

Interleukine-33 et Goutte : Remise en cause de son potentiel en tant que cible thérapeutique par l'évaluation du profil d'expression chez le patient

Paul Eloundou

Francine Same Bebey

Faculty of Medicine and Pharmaceutical Sciences,
University of Douala, Douala, Cameroon

Doun Fouda

Faculty of medicine and biomedical Sciences,
University of Yaoundé I, Yaoundé, Cameroon

William Nguekouo

Gaelle Minko

Tcheumagam Kelly

Vanessa Bisseh

Biwole Ghislaine

Dontsi Donrielle

Ngonde Biwole

Efoulan district Hospital, Yaoundé, Cameroon

Doumbe Jacques

Faculty of Medicine and Pharmaceutical Sciences,
University of Douala, Douala, Cameroon

Doi: 10.19044/esipreprint.10.2025.p328

Approved: 13 October 2025

Posted: 15 October 2025

Copyright 2025 Author(s)

Under Creative Commons CC-BY 4.0

OPEN ACCESS

Cite As:

Eloundou, P., Bebey, F.S., Fouda, D., Nguekouo, W., Minko, G., Kelly, T., Bisseh, V., Ghislaine, B., Donrielle, D., Biwole, N. & Jacques, D. (2025). *Interleukine-33 et Goutte : Remise en cause de son potentiel en tant que cible thérapeutique par l'évaluation du profil d'expression chez le patient*. ESI Preprints.

<https://doi.org/10.19044/esipreprint.10.2025.p328>

Résumé

Introduction : La goutte est une arthropathie microcristalline caractérisée par une inflammation aiguë médiée par un large éventail de cytokines pro-inflammatoires, dont l'IL-1 β . L'interleukine 33 (IL-33), une alarmine et membre de la superfamille de l'IL-1, est également impliquée

dans les processus inflammatoires. Le rôle précis de l'IL-33 dans la physiopathologie de la crise de goutte reste à élucider. Notre étude avait pour objectif d'évaluer l'expression plasmatique de l'IL-33 chez des patients gouteux et de déterminer si cette cytokine pourrait constituer une cible thérapeutique pertinente. **Méthodologie** : Nous avons mené une étude transversale descriptive de type cas-témoins d'octobre 2022 à février 2023 à l'Hôpital de District de la Cité-Verte au Cameroun. **Résultats** : L'échantillon était composé de 64 participants, dont 43 patients atteints de goutte (cas) et 21 sujets sains (témoins). Le diagnostic de goutte a été établi sur la base des critères cliniques et biologiques. Des échantillons de sang ont été prélevés sur tubes EDTA. Les concentrations plasmatiques d'IL-33 ont été mesurées par la technique ELISA sandwich. Les données cliniques et démographiques ont été recueillies, puis enregistrées sur Microsoft Excel 2016. L'analyse statistique a été effectuée à l'aide des logiciels Epi Info 7.0 et Graph Pad Prism 7.0. La significativité statistique a été définie par une valeur de $p < 0,05$. **Résultats** : L'âge moyen de la cohorte était de $57,35 \pm 12,47$ ans. La population des patients gouteux était majoritairement de sexe masculin et se situait dans la tranche d'âge des 55 à 65 ans. Les concentrations plasmatiques d'IL-33 étaient significativement plus basses chez les patients gouteux (extrêmes : 9 à 93 pg/mL) par rapport au groupe témoin (extrêmes : 11,5 à 140,5 pg/mL) ($p < 0,05$). Une corrélation positive statistiquement significative a été observée entre l'âge et la concentration d'IL-33 ($r > 0$). Parmi les paramètres cliniques et biologiques étudiés, seul le diabète était statistiquement associé à la variation des taux sériques d'IL-33 ($p < 0,05$). **Conclusion** : Nos résultats suggèrent que l'interleukine 33 ne semble pas être une cible thérapeutique pertinente dans la gestion de la crise de goutte, compte tenu de ses faibles concentrations observées. La taille limitée de notre échantillon nécessite une confirmation de ces résultats par des études futures menées sur une plus grande cohorte.

Mots clés : Goutte, interleukine 33, arthropathie, hyperuricémie

Rethinking IL-33 as a Therapeutic Target for Gout: Insights from a Patient Study

Paul Eloundou

Francine Same Bebey

Faculty of Medicine and Pharmaceutical Sciences,
University of Douala, Douala, Cameroon

Doun Fouda

Faculty of medicine and biomedical Sciences,
University of Yaoundé I, Yaoundé, Cameroon

William Nguekouo

Gaelle Minko

Tcheumagam Kelly

Vanessa Bisseh

Biwole Ghislaine

Dontsi Donrielle

Ngonde Biwole

Efoulan district Hospital, Yaoundé, Cameroon

Doumbe Jacques

Faculty of Medicine and Pharmaceutical Sciences,
University of Douala, Douala, Cameroon

Abstract

Introduction: Interleukin-33 (IL-33), a member of the IL-1 family, is a cytokine involved in immune responses. This study aimed to determine the profile of IL-33 in patients with gouty arthritis to investigate its potential as a therapeutic target. **Methodology:** A retrospective cross-sectional study was conducted from October 2022 to February 2023, including 64 participants. The study group consisted of 43 gout patients selected from their medical records, and the control group had 21 subjects. Plasma IL-33 concentrations were measured using the sandwich ELISA technique on blood samples collected in EDTA tubes. Data were analyzed using Microsoft Excel 2016, Epi Info 7.0, and GraphPad Prism 7.0 software. **Results:** The mean age of the participants was 57.35 ± 12.47 years. The majority of gout patients were male, aged between 55 and 65 years. Plasma IL-33 levels were significantly lower in gout patients (ranging from 9 to 93 pg/mL) compared to controls (ranging from 11.5 to 140.5 pg/mL), with a p-value less than 0.05. A positive correlation was observed between age and IL-33 concentration ($r > 0$). Diabetes was the only parameter statistically associated with a variation in serum IL-33 levels ($p < 0.05$). **Conclusion:** Based on our findings, interleukin-33 cannot be considered a therapeutic target in patients

with gout. A study with a larger sample size is needed to corroborate these results and further explore the role of IL-33 in the pathogenesis of gout.

Keywords: Gouty arthritis, interleukin 33, arthropathy, hyperuricemia

Introduction

La goutte, un rhumatisme inflammatoire chronique et la plus courante des arthropathies métaboliques, est en progression constante à l'échelle mondiale. Au Cameroun, sa fréquence atteignait **3,32 %** selon Kemta et al. en 2024 (Kemta Lekpa et al., 2024). Cette dyspurinie se caractérise par le dépôt de microcristaux d'urate monosodique dans les articulations et les tissus mous (Korng Ea, 2011), entraînant des complications sévères, allant de l'arthropathie uratique destructrice à la néphropathie uratique, et même une augmentation de la mortalité cardiovasculaire (Bardin & Cohen-Solal, 2011).

Le mécanisme physiopathologique de la goutte est une cascade inflammatoire déclenchée par ces dépôts cristallins. L'immunité innée est fortement mobilisée, médiée par des complexes protéiques tels que **NLRP3**, ce qui mène à la synthèse de cytokines pro-inflammatoires, notamment l'**interleukine 1 (IL-1)** (Jamilloux et al., 2018). L'IL-1 appartient à une vaste superfamille de cytokines, comprenant 7 cytokines pro-inflammatoires (IL-1 α , IL-1 β , IL-18, IL-33, IL-36 α , IL-36 β et IL-36 γ), 3 antagonistes anti-inflammatoires (IL-1Ra, IL-36Ra et IL-38) et une cytokine anti-inflammatoire (IL-37) (Garlanda et al., 2013).

Parmi ces cytokines, l'**interleukine 33 (IL-33)** est une alarmine dont le rôle est ambivalent : elle peut être pro-inflammatoire ou protectrice. Dans le contexte de la goutte, sa liaison à son récepteur **ST2** favorise une réponse pro-inflammatoire en stimulant la production de cytokines comme l'**IL-1 β** et l'**IL-6**, et en facilitant la migration des neutrophiles vers le site d'inflammation.

Étant donné l'efficacité des biothérapies ciblant l'IL-1 pour le traitement des crises de goutte réfractaires, le mécanisme d'action de l'IL-33 soulève la question de son potentiel en tant que nouvelle cible thérapeutique. Pour répondre à cette interrogation, le présent travail s'est proposé d'évaluer le profil d'expression de l'interleukine 33 chez des patients gouteux suivis à l'Hôpital de District de la Cité-Verte.

Methodologie

Type, lieu et période de l'étude

Nous avons mené une étude transversale descriptive à l'Hôpital de District de la Cité Verte, Yaoundé, Cameroun. C'est un hôpital urbain de quatrième catégorie disposant d'un service de Rhumatologie. L'étude s'est déroulée sur une période de 4 mois, allant d'Octobre 2022 à Février 2023.

Patients et variables

Nous avons procédé à un échantillonnage consécutif et non-exhaustif. La population cible était constituée des patients âgés de 18 ans suivis pour goutte et répondant aux critères ACR/EULAR 2015 (Neogi et al., 2015). Nous n'avons pas inclus dans l'étude les patients ayant une connectivite, ceux présentant une affection infectieuse ou néoplasique connue et ceux refusant de participer. Certaines variables d'intérêt ont été répertoriées notamment :

- Concentration plasmatique IL-33 (dosage fait avec Les réactifs du kit ELISA d'Elabscience ® *Human IL-33 (Interleukin 33)*) que nous avons comparé aux valeurs plasmatiques dans une population de personnes saines
- Données sociodémographiques : : sexe, âge, résidence, statut matrimonial, profession, alimentation ...etc.
- Les antécédents (ATCD) : alcoolisme, l'existence de cas de goutte dans la famille, de maladies chroniques (diabète, cancers, maladies cardiaques, rénales...)
- Données cliniques : poids, taille, moyenne des crises sur une année, début de la présente crise, fréquence d'apparition des symptômes, la topographie des atteintes articulaires (mains, pieds, doigts, orteils, genoux, coude, poignet), et des déformations (présence de tophi).
- Données paras cliniques : A la radiologie, on cherchera une érosion osseuse et ou des cristaux. Des données ont été recueillies dans les dossiers médicaux des patients (dosage de l'uricémie, analyse de liquide de ponction articulaire ...)

Analyse des données :

Les données collectées ont été saisies dans le logiciel Microsoft Excel 2016 puis analysées à l'aide des logiciels Epi info7.0 et *GraphPad prism 7.0*. Les données qualitatives ont été représentées sous forme de fréquences et de pourcentages, et les données quantitatives sous forme de moyennes et d'écart-types. Les tests statistiques qui ont été utilisés sont : le test de Mann-Whitney et le test de Student pour les comparaisons et le test de Spearman pour les corrélations.

Considérations éthiques :

Dans le souci du respect de l'éthique de la recherche médicale, nous avons obtenu la clairance éthique du Comité d'Éthique Institutionnel. L'autorisation du directeur de l'Hôpital de District de la Cité Verte a été délivrée suite à une demande d'enquête formelle. Enfin, le consentement éclairé de chaque participant a été recueilli avant le début de l'étude.

Resultats

Caractéristiques des patients goutteux

Nous avons colligé 43 patients goutteux durant la période de l'étude. La population était majoritairement masculine, avec 84 % d'hommes et 16 % de femmes, soit un sexe-ratio H/F de 5,1. L'âge des patients variait de 33 à 82 ans, avec une moyenne de $57,35 \pm 12,47$ ans. La tranche d'âge des 55-65 ans était la plus représentée, constituant 37,2 % des cas.

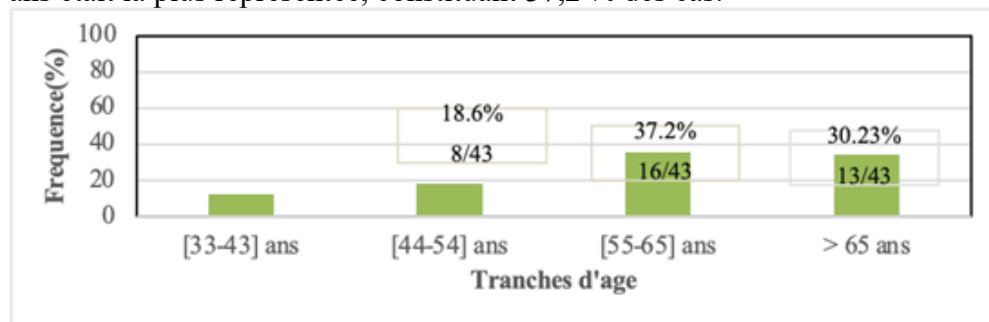


Figure 1 : Distribution des patients goutteux en fonction des tranches d'âge

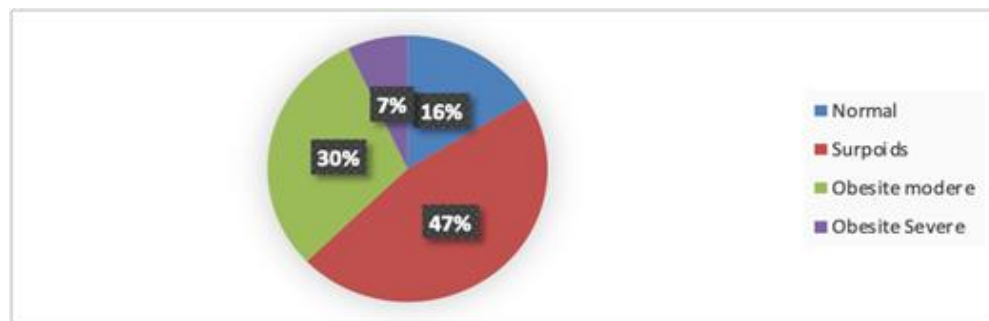


Figure 2 : Distribution des patients goutteux en fonction de leurs indices de masse corporelle

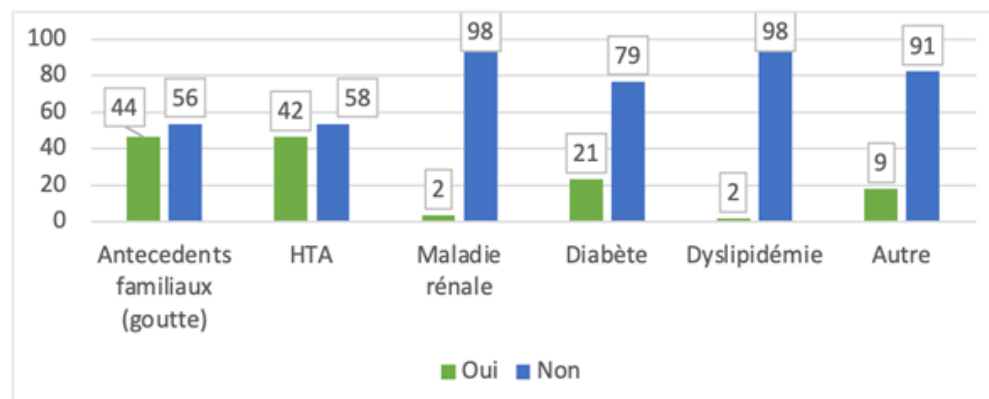


Figure 3 : Distribution des patients goutteux en fonction de leurs antécédents cliniques et de leurs comorbidités

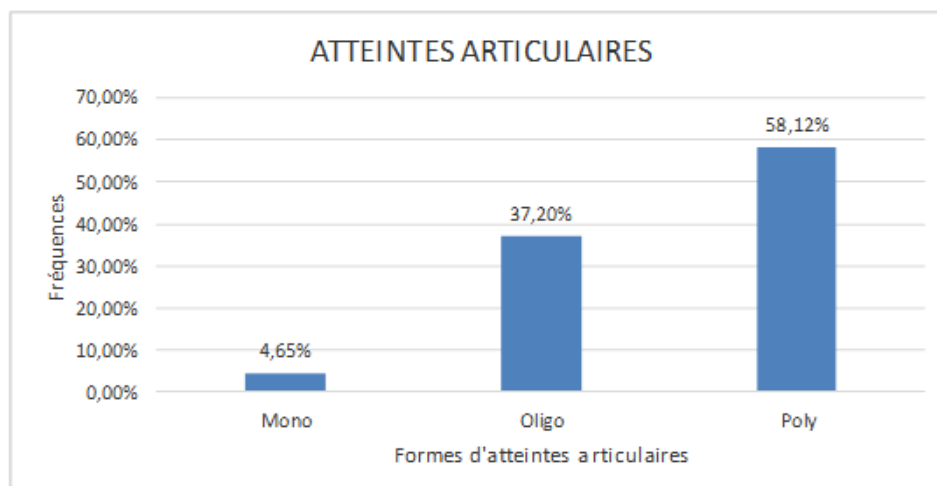


Figure 4 : Distribution des patients gouteux en fonction de leurs atteintes articulaires

Concernant les antécédents et les comorbidités, nous avons relevé que 44 % des patients avaient des antécédents familiaux de goutte. L'hypertension artérielle et le diabète étaient également fréquents, touchant respectivement 42 % et 21 % des patients. De plus, 47 % des patients étaient en surpoids et 37 % étaient obèses. Sur le plan clinique, la goutte se présentait de manière polyarticulaire dans 58,1 % des cas.

Traitement et profil thérapeutique

Au moment de la crise, 60,45 % des patients suivaient un traitement. La colchicine seule était utilisée dans 28 % des cas, et son association avec des corticoïdes oraux ou des AINS était aussi observée dans 28 % des cas. Il est à noter que 39,53 % des patients n'avaient pris aucun traitement adapté à leur crise.

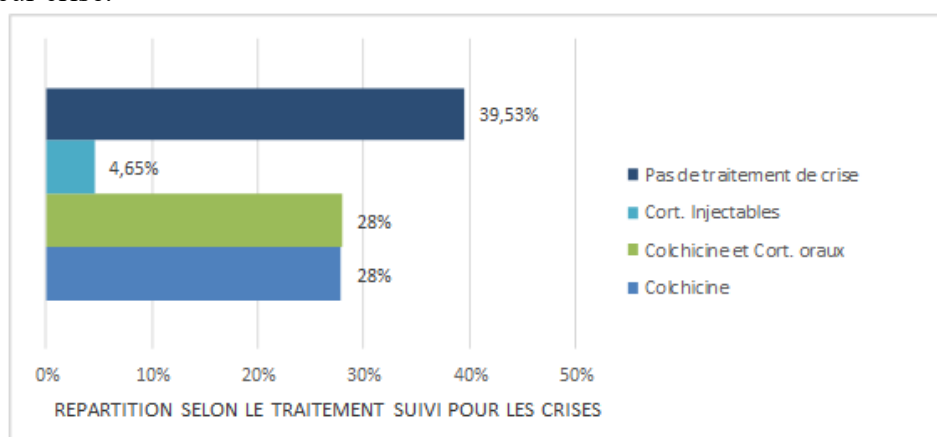


Figure 5 : Distribution des patients gouteux en fonction du traitement de crises

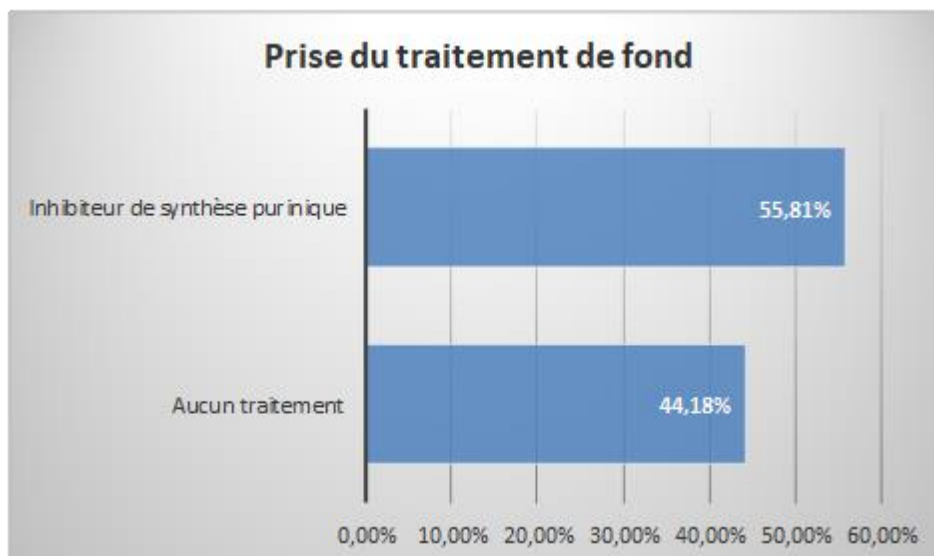


Figure 6 : Distribution des patients gouteux en fonction du traitement de fond

Concernant le traitement de fond, 44,18 % des patients ne prenaient aucun traitement hypo-uricémiant. À l'inverse, 55,81 % prenaient des inhibiteurs de synthèses puriniques, l'allopurinol étant le plus utilisé.

Concentration d'IL-33 et corrélations

Les concentrations d'IL-33 étaient plus élevées chez les témoins (avec des extrêmes de 11,5 à 140,5 pg/ml) que chez les patients gouteux (avec des extrêmes de 9 à 93 pg/ml). Bien que les concentrations d'IL-33 aient été plus élevées chez les patients de 33 à 43 ans et chez les hommes, ces différences n'étaient pas statistiquement significatives ($p > 0,05$).

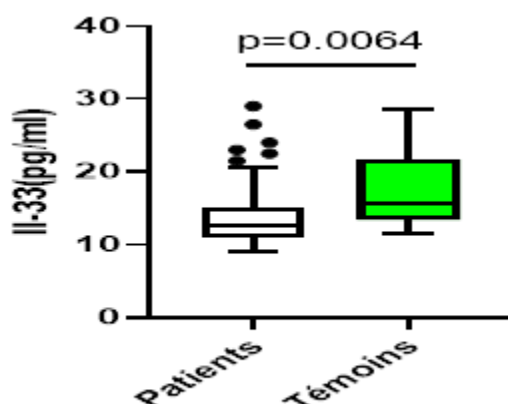


Figure 7 : Variations des taux sériques de l'IL 33 chez les patients et les témoins

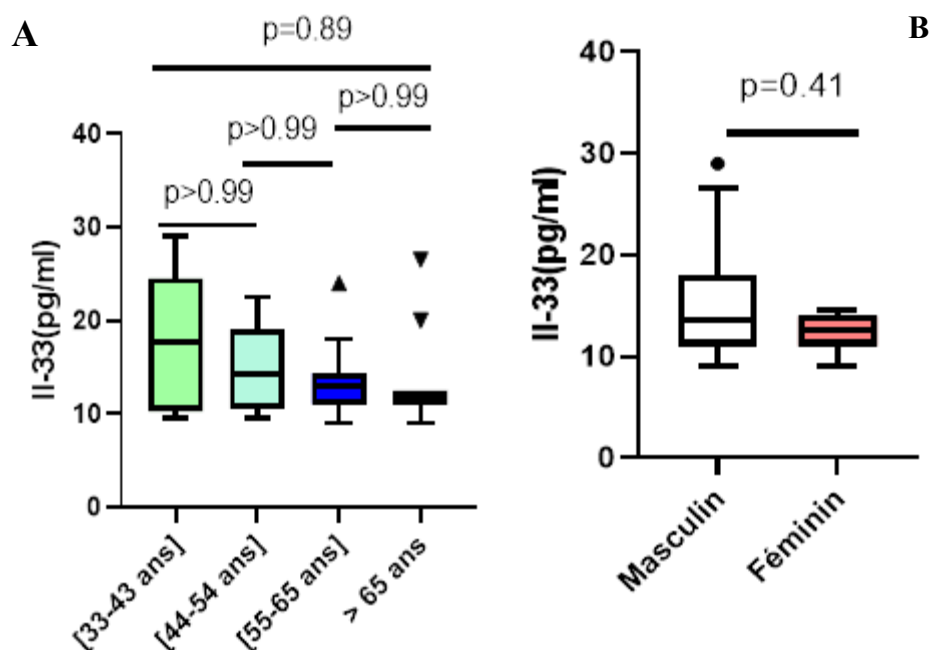


Figure 8 : Taux d'expression sérique de l'IL 33 chez les goutteux en fonction des tranches d'âges et du sexe

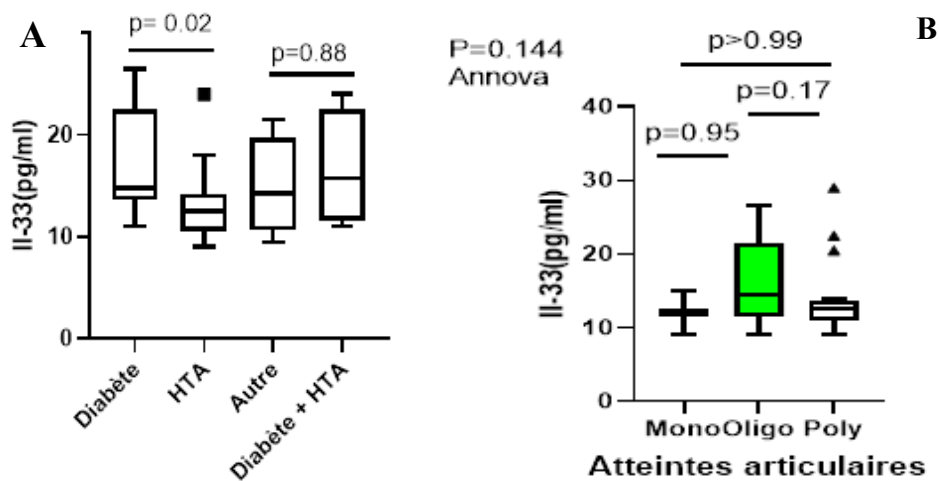


Figure 9 : Concentrations plasmatiques de l'IL 33 chez les goutteux en fonction des Comorbidités et de l'atteinte articulaire

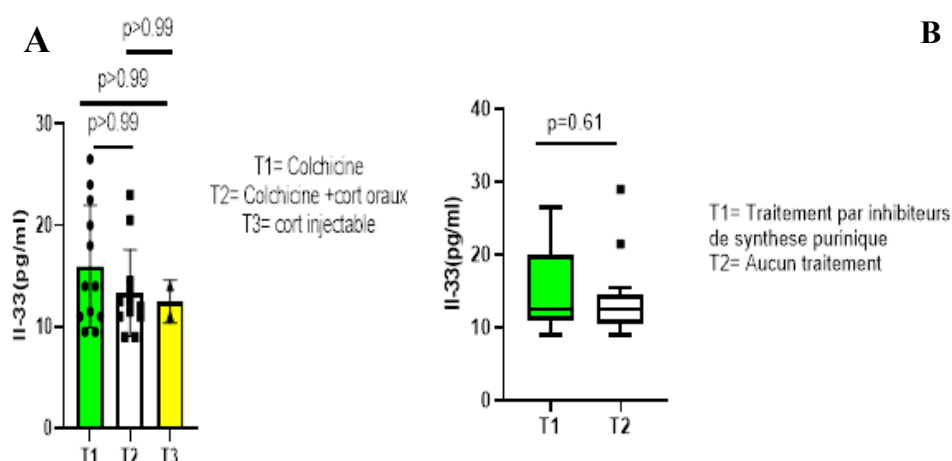


Figure 10 : Concentrations plasmatiques de l'IL 33 chez les patients atteints de goutte selon le traitement de la crise et le traitement de fond

Cependant, nous avons trouvé une association statistiquement significative entre les concentrations d'IL-33 et le diabète ($p < 0,05$), ainsi que chez les patients souffrant à la fois de diabète et d'hypertension.

Nous avons observé plusieurs corrélations entre les taux sériques d'IL-33 et d'autres paramètres, bien qu'elles n'étaient pas statistiquement significatives ($p > 0,05$). Il existait une corrélation négative entre l'IMC et la concentration de l'IL-33 ($r < 0$), de même qu'entre l'uricémie et les taux sériques d'IL-33. De façon similaire, les taux de HDL, d'urée et de créatinine étaient négativement corrélés aux taux d'IL-33 ($r < 0$ pour chacun). À l'inverse, une corrélation positive a été mise en évidence entre l'âge et les concentrations d'IL-33 ($r > 0$). Malgré ces corrélations, aucune association statistiquement significative n'a été trouvée entre les taux sériques d'IL-33 et ces variables.

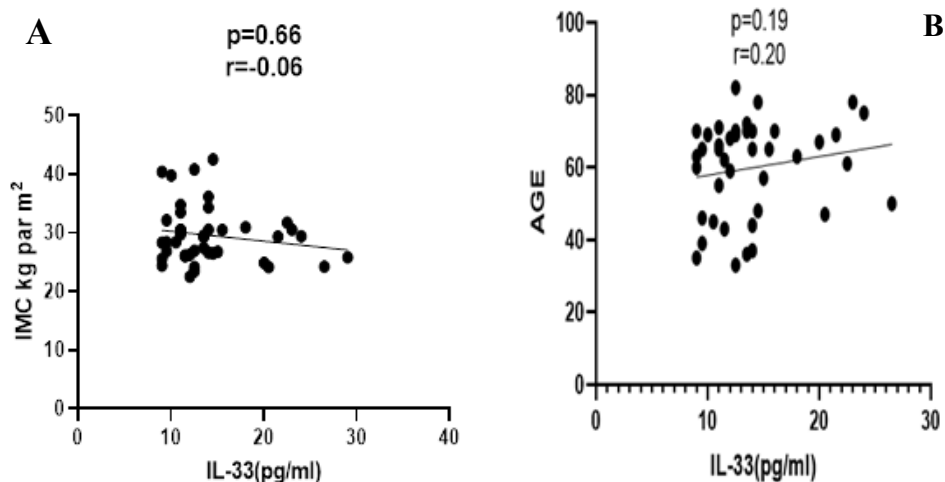


Figure 11 : Association entre l'IL 33 et certains paramètres tels que l'IMC et l'âge

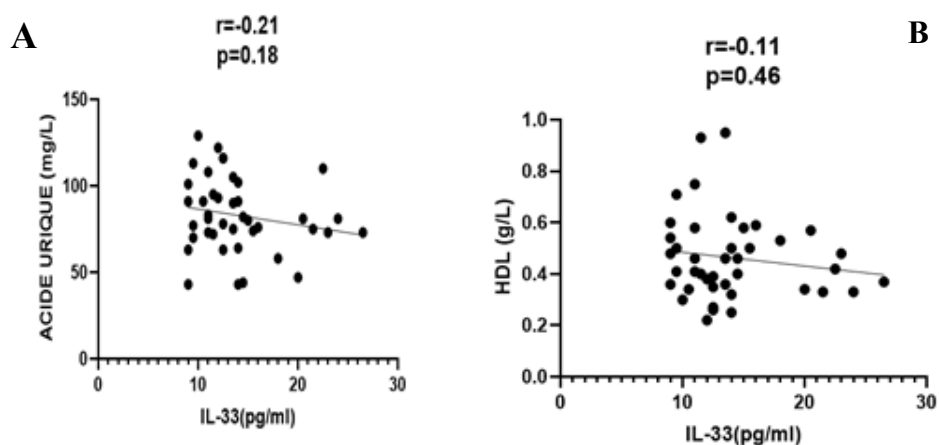


Figure 12 : Association entre l'IL 33 et certains paramètres biochimiques : uricémie et HDL

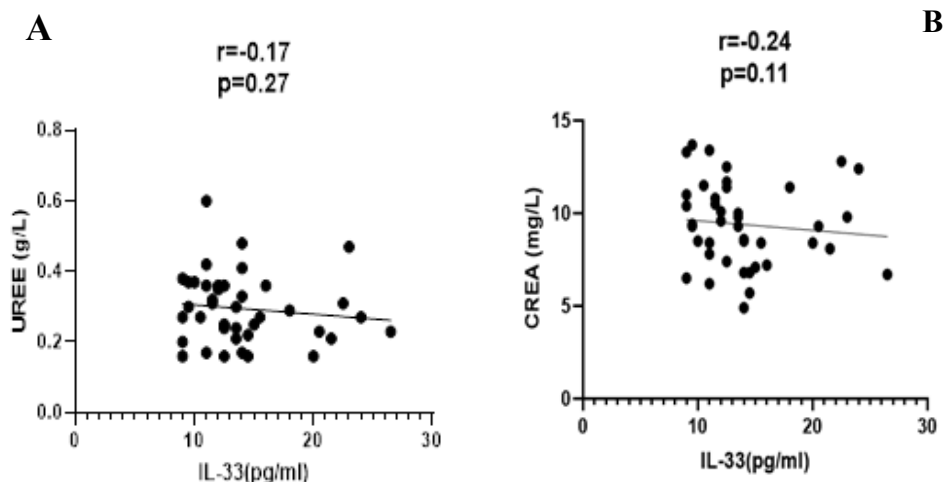


Figure 13 : Association entre l'IL 33 et certains paramètres biochimiques : urée et créatinine

Tableau 1 : évaluation des facteurs de risque

Variables	Modalités	Moyenne IL-33 (pg/ml)	P valeur
Genre	Féminin	12.1 ± 1.9	0.41
	Masculin	14,7 ± 5.4	
Diabète	Oui	17.1 ± 5.4	0.025*
	Non	13.6 ± 4.8	
HTA	Oui	12.9 ± 3.7	0.298
	Non	15.1 ± 5.6	
Maladie rénale	Oui	15.3 ± 4.8	0.520
	Non	16.3 ± 1.7	
Traitement pris pour la crise	Colchicine	15.9 ± 6.0	0.63
	Colchicine et Cort. Oraux	13.3± 4.27	
	Cort. Injectable	12.5± 2.12	

Discussion

Caractéristiques épidémiologiques et cliniques de la cohorte

Les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques de notre population d'étude sont largement similaires à celles décrites dans la littérature scientifique (Kemta Lekpa et al., 2024; Kuo et al., 2015; Touré et al., 2025). Cependant, la spécificité de notre cohorte réside dans la prépondérance de la forme polyarticulaire de la crise de goutte, observée chez 58,13 % des cas. Ce chiffre est supérieur à la proportion de 44,3 % rapportée par Feniche et al. (Fenniche et al., 2023), mais reste dans une lignée où les cas de monoarthrite sont minoritaires dans la plupart des études. Cette présentation clinique atypique pourrait être le reflet d'un

diagnostic tardif, d'une mauvaise observance des thérapies, ou de facteurs favorisant une dégradation simultanée de plusieurs articulations, ainsi que l'apparition de tophi.

Profil d'expression de l'IL-33

Nous avons observé des titres sériques d'IL-33 significativement plus bas chez les patients goutteux par rapport aux témoins, avec un $p = 0,0064$ ($p < 0,05$). Ce résultat est en opposition avec les conclusions de Mabrouk et al. qui, en 2021, avaient rapporté des valeurs sériques d'IL-33 plus élevées chez les patients goutteux (Mabrouk et al., s. d.).

Toutefois, nos observations peuvent être étayées par plusieurs hypothèses issues de la littérature. Miller a suggéré, en 2011, l'existence d'une nouvelle variante de l'IL-33 générée par épissage. Dans un contexte apoptotique, cette variante, dépourvue du site de clivage, serait inactivée par la caspase I, perdant ainsi sa fonction pro-inflammatoire (Miller, 2011). Par ailleurs, les travaux de Wu et al. ont démontré que l'IL-10 peut inhiber l'expression de l'IL-33 dans les macrophages, perturbant ainsi la signalisation du facteur NF- κ B et interrompant la réponse inflammatoire (Wu et al., 2020). Il est également possible que les traitements pris par les patients, y compris ceux en automédication, aient influencé nos résultats.

Corrélations et associations cliniques

Nos statistiques révèlent deux corrélations positives : l'une entre les taux d'IL-33 et l'âge, et l'autre entre l'IL-33 et la durée de la crise. En dehors de ces observations, aucun paramètre clinique ou pathologique n'était associé de manière statistiquement significative aux variations de notre alarmine, à l'exception du diabète ($p = 0,025$; $p < 0,05$). Cette association suggère que le diabète lui-même pourrait être responsable de la variation des taux d'IL-33, car il est connu pour induire une inflammation systémique de bas grade et des complications microvasculaires (Caner et al., 2014), indépendamment du type de la maladie.

En dépit de ces constats, nos résultats ne nous permettent pas de percevoir l'IL-33 comme une cible thérapeutique pertinente pour la gestion des crises de goutte. Il serait bénéfique que de futures recherches soient menées sur cette thématique, en particulier chez des patients nouvellement diagnostiqués et n'ayant reçu aucun traitement, afin d'éliminer les biais liés à la médication.

Conclusion

La présentation sociodémographique, clinique et thérapeutique de notre cohorte est globalement en accord avec les données de la littérature. Néanmoins, nos trouvailles se distinguent par une prépondérance de la forme

polyarticulaire de la goutte, ce qui pourrait indiquer un diagnostic ou une prise en charge tardive dans cette population.

Limites de l'étude et perspectives

L'une des principales faiblesses de notre travail réside dans la taille de l'échantillon. Un échantillon plus large serait nécessaire pour confirmer nos conclusions et explorer davantage le rôle de l'IL-33 dans la physiopathologie de la goutte. Il serait également pertinent de mener des études sur des patients naïfs de traitement afin d'éliminer les biais potentiels liés à la médication.

Conflit d'intérêts : Les auteurs n'ont signalé aucun conflit d'intérêts.

Disponibilité des données : Toutes les données sont incluses dans le contenu de l'article.

Déclaration de financement : Les auteurs n'ont obtenu aucun financement pour cette recherche.

References:

1. Bardin, T., & Cohen-Solal, A. (2011). *Goutte et pathologies cardiovasculaires*. EM-Consulte. <https://www.em-consulte.com/article/669620/goutte-et-pathologies-cardiovasculaires>
2. Caner, S., Usluoğulları, C. A., Balkan, F., Büyükcım, F., Kaya, C., Saçıkara, M., Koca, C., Ersoy, R., & Çakır, B. (2014). Is IL-33 useful to detect early stage of renal failure? *Renal Failure*, 36(1), 78-80. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2013.832313>
3. Fenniche, I., Ben Jemaa, S., Dhifallah, M., Feki, A., Gassara, Z., Ezzedine, M., Kallel, M. H., Fourati, H., Akrou, R., & Baklouti, S. (2023). *La goutte : Profil épidémiologique, clinique et facteurs de risques*. ResearchGate. https://www.researchgate.net/publication/376130317_La_goutte_profil_epidemiologique_clinique_et_facteurs_de_risques
4. Garlanda, C., Dinarello, C. A., & Mantovani, A. (2013). The interleukin-1 family : Back to the future. *Immunity*, 39(6), 1003-1018. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.11.010>
5. Jamilloux, Y., Bourdonnay, E., Gerfaud-Valentin, M., Py, B. F., Lefeuvre, L., Barba, T., Broussolle, C., Henry, T., & Sève, P. (2018). [Interleukin-1, inflammasome and autoinflammatory diseases]. *La Revue De Medecine Interne*, 39(4), 233-239. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2016.07.007>

6. Kemta Lekpa, F., Chaibou, O. A., Simeni Njonnou, S. R., Namme, L. H., & Choukem, S. P. (2024). Épidémiologie de la goutte au Cameroun : Quelle évolution entre 2004 et 2023 ? *Revue du Rhumatisme*, 91, A261. <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2024.10.137>
7. Korng Ea, H. (2011). De l'hyperuricémie à la goutte : Physiopathologie. *Revue du Rhumatisme*, 78, S103-S108. [https://doi.org/10.1016/S1169-8330\(11\)70021-7](https://doi.org/10.1016/S1169-8330(11)70021-7)
8. Kuo, C.-F., Grainge, M. J., Zhang, W., & Doherty, M. (2015). Global epidemiology of gout : Prevalence, incidence and risk factors. *Nature Reviews. Rheumatology*, 11(11), 649-662. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.91>
9. Mabrouk, R., Mostafa, A., El Najjar, M., & Abd El Monaem, M. (s. d.). *TAUX SÉRIQUE D'IL-33 CHEZ LES PATIENTS GOUTTIENS RÉSINAUX*. Consulté 18 septembre 2025, à l'adresse https://asmj.journals.ekb.eg/article_192589.html
10. Miller, A. M. (2011). Role of IL-33 in inflammation and disease. *Journal of Inflammation (London, England)*, 8(1), 22. <https://doi.org/10.1186/1476-9255-8-22>
11. Neogi, T., Jansen, T. L. T. A., Dalbeth, N., Fransen, J., Schumacher, H. R., Berendsen, D., Brown, M., Choi, H., Edwards, N. L., Janssens, H. J. E. M., Lioté, F., Naden, R. P., Nuki, G., Ogdie, A., Perez-Ruiz, F., Saag, K., Singh, J. A., Sundy, J. S., Tausche, A.-K., ... Taylor, W. J. (2015). 2015 Gout classification criteria : An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(10), 1789-1798. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208237>
12. Touré, S., Pamanta, S., Diallo, S. F., Djonh, M. D., Touré, M. I., Maiga, A. B., Nanakassé, B., Cissé, C. A. K., Kodio, B., Sangaré, F., Diakité, F., Diakité, F., Konaté, M., Touré, A., Tolo, N., Keita, K., Cissoko, M., Landouré, G., Traoré, H. A., & Cissé Idrissa, A. (2025). *La Crise de Goutte chez le Sujet Malien : Une Étude Hospitalière de 831 Cas*. ResearchGate. https://www.researchgate.net/publication/391344575_La_Crise_de_Goutte_chez_le_Sujet_Malien_Une_Etude_Hospitaliere_de_831_Cas
13. Wu, M., Tian, Y., Wang, Q., & Guo, C. (2020). Gout : A disease involved with complicated immunoinflammatory responses: a narrative review. *Clinical Rheumatology*, 39(10), 2849-2859. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05090-8>