ou métaboliques. Ainsi que l'implication de l'infirmier(ère) dans les protocoles d'éducation thérapeutique des patients, et le nutritionniste pour les mesures diététiques. Le pharmacien d'officine, souvent le 1er interlocuteur, a un rôle de relais du médecin auprès du patient. Il sensibilise et apporte des réponses au patient, autant vis-à-vis de sa pathologie que de son traitement. Il participe à l'éducation thérapeutique du patient en lui rappelant les règles d'observance, et d'hygiène de vie à appliquer au quotidien.

Nous devons insister sur les risques d'automédication des traitements de la crise de goutte. Ce problème très fréquent dans notre contexte, peut être parfois très dangereux (notamment pour les corticoïdes, la colchicine et les AINS) pour les patients gouteux qui ont souvent des comorbidités cardiovasculaires et/ ou rénales associées. Le pharmacien d'officine devrait être impliqué davantage dans l'encadrement de l'automédication et le conseil à l'officine.

En 2018, l'EULAR insiste sur le continuum entre l'HA et la goutte. Au stade de manifestations cliniques, il existe déjà une accumulation importante des cristaux d'UMS qui nécessite la mise en route de traitements hypouricémiants.

Nous adoptons également la démarche Treat To Target (T2T) dans la goutte, quoiqu'elle soit encore discutée dans la littérature. La cible thérapeutique de l'uricémie < 60mg/l doit être atteinte en augmentant progressivement les doses de traitements hypouricémiants. Cette gestion T2T pourrait être accompagnée par l'apparition de crises itératives de goutte. Cette phase de traitement devrait être supervisée par les rhumatologues pour arriver à stabiliser le patient.

La prise en charge des patients avec une ou plusieurs comorbidités cardiovasculaires, rénales ou métaboliques est complexe et nécessite une étroite collaboration entre les différents acteurs pour mieux gérer les indications, contre-indications et interactions des traitements de la goutte et des comorbidités.

L'hyperuricémie asymptomatique (HA) est souvent confondue avec la goutte maladie et traitée à tort comme telle. Une information du grand public et également des professionnels de santé s'avère nécessaire pour empêcher cette confusion. Aussi, nous recommandons, à l'instar de la majorité des sociétés savantes, de ne pas instaurer de traitements hypouricémiants pour une HA. Cette recommandation a été déjà faite par le Centre antipoison et de pharmacovigilance du Maroc (CAPM) suite à la notification de plusieurs cas graves de syndrome de DRESS

survenus à cause de prescriptions non justifiées de l'allopurinol pour une HA.

Malgré les progrès notables réalisés ces dernières années dans le diagnostic et le traitement de la goutte, avec la disponibilité de multiples recommandations de sociétés savantes pour la prise en charge de cette maladie chronique, celle-ci reste sous-optimale. Ceci pourrait être expliqué essentiellement par l'existence de lacunes importantes dans les connaissances sur la goutte aussi bien chez les patients, la société que chez les professionnels de la santé. Il a été démontré que l'éducation thérapeutique des patients (ETP) souffrant de goutte améliorerait l'observance thérapeutique et l'autogestion de la maladie. Plusieurs groupes de travail suggèrent qu'une ETP optimale pour les patients souffrant de goutte nécessite une approche interactive centrée sur le patient. Avec le taux d'analphabétisme qui reste élevé dans notre population (44 % en 2016), l'ETP dans la goutte s'avère plus que nécessaire dans notre pays. Un patient souffrant de goutte doit être capable de comprendre sa maladie, être convaincu de la nécessité d'adhérer aux traitements hypouricémiants au long cours, distinguer entre les 2 catégories des traitements de la goutte, gérer correctement ses crises de goutte et adopter un mode de vie adéquat basé sur une alimentation équilibrée et une activité physique régulière et modérée. Les idées fausses véhiculées sur le régime alimentaire astreignant de la goutte doivent être corrigées et remplacées par des messages corrects et adaptés aux habitudes culinaires marocaines. La Société Marocaine de la Rhumatologie (SMR) développe actuellement un projet d'ETP en Rhumatologie qui jouera certainement un rôle important dans la prise en charge des maladies rhumatismales chroniques.

Le groupe de travail a sollicité l'ANAM (l'Agence Nationale d'Assurance des Médicaments) pour l'élaboration des bonnes pratiques cliniques pour la goutte. Aussi, en collaboration avec l'association AMRAR (Association Marocaine de Recherche et d'Aide aux Rhumatisants), le groupe de travail a sollicité l'expertise de l'unité de nutrition du ministère de la santé afin de mettre en place des recommandations de bonnes pratiques nutritionnelles dans la goutte et l'hyperuricémie asymptomatique (HA). Certains médicaments indispensables pour la gestion de la goutte ne sont pas disponibles au Maroc limitant nos choix thérapeutiques. Par exemple, le recours aux inhibiteurs de l'interleukine 1, médicaments de crise de 2ème intention, est justifié pour gérer les crises aiguës rebelles aux médicaments de 1ère intention, notamment dans les formes sévères avec comorbidités cardiovasculaires et/ou rénales. De même, le Fébuxostat est indispensable en cas d'intolérance ou de contre-indication à l'Allopurinol, notamment en cas de néphropathie chronique sévère. C'est dire tout l'intérêt de solliciter la DMP (Direction du Médicament et de Pharmacie) pour enregistrer ces médicaments et leur attribuer des AMM au Maroc pour le traitement de la goutte.

Les résultats obtenus des enquêtes réalisées par notre groupe de travail auprès des rhumatologues et médecins généralistes marocains, donnent un aperçu global de la situation et attire l'attention sur l'intérêt de renforcer la formation médicale continue et de développer davantage la collaboration entre les différents acteurs pour une meilleure gestion de la goutte dans notre contexte.

Nous espérons que les présentes recommandations répondent aux attentes des rhumatologues marocains, médecins généralistes et tous les professionnels de santé concernés par la goutte dans la pratique

médicale quotidienne. Un travail de diffusion de ces recommandations doit être entrepris au niveau national.

## REMERCIEMENTS

Le groupe de travail tient à remercier chaleureusement toutes les personnes qui ont participé à l'élaboration de ces recommandations :

Le comité de validation qui a lu et commenté ces recommandations: Professeurs FZ Abourazzak, L Achemlal, F Allali, R Bahiri, I Elbouchti, I Ghozlani, T Harzy, H Hassikou, L Ichchou, O Mkinsi, R Niamane. Tous nos amis médecins Rhumatologues et nos collègues médecins généralistes qui ont participé aux enquêtes lancées par notre groupe de travail pour évaluer la prise en charge de la goutte en pratique courante dans notre contexte marocain.

Nos chers patients suivis pour une maladie de goutte, qui ont enrichi les recommandations par leurs perceptions en tant que patients vivants avec leur maladie chronique.

A notre collègue docteur Fatima Ezzahra Chibl, qui a dédié son tableau « Annakrasse » au dossier spécial « Goutte » de la Revue Marocaine de Rhumatologie.

A madame Laila El Ammari, responsable du programme national de nutrition, direction de la population, Ministère de la santé.

Sans oublier une personne dévouée, efficace et très dynamique, notre amie Safia Mhamdi, secrétaire de la SMR et infographiste, qui a beaucoup travaillé sur les enquêtes menées sur la goutte et sur ce dossier spécial de la revue Marocaine de Rhumatologie.

## DÉCLARATION D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

## RÉFÉRENCES

- Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet* 2016;388:2039–52.
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):3136–41.
- Singh JA, Strand V. Gout is associated with more comorbidities, poorer health-related quality of life and higher healthcare utilisation in US veterans. *Ann Rheum Dis.* 2008 ; 67(9) :1310–6. doi :10.1136/ard.2007.081604.
- Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, Zhang W, Doherty M. Comorbidities in patients with gout prior to and following diagnosis: case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):210–7.
- Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(11):649–62.
- Jihad. Moulay Berkchi, Hanan. Rkain, Laila. Benbrahim, Souad. Aktaou, Noufissa. Lazrak, Souad. Faiz, Samir. Ahid, Redouane. Abouqal, Salwa. Labzizi, Naïma. Ouzeddoune, Latifa. Oukerraj, Brahim. Gragui, Sarra. Hajji, Fatima Zohra. Mchich-Alami, Najia. Hajjaj-Hassouni, Fadoua Allali. Enquête sur la prise en charge de la goutte par les médecins généralistes Marocains . *Revue marocaine de rhumatologie* 2019, 48:48-53.
- Obésité au Maroc. Programme national de la nutrition, direction de la population, ministère de la santé, Maroc.
- F. Allali. Evolution des pratiques alimentaires au maroc. *International Journal of Medicine and Surgery* 2017, Volume 4, Special Issue, ID 145.
- Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: diagnosis. Report of a task Force of the standing Committee for international clinical studies including therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65:1301–11.
- Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, et al; EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis.* 2006;65(10):1312–1324.
- Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1372–4.
- Yamanaka H, Japanese Society of gout and Nucleic Acid Metabolism. Japanese guideline for the management of hyperuricemia and gout: second edition. 2011 Dec;30(12):1018-29. doi: 10.1080/15257770.2011.596496.
- Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res.* 2012;2012(64):1447–1461.
- Sivera F, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis* 2014;73:328–335.
- Araújo F ET AL ; Portuguese recommendations for the diagnosis and management of Gout. *ACTA REUMATOL PORT.* 2014;39;158-171.
- Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N et al. 2015 Gout Classification Criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67, 2557–68.
- Scott W. GRAF et al. Australian and New Zealand recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion in the 3e Initiative. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2015; 18: 341–351.
- Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. Updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Annals of the rheumatic diseases* 2016;2017:29–42.
- Kiltz U, Smolen J, Bardin Tet al. Treat-to-target (T2T) recommendations for gout. *Ann Rheum Dis* 2016;76:632-8.
- Hui M, Carr A, Cameron S, Davenport G, DohertyM, Forrester H, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(7):e1–e20.
- Fernando Perez-Ruiz, Aitana Moreno-Lledo, Irati Urionagu ena and Alastair J. Dickson. Treat to target in gout. *Rheumatology* 2018;57: i20-i26.
- Nielsen SM, Zobbe K, Kristensen LE, Christensen R. Nutritional recommendations for gout: An update from clinical epidemiology. *Autoimmun Rev.* 2018 Nov;17(11):1090-1096.
- Kuang-Hui YU et al. Management of gout and hyperuricemia: Multidisciplinary consensus in Taiwan. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2018: 1-16.
- Richette P, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis* 2019;0:1–8.
- Chalès G, Coiffier G, Albert JD. Goutte. EMC - Appareil locomoteur 2017;12(3):1-20 [Article 14-270-A-10].
- Chalès G. How should we manage asymptomatic hyperuricemia? *Joint Bone Spine* 2018. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.10.004.
- Bardin T. Hyperuricemia starts at 360 micromoles (6 mg/dL). *Joint Bone Spine* 2015;82:141-3.

- Choi H, Mount D, Reginato A. Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med* 2005; 143: 499-516.
- Ea HK. De l'hyperuricémie à la goutte : physiopathologie. *Rev Rhum* 2011;78:S103-8
- Coiffier G, Albert JD. Physiopathologie des arthropathies microcristallines. *Rev Prat* 2015; 65:666-70.
- Bursill D, Taylor WJ, Terkeltaub R, et al. Gout, hyperuricemia, and Crystal-Associated disease network consensus statement regarding labels and definitions for disease elements in gout. *Arthritis Care Res* 2019;71:427-34.
- Choi HK, Curhan G (2007) Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation* 116, 894-900.
- Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD, Grandits G, Kuller LH, MRFIT Research Group (2008) Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. *Arch Intern Med* 168, 1104-10.
- Singh JA, Strand V. Gout is associated with more comorbidities, poorer health-related quality of life and higher healthcare utilisation in US veterans. *Ann Rheum Dis*. 2008 ; 67(9) :1310-6.
- Chen JH, Chuang SY, Chen HJ, Yeh WT, Pan WH. Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischemic stroke mortality: a Chinese cohort study. *Arthritis Rheum*. 2009;61(2):225-232
- Teng GG, Ang LW, Saag KG, et al. Mortality due to coronary heart disease and kidney disease among middle-aged and elderly men and women with gout in the Singapore Chinese health study. *Ann Rheum Dis* 2012;71: 924-8.
- Richette P, Clerson P, Périssin L, et al. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:142-7.
- Fisher MC, Rai SK, Lu N, et al. The unclosing premature mortality gap in gout: a general population-based study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1289-94.
- Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med* 2017;15.
- Cho SK, Chang Y, Kim I, Ryu S. U-Shaped association between serum uric acid level and risk of mortality: a cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2018;70: 1122-32.
- Académie nationale de médecine. L'éducation thérapeutique du patient (ETP), une pièce maîtresse pour répondre aux nouveaux besoins de la médecine ; 2013 <http://www.academie-medicine.fr/.jaffiolRapport-ETP-voté-10-XII-13-3>.
- Abhishek A, Doherty M. Education and non-pharmacological approaches for gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jan 1;57(suppl-1) : i51-i58.
- Rees F, Jenkins W, Doherty M. Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:826-30.
- 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;56:529-33.
- Vaccher S, Kannagara DR, Baysari MT et al. Barriers to care in gout: from prescriber to patient. *J Rheumatol* 2016;43:144-9.
- Spencer K, Carr A, Doherty M. Patient and provider barriers to effective management of gout in general practice : qualitative study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1490-5.
- Fields TR, Batterman A. How Can We Improve Disease Education in People with Gout? *Curr Rheumatol Rep*.2018 ; 20 :12.
- Weaver AL, Cheh MA, Kennison RH. How PCP education can impact gout management: the gout essentials. *J Clin Rheumatol* 2008 ;14 (5 Suppl) :S42-6.
- Johnston ME, Treharne GJ, Chapman PT, Stamp LK. Patient information about gout : an international review of existing educational resources. *J Rheumatol*. 2015;42(6):975-8.
- Robinson PC, Schumacher HR. A qualitative and quantitative analysis of the characteristics of gout patient education resources. *Clin Rheumatol*. 2013;32(6):771-8.
- Doherty M, Jansen TL, Nuki G et al. Gout: why is this curable disease so seldom cured? *Ann Rheum Dis* 2012;71:1765-70
- Fields TR, Batterman A. How Can We Improve Disease Education in People with Gout? *Curr Rheumatol Rep*.2018 ;20 :12.
- Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1999;131(1):7-13.
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):3136-41.
- Kleber ME, Delgado G, Grammer TB, Silbernagel G, Huang J, Kramer BK, Ritz E, Marz W. Uric acid and cardiovascular events: a Mendelian randomization study. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(11):2831-8.
- White J, Sofat R, Hemani G, Shah T, Engmann J, Dale C, Shah S, Kruger FA, Giambartolomei C, Swerdlow DI, et al. Plasma urate concentration and risk of coronary heart disease: a Mendelian randomisation analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(4):327-36.
- Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med*. 2017;15(1):123.
- Kuo CF, Luo SF. Gout: risk of premature death in gout unchanged for years. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(4):200-1.
- Roughley MJ, Belcher J, Mallen CD, Roddy E. Gout and risk of chronic kidney disease and nephrolithiasis: meta-analysis of observational studies. *ArthritisRes Ther*. 2015;17(1):90.
- Schlesinger N, Norquist JM, Watson DJ. Serum urate during acute gout. *J Rheumatol* 2009;36:1287-9.
- Graf SW, Buchbinder R, Zochling J, et al. The accuracy of methods for urate crystal detection in synovial fluid and the effect of sample handling: a systematic review. *Clin Rheumatol* 2013;32:225-32.
- Sivera F, Andrés M, Falzon L, et al. Diagnostic value of clinical, laboratory, and imaging findings in patients with a clinical suspicion of gout: a systematic literature review. *J Rheumatol Suppl* 2014;92:3-8.
- Malik A, Schumacher HR, Dinnella JE, et al. Clinical diagnostic criteria for gout: comparison with the gold standard of synovial fluid crystal analysis. *J Clin Rheumatol* 2009;15:22-4.
- Yu KH, Luo SF, Liou LB et al. Concomitant septic and gouty arthritis—an analysis of 30 cases. *Rheumatology* 2003; 42, 1062-6.
- Yu TF. Diversity of clinical features in gouty arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1984 ;13 : 360-8.
- Malik A, Schumacher HR, Dinnella JE, et al. Clinical diagnostic criteria for gout: comparison with the gold standard of synovial fluid crystal analysis. *J Clin Rheumatol* 2009;15:22-4.
- Evaluation de l'apport de l'échographie ostéo-articulaire dans la goutte. Thèse de Médecine, Rana Wafeh, encadrée par Pr Hanan Rkain. N°224/ 2015.
- Enquête sur la prise en charge de la goutte par le médecin généraliste these de Médecine. Asma CHAFIK, encadrée par Pr Salma El Hassani. 2011.
- Bardin T, Richette P. Définition of hyperuricaemia and gouty conditions. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:186-91
- Lai K, Chiu Y. Role of ultrasonography in diagnosing gouty arthritis. *J Med Ultrasound* 2011;19:7-13.
- Terslev L, Gutierrez M, Christensen R, et al. Assessing elementary lesions in gout by ultrasound: results of an OMERACT patient-based agreement and reliability exercise. *J Rheumatol* 2015;42:2149-54.

- Terslev L, Gutierrez M, Schmidt WA, et al. Ultrasound as an outcome measure in gout: a validation process by the OMERACT ultrasound Working Group. *J Rheumatol* 2015;42:2177–81.
- Ogdie A, Taylor WJ, Neogi T, et al. Performance of ultrasound in the diagnosis of gout in a multicenter study: comparison with monosodium urate monohydrate crystal analysis as the gold standard. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:429–38.
- Naredo E, Uson J, Jiménez-Palop M, et al. Ultrasound-detected musculoskeletal deposition: which joints and what findings should be assessed for diagnosing gout? *Ann Rheum Dis* 2014;73:1522–8.
- Omoumi P, Verdun FR, Guggenberger R, et al. Dual-energy CT: basic principles, technical approaches, and applications in musculoskeletal imaging (Part 2). *Seminars in musculoskeletal radiology* 2015;19:438–45.
- Baer AN, Kurano T, Thakur UJ, et al. Dual-energy computed tomography has limited sensitivity for non-tophaceous gout: a comparison study with tophaceous gout. *BMC Musculoskelet Disord* 2016;17.
- Latif Z, Abhishek A. Are Doctors the Best People to Manage Gout? Is There a Role for Nurses and Pharmacists? *Curr Rheumatol Rep*. 2018 Mar 8;20(3):14.
- Allyce B. Counsell, Amy D. Nguyen, Melissa T. Baysari, Diluk R. W. Kannangara, Andrew J. McLachlan, Richard O. Day. Exploring current and potential roles of Australian community pharmacists in gout management: a qualitative study. *BMC Fam Pract*. 2018; 19: 54.
- Moving the Needle: Improving the Care of the Gout Patient Jon Golenbiewski, Robert T. Keenan. *Rheumatol Ther*. 2019 Jun; 6(2): 179–193.
- van Durme CMPG, Wechalekar MD, Buchbinder R, Schlesinger N, van der Heijde D, Landewé RBM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9 CD010120.
- George Nuki, Michael Doherty, Pascal Richette; Current management of gout: practical messages from 2016 EULAR guidelines. *Pol Arch Intern Med*. 2017; 127 (4): 267-277.
- Dalbeth N, Stamp L, Merriman T. *Gout*. Oxford: Oxford University Press, 2016:3-14.
- Robinson PC. Gout – An update of aetiology, genetics, co-morbidities and management. *Maturitas* 2018;118:67-73.
- Bettina Engel, Johannes Just, Markus Bleckwenn, Klaus Weckbecker. Treatment options for gout. *Dtsch Arztebl Int*. 2017 Mar; 114(13): 215–222
- Chalès G. Colchicine dans la goutte: usage et mésusage. *Rev Prat* 2017;67:935-40.
- Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, et al. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1060–1068.
- Keenan RT, O'Brien WR, Lee KH et al. Prevalence of contraindications and prescription of pharmacologic therapies for gout. *Am J Med* 2011;124:155–63.
- Gratton SB, Scalapino KJ, Fye KH. Case of anakinra as a steroid-sparing agent for gout inflammation. *Arthritis Rheum*. 2009;61:1268–1270.
- Ghosh P, Cho M, Rawat G, et al. Treatment of acute gouty arthritis in complex hospitalized patients with anakinra. *Arthritis Care Res*. 2013;65:1381–1384.
- Bardin T. Canakinumab for the Patient With Difficult-to-Treat Gouty Arthritis: Review of the Clinical Evidence. *Joint Bone Spine*. 2015 Oct;82 Suppl 1:eS9-16.
- Schlesinger N, De Meulemeester M, Pikhak A, et al. Canakinumab relieves symptoms of acute flares and improves health-related quality of life in patients with difficult-to-treat Gouty Arthritis by suppressing inflammation: results of a randomized, dose-ranging study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(2):R53.
- Moi JHY, Sriranganathan MK, Edwards CJ, Buchbinder R. Lifestyle interventions for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;11 CD010519.
- Schlesinger N, Detry MA, Holland BK et al. Local ice therapy during bouts of acute gouty arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:3314.
- Singh et al. Allopurinol use and the risk of acute cardiovascular events in patients with gout and diabetes. *BMC Cardiovascular Disorders* (2017) 17:76.
- Stamp LK, Day RO, Yun J. Allopurinol hypersensitivity: investigating the cause and minimizing the risk. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12 (4):235–242.
- Lu N, Rai SK, Terkeltaub R, et al. Racial disparities in the risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis as urate-lowering drug adverse events in the United States. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46 (2):253–258.
- Tassaneeyakul W, Jantararungton T, Chen P, et al. Strong association between HLA-B\*5801 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population. *Pharmacogenet Genomics*. 2009;19(9):704–709.
- Becker MA, Schumacher HR, Espinoza L 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:R63.
- Saag KG, Whelton A, Becker MA, et al. Impact of febuxostat on renal function in gout patients with moderate-to-severe renal impairment. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(8):2035–2043.
- Andreas Jordan and Ursula Gresser. Side Effects and Interactions of the Xanthine Oxidase Inhibitor Febuxostat. *Pharmaceuticals* 2018, 11, 51; doi:10.3390/ph11020051.
- Schumacher R, Becker M, Wortmann R, et al. Effects of Febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: A 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*. 2008;59:1540–1548.
- Pascart T, Richette P. Current and future therapies for gout. *Expert Opin Pharmacother*. 2017 Aug;18(12):1201-1211. doi: 10.1080/14656566.2017.1351945.
- Kydd ASR, Seth R, Buchbinder R, et al. Uricosuric medications for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 11: CD010457.
- Fujimori S, Ooyama K, Ooyama H, et al. Efficacy of benzbromarone in hyperuricemic patients associated with chronic kidney disease. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2011; 30: 1035-1038.
- Miner J, Tan PK, Hyndman D, Liu S, Iverson C, Nanavati P, et al. Lesinurad, a novel, oral compound for gout, acts to decrease serum uric acid through inhibition of urate transporters in the kidney. *Arthritis Research & Therapy*. 2016;18(1):214.
- Saar J, Kirch W. [A new application for well-known pharmaceuticals—losartan and fenofibrate as potential remedies against gout?]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946). 2014;139(12):608.
- Gillen M SZ, Miner JN. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Tolerability of Verinurad, a Selective Uric Acid Reabsorption Inhibitor, in Healthy Adult Male Subjects. *American College of Rheumatology (ACR)* 2016.
- Barranco C. Crystal arthritis: Arhalofenate safely prevents gout flare. *Nature reviews Rheumatology*. 2016;12(5):252.
- Alternative treatment for chronic gout could relieve pain for thousands. The recently approved intravenous drug, pegloticase, may work when other treatments don't. *Duke Medicine healthnews*. 2013;19(1):3.
- Herrington JD, Dinh BC. Fixed, low-dose rasburicase for the treatment or prevention of hyperuricemia in adult oncology patients. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*. 2015;21(2):111-7.

- Bursill D, Dalbeth N. What Is the Evidence for Treat-to-Target Serum Urate in Gout? *Curr Rheumatol Rep.* 2018 Mar 8;20(3):11.
- Fernando Perez-Ruiz, Aitana Moreno-Lledo, Irati Urionaguena and Alastair J. Dickson. Treat to target in gout. *Rheumatology* 2018;57:i20-i26
- Kiltz U, Smolen J, Bardin T et al. Treat-to-target (T2T) recommendations for gout. *Ann Rheum Dis* 2016;76:632-8.
- Augustin Latourte, Thomas Bardin, Pascal Richette, Prophylaxis for acute gout flares after initiation of urate-lowering therapy, *Rheumatology*, 2014 ; 11 : 1920–1926.
- Wortmann R, MacDonald P, Hunt B, Jackson R. Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: analysis of data from three phase III trials. *Clin Ther.* 2010;32:2386–2397.
- Scirè CA, Carrara G, Viroli C, Cimmino MA, Taylor WJ, Manara M, et al. Development and first validation of a disease activity score for gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(10):1530–7. <https://doi.org/10.1002/acr.22844>.
- Singh JA, Reddy SG, Kundukulam J. Risk factors for gout and pre-vention: a systematic review of the literature. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(2):192–202.
- Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study. *Arch Intern Med.* 2005; 165:742-748.
- Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, Rodriguez LAG. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ.* 2012; 344:
- Pan A, Teng GG, Yuan JM, Koh WP. Bidirectional association between self-reported hypertension and gout: The Singapore Chinese Health Study. *PLoSOne.* 2015;10(10):e0141749.
- Scirè CA, Rossi C, Punzi L, Genderini A, Borghi C, Grassi W. Change gout: how to deal with this "silently-developing killer" in everyday clinical practice. *Curr Med Res Opin.* 2018 Aug;34(8):1411-1417. doi: 10.1080/03007995.2018.1454896. Epub 2018 Apr 12.
- Treviño-Becerra A, Iseki K (eds): *Uric Acid in Chronic Kidney Disease.* Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2018, vol 192, pp 116–124.
- El-Gamal O, El-Bendary M, et al. Role of combined use of potassium citrate and tamsulosin in the management of uric acid distal ureteral calculi. *Urol Res* 2012;40:219-224.
- Singh I, Bishnoi I, et al. Prospective randomized clinical trial comparing phytotherapy with potassium citrate in management of minimal burden ( $\leq 8$  mm) nephrolithiasis. *Urol Ann* 2011;3:75-81.
- Saito J, Matsuzawa Y, et al. The alkalizer citrate reduces serum uric Acid levels and improves renal function in hyperuricemic patients treated with the xanthine oxidase inhibitor allopurinol. *Endocr Res* 2010;35:145-154.
- Zhang S1, Wang Y1, Cheng J1, Huangfu N1, Zhao R1, Xu Z1, Zhang F1, Zheng W1, Zhang D2. Hyperuricemia and Cardiovascular Disease. *Curr Pharm Des.* 2019 Apr 8.
- Bhole V, Choi JWJ, Kim SW, De Vera M, Choi H (2010) Serum uric acid levels and the risk of type 2 diabetes: a prospective study. *Am J Med* 123, 957–61.
- Stamp L, Dalbeth N. Urate-lowering therapy for asymptomatic hyperuricaemia: A need for caution. *Semin Arthritis Rheum.* 2017 Feb;46(4):457-464.
- Binoy J. Paul & K. Anoopkumar & Vinod Krishnan. Asymptomatic hyperuricemia: is it time to intervene? *Clin Rheumatol* (2017) 36:2637–2644.
- Oh H, Park J, Yoon Y, Seo W. Comparisons of the Incidence and Critical Risk Factors of Metabolic Syndrome in Patients With a Rheumatic Disease or Gout. *Orthop Nurs.* 2019 May/ Jun;38(3):201-208.
- Hyon K. Choi. A prescription for lifestyle change in patients with hyperuricemia and gout. *Current Opinion in Rheumatology.* 2010; 22:165–172.
- Williams PT. Effects of diet, physical activity and performance, and body weight on incident gout in ostensibly healthy, vigorously active men. *Am J Clin Nutr.* 2008 ;87 :1480-1487.
- Green H, Fraser IG. Differential effects of exercise intensity on serum uric acid concentration. *Med Sci Sports Exerc.* 1988; 20:55-59.
- Kaya M, Moriwaki Y, Ka T, et al. Plasma concentrations and urinary excretion of purine bases (uric acid, hypoxanthine, and xanthine) and oxypurinol after rigorous exercise. *Metabolism.* 2006 ;55 :103-107.
- Dessein P, Shipton E, Stanwix A, Joffe B, Ramokgadi J. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2000 ;59 :539-543.
- Tsunoda S, Kamide K, Minami J, Kawano Y. Decreases in serum uric acid by amelioration of insulin resistance in overweight hypertensive patients: effect of a low-energy diet and an insulin-sensitizing agent. *Am J Hypertens.* 2002 ;15 :697-701.
- Lu N, Shai I, Zhang Y, et al. High-protein diet (Atkins Diet) and uric acid response. *Arthritis and rheumatism.* 2014;66: S71–2.
- Yamamoto T, Moriwaki Y, Ka T, et al. Effect of sauna bathing and beer ingestion on plasma concentrations of purine bases. *Metabolism.* 2004 ;53 :772-776.
- Huang L, Huang C, Chen M, Mao I. Effects of profuse sweating induced by exercise on urinary uric acid excretion in a hot environment. *Chin J Physiol.* 2010 ;53 :254-261.
- Neogi T, Chen C, Chaisson C, Hunter DJ, Zhang Y. Drinking water can reduce the risk of recurrent gout attacks. Paper presented at: ACR Annual Scientific Meeting; October 16-21, 2009; Philadelphia, PA.
- Habib G, Badarny S, Khreish M, et al. The impact of Ramadan fast on patients with gout. *J Clin Rheumatol.* 2014; 20:353–6.
- Li R, Yu K, Li C. Dietary factors and risk of gout and hyperuricemia: a meta-analysis and systematic review. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2018;27(6):1344-1356.
- Choi HK, Liu S, Curhan G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2005;52(1):283-289
- Randall N. Beyl and al. Update on Importance of Diet in Gout. *The American Journal of Medicine* (2016) 129, 1153-1158.
- Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S, et al. Effect of beer on the plasma concentrations of uridine and purine bases. *Metabolism.* 2002 ;51(10) :1317-1323.
- Zhang Y, Yang T, Zeng C, Wei J, Li H, Xiong YL, Yang Y, Ding X, Lei G. Is coffee consumption associated with a lower risk of hyperuricaemia or gout? A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2016;6:e009809.
- Juraschek SP, Miller ER 3rd, Gelber AC. Effect of oral vitamin C supplementation on serum uric acid: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 ;63(9) : 1295-1306.
- S A-Charrette Et al. Important food sources of fructose containing sugars and incident gout: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open* 2019 ;9: e024171.