

Anciennes et nouvelles connaissances

Arthropathies microcristallines – partie 1: goutte

Dr méd. Adrian Forster^a et Dr méd. Andreas Krebs^b

^a Rheumatologie und muskuloskelettale Rehabilitation, Kantonsspital Winterthur

^b Praxis für Rheumatologie, Kloten, und Klinik für Rheumatologie, UniversitätsSpital Zürich

Les deux auteurs ont contribué à part égale au manuscrit.



A côté de la maladie des dépôts de pyrophosphate de calcium (également appelée chondrocalcinose ou pseudo-goutte, cf. partie 2¹), la goutte fait partie des arthropathies inflammatoires les plus fréquentes. Les manifestations inflammatoires articulaires et péri-articulaires caractéristiques de la goutte sont dues au dépôt de cristaux d'acide urique.

Epidémiologie, étiologie et pathogenèse

La goutte touche près de 4% de la population [1]. Sa survenue présuppose une élévation chronique de la concentration sérique d'acide urique [2, 3]. Les facteurs de risque de la goutte et les maladies associées sont résumés dans le tableau 1.

Lorsque la concentration d'acide urique excède la limite de solubilité physiologique, des cristaux d'urate se déposent au niveau intra- et péri-articulaire. Après une longue phase d'hyperuricémie asymptomatique, la goutte se manifeste typiquement sous forme d'arthrite aiguë suite à une forte réaction inflammatoire locale avec phagocytose des cristaux [1].

¹ Vous trouverez l'article «Arthropathies microcristallines – partie 2: maladie des dépôts de pyrophosphate de calcium» à la page 391 de ce numéro du FMS.



Adrian Forster



Andreas Krebs

Tableau 1: Facteurs de risque de la goutte et maladies associées [4–7].

Sexe masculin
Facteurs génétiques (anamnèse familiale)
Habitudes alimentaires (par ex. consommation importante de viande)
Abus d'alcool (principalement bière, spiritueux modérément associés à la goutte)
Obésité
Hypertension artérielle
Diabète sucré
Hyperlipidémie
Turnover cellulaire élevé: néoplasie, hémolyse chronique, psoriasis
Excrétion rénale d'acide urique réduite:
– Insuffisance rénale et diverses affections rénales
– Insuffisance cardiaque
– Médicaments, entre autres diurétiques, acide acétylsalicylique à faible dose, cyclosporine et tacrolimus [5, 7]

Manifestations cliniques

Crise aiguë de goutte

Elle se caractérise par une monoarthrite suraiguë, qui survient fréquemment durant la nuit. Des facteurs déclenchants parviennent souvent à être identifiés (tab. 2) [1, 8]. La goutte débute la plupart du temps au niveau des membres inférieurs, le plus souvent de l'articulation de la base du gros orteil (podagre), suivie du genou et de la cheville. L'articulation touchée est fortement tuméfiée, rouge et extrêmement douloureuse (fig. 1). Une crise peut s'accompagner de fièvre. Il est également fréquent que les gaines tendineuses,

Tableau 2: Facteurs déclenchants de la goutte.

Consommation d'alcool
Alimentation riche en purines
Jeûne
Acidocétose diabétique
Déperdition liquidienne (péri-opératoire, effort physique)
Situations de stress, par ex. accident ou infection



Figure 1: Podagre (Photo: Dr U. Meierhofer, Zurich).

bourses séreuses et parties molles soient affectées. Dans de nombreux cas, l'inflammation atteint la peau et peut alors simuler un érysipèle. Dans la plupart des cas, la crise de goutte ne dure que quelques jours. Avec le temps, les intervalles entre les crises se raccourcissent et le nombre d'articulations touchées augmente (oligoarthrite à polyarthrite). Chez les sujets âgés et les femmes, la goutte débute de manière moins inflammatoire et souvent sur un mode oligo- à polyarticulaire. Les articulations des mains sont alors aussi plus souvent touchées.

Goutte chronique et tophacée

La goutte chronique survient le plus souvent après une phase d'arthrites aiguës récidivantes. Elle se caractérise par une atteinte polyarticulaire avec uniquement des manifestations inflammatoires minimales et peut être à l'origine de destructions articulaires (fig. 2) [9]. Les tophi sont des dépôts de cristaux d'acide urique dans les parties molles et au niveau des os. À travers la peau, ils apparaissent sous forme de nodules jaunâtres-blanchâtres. Leur localisation est principalement péri-articulaire au niveau des mains (fig. 2) et dans les bourses séreuses (par ex. olécrane). Il arrive qu'une substance blanchâtre pâteuse s'en écoule spontanément.

Diagnostic

Analyses de laboratoire

Le diagnostic de goutte peut être confirmé par mise en évidence de cristaux dans le liquide synovial ou dans le contenu des tophi [10, 11]. Les cristaux d'acide urique sont identifiés à l'aide d'un microscope polarisant et prennent l'aspect de fines aiguilles fortement biréfringentes (fig. 3).

Les concentrations sériques d'acide urique sont le plus souvent accrues (>420 $\mu\text{mol/l}$). Une hyperuricémie à elle seule n'est toutefois pas synonyme de goutte et des concentrations sériques normales d'acide urique n'excluent pas une goutte! Au cours de l'arthrite aiguë, il est fréquent que les concentrations sériques d'acide urique diminuent de façon transitoire pour atteindre des valeurs normales [12, 13].

Radiologie

À la radiographie conventionnelle, les tophi osseux apparaissent comme de petites lésions bien délimitées ou des kystes péri-articulaires, surtout au niveau des articulations des orteils et des doigts (fig. 2). L'os environnant reste bien minéralisé et le bord du tophus est sclérosé. Les «overhanging edges» osseux sont caractéristiques.

En cas de goutte, l'échographie articulaire révèle deux anomalies très spécifiques: tophi péri-articulaires fortement échogènes et signe du double contour par dépôts d'acide urique sur le cartilage articulaire hyalin (fig. 4) [14].

La tomodynamométrie en double énergie (TDM-DE) permet de visualiser les dépôts d'acide urique dans les tissus grâce à leur absorption. Elle permet également de repérer des tophi cliniquement indétectables et d'en quantifier très exactement le volume [15–18].

Traitement de la crise aiguë de goutte

Les corticoïdes en injections intra-articulaires agissent le plus rapidement et le plus efficacement. Alternative-ment, il est possible d'administrer sur une courte période des corticoïdes systémiques (par ex. prednisone 20–50 mg/j) ou des anti-inflammatoires non-stéroïdiens



Figure 2: Goutte tophacée chronique destructrice.

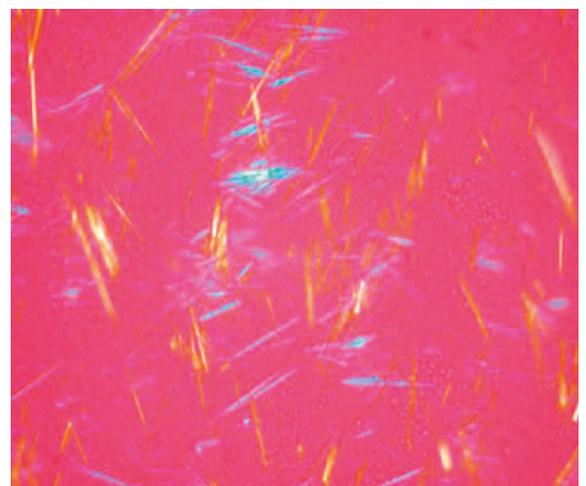


Figure 3: Cristaux d'acide urique au microscope polarisant (grossissement 40x).

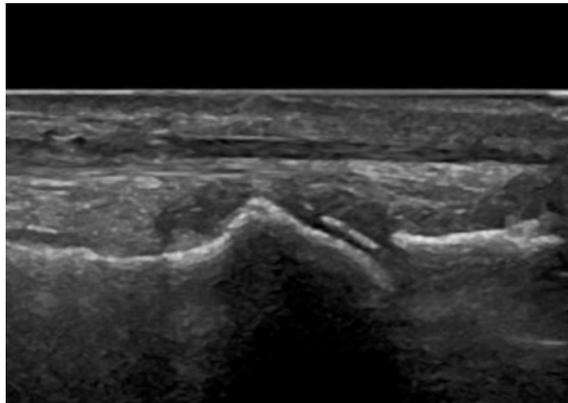


Figure 4: Echographie haute résolution: vue dorsale longitudinale de l'articulation de la base du gros orteil avec représentation de dépôts d'urate hyperintenses sur le cartilage hyalin.

(AINS; attention: insuffisance rénale) [19–25]. La colchicine n'est indiquée que sous réserve, en raison de son entrée en action lente et de sa toxicité élevée. En cas de fonction rénale normale, le traitement est débuté à une dose de 1 mg, suivie de 0,5 mg après 1 heure; après au minimum 12 heures, le traitement peut être poursuivi par 0,5 mg 2 x/j [21, 24, 26]. Un traitement hypouricémiant déjà établi ne doit pas être interrompu pendant une crise de goutte [24].

Prophylaxie anti-inflammatoire de nouvelles crises de goutte

Au cours des 6 à 12 premiers mois du traitement hypouricémiant, de nouvelles poussées de goutte sont courantes [27]. Il est possible de les prévenir par des médicaments. Les corticoïdes à faible dose et/ou les AINS (attention: insuffisance rénale) sont appropriés à cet effet [28, 29]. Chez les patients très fragiles, la colchicine (0,5 mg 2 x/j) peut être envisagée; sa dose doit être réduite en cas d'insuffisance rénale [23, 24, 28, 29].

Mesures visant à abaisser l'acide urique

Régime alimentaire

Le régime alimentaire en cas de goutte a non seulement pour objectif d'abaisser la concentration sérique d'acide urique et de réduire la fréquence des crises, mais également de combattre le syndrome métabolique fréquemment associé et le risque cardiovasculaire accru. Le traditionnel régime pauvre en purines ne peut plus être recommandé. En effet, une alimentation riche en protéines végétales s'avère même bénéfique malgré une teneur élevée en purines.

Il convient en premier lieu de réduire le poids corporel par le biais d'une perte de poids lente obtenue par restriction calorique et activité physique accrue. Les cures

de jeûne ne sont pas appropriées car elles provoquent des crises par le biais d'une acidocétose.

La viande, les abats et les fruits de mer sont riches en purines et doivent donc être consommés avec modération. La consommation abondante de produits laitiers diminue par contre l'incidence de la goutte [30–31].

Boire au minimum 2 litres par jour favorise l'excrétion de l'acide urique. Sont appropriées les boissons sans sucre et non alcoolisées [32]. La bière doit être strictement évitée et il convient également de renoncer dans la mesure du possible aux spiritueux. L'alcool augmente la production d'acide urique et inhibe surtout son excrétion; la bière (même sans alcool) contient en outre beaucoup de purines. Consommer régulièrement un peu de vin est en revanche acceptable. La consommation de café réduit l'incidence de la goutte [33].

Adaptation du traitement de l'hypertension

L'hypertension artérielle essentielle en soi et l'utilisation de diurétiques sont associées à une hyperuricémie et à la goutte. En revanche, l'antagoniste de l'AT₁ losartan peut abaisser l'uricémie par son effet uricosurique, à condition bien sûr que la fonction rénale soit suffisante [34, 35]. Il est généralement recommandé de renoncer si possible aux diurétiques dans le traitement de l'hypertension et d'utiliser de préférence le losartan [22].

Baisse pharmacologique de l'acide urique

Les indications thérapeutiques sont listées dans le tableau 3. L'objectif thérapeutique est d'atteindre une uricémie <360 µmol/l. Font exception les patients ayant des tophi (fig. 2), chez lesquels une uricémie <300 µmol/l est visée [1, 23, 24, 36].

Uricosostatiques

Les inhibiteurs de la xanthine oxydase disponibles sont l'allopurinol et, depuis peu, le fébuxostat. La dose recommandée traditionnellement pour l'allopurinol était de 300 mg/j et en cas d'insuffisance rénale, elle était adaptée en fonction du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) [37]. Toutefois, cette dose permettait d'atteindre la valeur cible d'uricémie chez moins d'un tiers des patients [38]. Aujourd'hui, des doses initiales plus faibles (tab. 4) sont proposées [39], suivies d'une augmentation progressive lente de la dose par petits paliers

Tableau 3: Indications d'un traitement de l'hyperuricémie.

Plusieurs crises de goutte par an

Goutte chronique

Tophi

Goutte en cas d'insuffisance rénale

Néphrolithiase récidivante

Correspondance:
Dr méd. Adrian Forster
Chefarzt Rheumatologie
und muskuloskelettale
Rehabilitation
Kantonsspital Winterthur
Brauerstrasse 15
CH-8401 Winterthur
adrian.forster[at]ksw.ch

Tableau 4: Proposition de dose initiale d'allopurinol adaptée à la fonction rénale (d'après [39]).

DFGe (ml/min/1,73 m ²)	Dose initiale
>60	100 mg par jour
>45	50 mg et 100 mg en alternance
>30	50 mg par jour
>15	50 mg tous les 2 jours
>5	50 mg deux fois par semaine
<5	50 mg par semaine

Tableau 5: Principes de l'abaissement de l'acide urique.

L'allopurinol et le fébuxostat sont les hypouricémiants de premier choix.
L'objectif thérapeutique est d'atteindre une uricémie <360 µmol/l et en cas de tophi <300 µmol/l.
La dose initiale d'allopurinol ne doit pas dépasser 100 mg/j (moins en cas d'insuffisance rénale), suivie d'une augmentation lente de la dose jusqu'à la dose d'entretien nécessaire, qui ne doit pas dépasser 300 mg/j (y compris en cas d'insuffisance rénale).
Le fébuxostat est débuté à la dose de 40 mg/j, qui peut ensuite être augmentée jusqu'à 120 mg/j; aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.
Pour une bonne adhérence thérapeutique, une parfaite éducation du patient est indispensable [44].
En cas d'efficacité insuffisante de l'allopurinol ou du fébuxostat à la dose maximale, il est possible d'ajouter du probénécide.

L'essentiel pour la pratique

- La goutte doit être envisagée face à toute arthrite aiguë, pas uniquement en cas d'atteinte du gros orteil.
- Pendant une crise de goutte, la concentration sérique d'acide urique est souvent normale.
- Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence de cristaux d'acide urique dans le liquide de ponction articulaire.
- L'arthrite urique aiguë est le mieux atténuée par les corticoïdes intra-articulaires.
- Une hyperuricémie sans manifestations cliniques de goutte n'est généralement pas une indication pour un traitement hypouricémiant.
- L'objectif thérapeutique est d'atteindre une uricémie <360 µmol/l.
- Au cours des premiers mois du traitement hypouricémiant, les récurrences de poussées sont fréquentes et elles ne sont pas synonymes d'une mauvaise efficacité du traitement.
- Pour la prévention des récurrences, il est possible d'utiliser des corticoïdes à faible dose, des AINS ou la colchicine (2 × 0,5 mg/j).
- Pour l'allopurinol et le fébuxostat, il convient d'appliquer le principe «start low, go slow», qui réduit le risque de récurrences de poussées et pour l'allopurinol, également le risque de syndrome d'hypersensibilité.
- L'allopurinol est débuté à une dose maximale de 100 mg/j (dose plus faible en cas d'insuffisance rénale), puis augmenté lentement jusqu'à la dose d'entretien, qui peut dépasser 300 mg/j (même dans l'insuffisance rénale).
- Le fébuxostat est débuté à une dose de 40 mg/j, qui peut ensuite être augmentée jusqu'à 120 mg/j. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

(max. 100 mg/j) tous les 3–4 semaines jusqu'à env. 900 mg/j. Même en cas d'insuffisance rénale, il est ainsi possible de dépasser la dose de 300 mg/j [40]. De récentes études montrent que cette stratégie de «start low, go slow» permet de minimiser le risque de syndrome d'hypersensibilité à l'allopurinol même si la dose d'entretien est supérieure à celle précédemment recommandée [39–41]. En outre, la fréquence des récurrences de crises peut ainsi aussi être diminuée.

En cas de survenue d'un exanthème ou de fièvre, l'allopurinol doit être interrompu immédiatement (éducation des patients). Il est alors recommandé de passer au fébuxostat.

Le traitement par fébuxostat est débuté à une dose de 1 × 40 mg/j. Si nécessaire, la dose peut être augmentée par paliers jusqu'à 120 mg/j. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale. Parmi les effets indésirables potentiels figurent la diarrhée, les céphalées et les troubles de la fonction hépatique [27]. Une extrême prudence est de mise en cas d'utilisation concomitante d'azathioprine et d'allopurinol ou de fébuxostat; les doses de ces derniers doivent alors être fortement réduites.

Uricosuriques

Le probénécide est le seul uricosurique disponible en Suisse. Pour un effet suffisant, le DFGe doit être supérieur à 50. Sa dose initiale de 250 mg 2 ×/j est lentement augmentée jusqu'à max. 1500 mg 2 ×/j en fonction de l'uricémie. Il est naturellement contre-indiqué en cas de néphrolithiase [22–24]. Ont également un léger effet uricosurique l'antagoniste de l'AT₁ losartan, l'hypolipémiant fénofibrate et la vitamine C (plus de 500 mg/j) [35, 42, 43].

Un aperçu des principes de l'abaissement de l'acide urique par voie médicamenteuse est fourni dans le tableau 5.

Prise en charge des comorbidités

En cas de goutte, la mortalité cardiovasculaire est accrue [45], avant tout en raison des comorbidités fréquentes (tab. 1). Ces dernières doivent dès lors être traitées de façon ciblée [46].

Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Référence recommandée

Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. Lancet 2016;388:2039–52.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur www.medicalforum.ch

Références

- Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet*. 2016;388:2039–52.
- Rock KL, Kataoka H, Lai JJ. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. *Nat Rev Rheumatol*. 2012; 9:13–23.
- Roddy E, Doherty M. Epidemiology of gout. *Arthritis Res Ther* 2010;12: 223.
- Reginato AM, Mount DB, Yang I, Choi HK. The genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8: 610–21.
- Ben Salem C, Slim R, Fathallah N, Hmouda H. Drug-induced hyperuricemia and gout. *Rheumatology (Oxford)* 2016 Aug 7 (Epub ahead of print).
- Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet*. 2004;363:1277–81.
- Caspi D, Lubart E, Graff E, Habet B, Yaron M et al. The effect of mini-dose aspirin on renal function and uric acid handling in elderly patients. *Arthritis Rheum*. 2000;43:103–8
- Zhang Y, Chen C, Choi H, Chaisson C, Hunter D et al. Purine-rich foods intake and re-current gout attacks. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1448–53.
- McQueen FM, Chhana A, Dalbeth N. Mechanisms of joint damage in gout: evidence from cellular and imaging studies. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:173–81.
- Qaseem A, McLean RM, Starkey M, Forciea MA. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Diagnosis of Acute Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166:52–57.
- Pascual E, Batlle-Gualda E, Martínez A, Rosas J, Vela P. Synovial fluid analysis for diagnosis of intercritical gout. *Ann Intern Med*. 1999;131:756–9.
- Stamp LK, Khanna PP, Dalbeth N, Boers M, Maksymowych WP et al. Serum urate in chronic gout - will it be the first validated soluble biomarker in rheumatology? *J Rheumatol*. 2011;38:1462–6.
- Urano W, Yamanaka H, Tsutani H, Nakajima H, Matsuda Y et al. The inflammatory process in the mechanism of decreased serum uric acid concentrations during acute gouty arthritis. *J Rheumatol*. 2002;29:1950–3.
- Howard RG, Pillinger MH, Gyftopoulos S, Thiele RG, Swearingen CJ et al. Reproducibility of musculoskeletal ultrasound for determining monosodium urate deposition: concordance between readers. *Arthritis Care Res*. 2011;63:1456–62.
- Choi HK, Al-Arfaj AM, Eftekhari A, Munk PL, Shojania K et al. Dual energy computed tomography in tophaceous gout. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1609–12.
- Glazebrook KN, Guimarães LS, Murthy NS, Black DF, Bongartz T et al. Identification of intraarticular and periarticular uric acid crystals with dual-energy CT: initial evaluation. *Radiology*. 2011;261:516–24.
- Araujo EG, Manger B, Perez-Ruiz F, Thiele RG. Imaging of gout: New tools and biomarkers? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30:638–52.
- Omoumi P, Zufferey P, Malghem J, So A. Imaging in Gout and Other Crystal-Related Arthropathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42:621–44.
- Wilson L, Saseen JJ. Gouty Arthritis: A Review of Acute Management and Prevention. *Pharmacotherapy*. 2016;36:906–22.
- Shekelle PG, Newberry SJ, Fitzgerald JD, Motala A, O'Hanlon CE et al. Management of Gout: A Systematic Review in Support of an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2017;166: 37–51.
- Qaseem A, Harris RP, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166:58–68.
- Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76: 29–42.
- Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, Zhang W, Doherty 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.
- Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res*. 2012;64:1431–46.
- Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, van Riel PL, van Weel C. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet*. 2008;371:1854–60.
- Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, Kook KA, Crockett RS et al. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1060–8.
- Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005;353:2450–61.
- Latourte A, Bardin T, Richette P. Prophylaxis for acute gout flares after initiation of urate-lowering therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:1920–6.
- Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae S et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res*. 2012;64:1447–61.
- Beyl RN Jr, Hughes L, Morgan S. Update on Importance of Diet in Gout. *Am J Med*. 2016;129:1153–8.
- Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med*. 2004;350:1093–103.
- Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ*. 2008;336:309–12.
- Choi HK, Willett W, Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in men: a prospective study. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2049–55.
- Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, Rodríguez LA. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ* 2012;344:d8190.
- Würzner G, Gerster JC, Chiolerio A, Maillard M, Fallab-Stubi CL et al. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia and gout. *J Hypertens*. 2001;19:1855–60.
- Edwards NL, So A. Emerging therapies for gout. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40:375–87.
- Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med*. 1984;76:47–56.
- Dalbeth N, Kumar S, Stamp L, Gow P. Dose adjustment of allopurinol according to creatinine clearance does not provide adequate control of hyperuricemia in patients with gout. *J Rheumatol*. 2006;33:1646–50.
- Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, Dockerty JL, Drake J et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2529–36.
- Stamp LK, O'Donnell JL, Zhang M, James J, Frampton C et al. Using allopurinol above the dose based on creatinine

- clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. *Arthritis Rheum.* 2011;63:412–21.
41. Keenan RT. Safety of urate-lowering therapies: managing the risks to gain the benefits. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38:663–80.
42. Feher MD, Hepburn AL, Hogarth MB, Ball SG, Kaye SA. Fenofibrate enhances urate reduction in men treated with allopurinol for hyperuricaemia and gout. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42:321–5.
43. Choi HK, Gao X, Curhan G. Vitamin C intake and the risk of gout in men: a prospective study. *Arch Intern Med.* 2009;169:502–7.
44. De Vera MA, Marcotte G, Rai S, Galo JS, Bhole V. Medication adherence in gout: a systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66:1551–9.
45. Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD, Grandits G, Kuller LH et al. Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. *Arch Intern Med.* 2008;168:1104–10.
46. Stamp LK, Chapman PT. Gout and its comorbidities: implications for therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52:34–44.