

# Goutte : de l'antiquité aux temps modernes



Thomas Bardin

Institut Mutualiste Montsouris, Paris

Université Paris-Cité

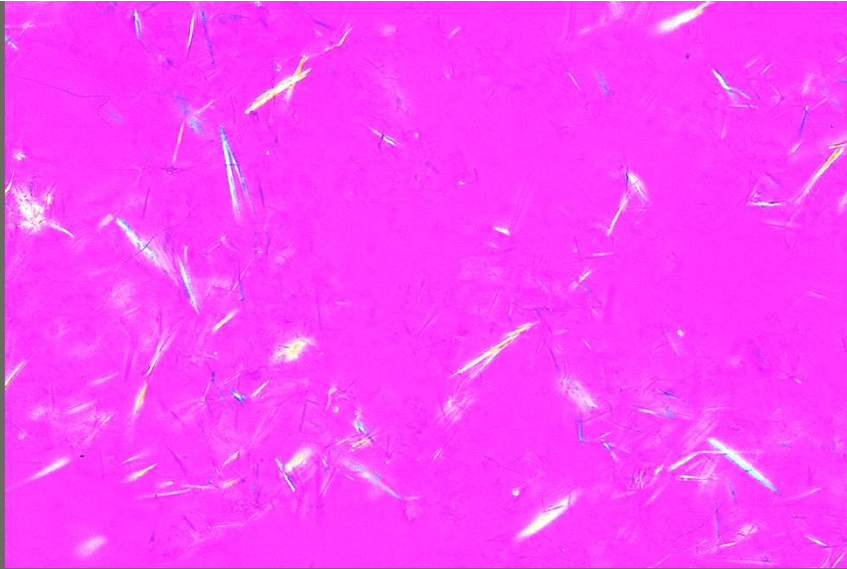
# Goutte

- Connue depuis l'antiquité
- la « reine des maladies» et la « maladie des rois»
- Un exemple type des hésitations de la Médecine au cours du temps et le triomphe final de la recherche: une maladie très invalidante peut maintenant être guérie

# Gout

- A disease due to the deposition of Monosodium urate crystals into the joints
- A complication of chronic excess of uric acid
- Features include
  - Acute gout
  - Chronic urate arthropathies
  - Renal complications : uric acid lithiasis and urate nephropathy
- Management includes
  - Treatment of crystal-induced inflammation
  - Dissolution of crystals by urate lowering drugs

The culprit : MSU crystals



Acute podagra



Chronic Gout

# Goutte dans l'Antiquité

- Décrite dans un papyrus égyptien (2640 avt JC)
- Connue des Grecs et Romains « la maladie qui empêche de marcher »
- Différenciée des rhumatismes
- 5 è siècle avtJC. Aphorismes d'Hippocrate sur la podagre (pied pris dans un piège)
- Traitement : froid et purgatifs

# 5 aphorismes d'Hippocrates sur la goutte

Aphorisme	
VI-28	Les Eunuques ne deviennent pas goutteux ou chauves
VI-29	Les femmes ne font pas la goutte avant que leurs règles cessent
VI-30	Un jeune ne fait pas la goutte avant l'activité sexuelle
VI-40	Dans les affections goutteuses, l'inflammation cède en 40 j
XI-50	Les affections goutteuses sont actives au printemps et à l'automne

# Théorie génitale de la goutte

- A suivi les aphorismes d'Hippocrates
- Remise en question par Sénèque et Galien
- Encore vivante dans l'Antiquité et au Moyen Âge : Traitement par castration proposé
- La débauche et l'activité sexuelles ont été considérées comme des facteurs pathogéniques jusqu'au 19<sup>e</sup> siècle



Ambroise Paré (1509-1590) a écrit que le coït après le déjeuner était une source importante de goutte..

# Goutte dans l'empire romain

- Senèque (4 B.C.-65 A.D.), Pline l'ancien(23-79 A.D.) citent fréquemment la «podagre »
- Soranus d'Ephèse (117-161 A.D.) : première description des crises de goutte
- Aretaeus le Cappadocien (120-161 A.D.) : reconnaît la nature intermittente de la goutte aiguë et rapporte l'observation d'un goutteux qui gagna le marathon aux jeux olympiques en phase intercritique



Claude Galien (129-200 A.D.) : 1<sup>ère</sup> description de tophus  
Attribue la goutte à la débauche, l'intempérance et à un trait génétique

# Goutte au Moyen Age

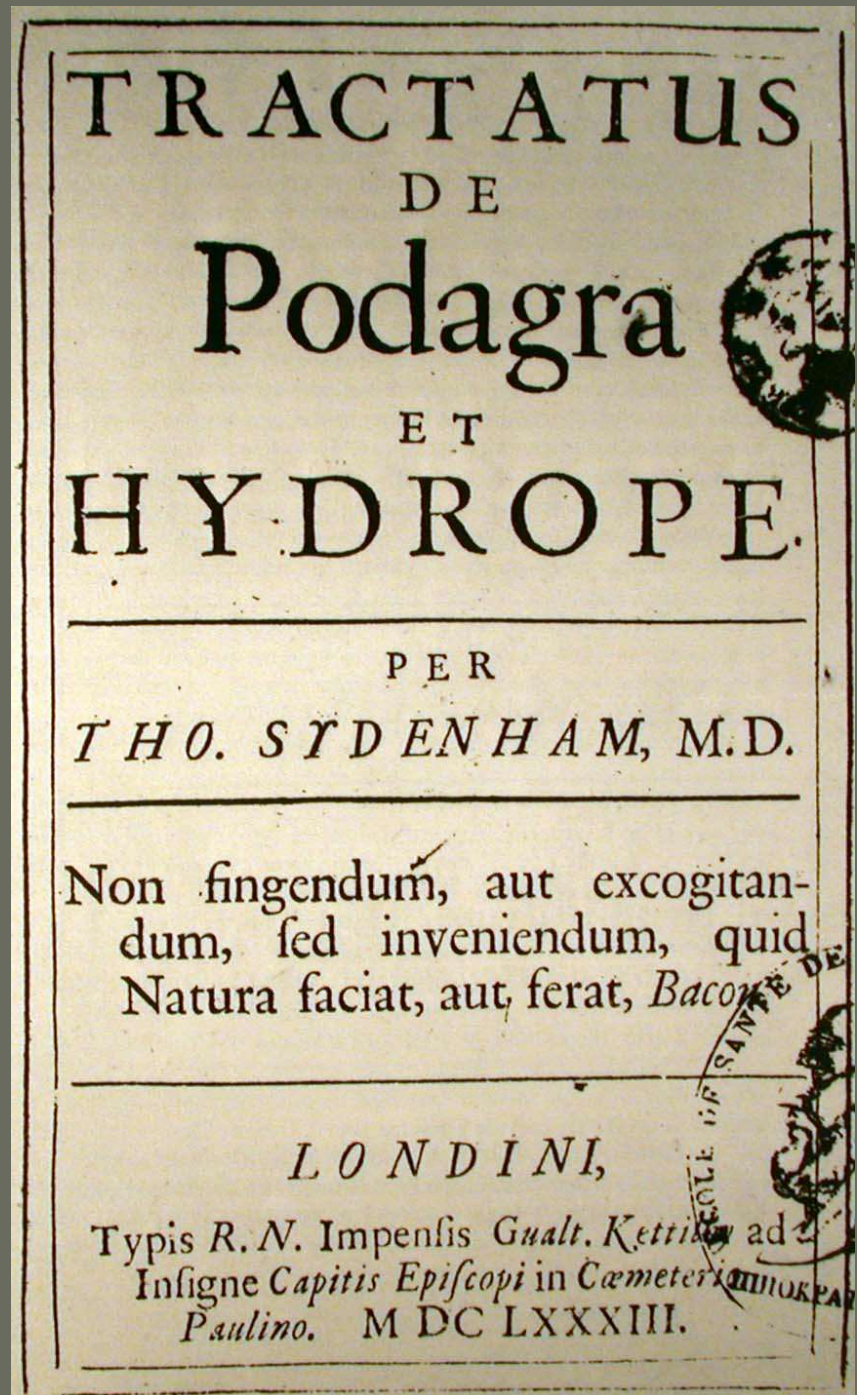
- La podagre n'est plus différenciée des autres arthrites
- Geoffroi de Villehardoin utilise le terme « Goutte » dans sa description en 1207 du comte Hughes de Saint Paul «*qui malades estoit d'une grant maladie de goutte, qui le tenoit es genols et es pies*»
- Vient du latin du 10<sup>e</sup> siècle *gutta*, une goutte
- Reflète la croyance d'Hippocrate (la maladie est causée par la chute goutte par goutte d'un poison dans l'articulation)

# XVII<sup>ème</sup> siècle : description exacte de la crise de goutte

- Danniel Sennert (1572-1637) publie en 1631 un livre *de arthritide*, contenant une bonne description des crises de goutte, qu'il n'individualise cependant pas formellement des autres types d'arthrite
- Thomas Sydenham (1624-1689), lui-même atteint de goutte, donne en 1683 une description très précise des crises aiguës de goutte, décrit aussi la goutte chronique et distingue le RAA de la goutte



Thomas Sydenham (1624-89)

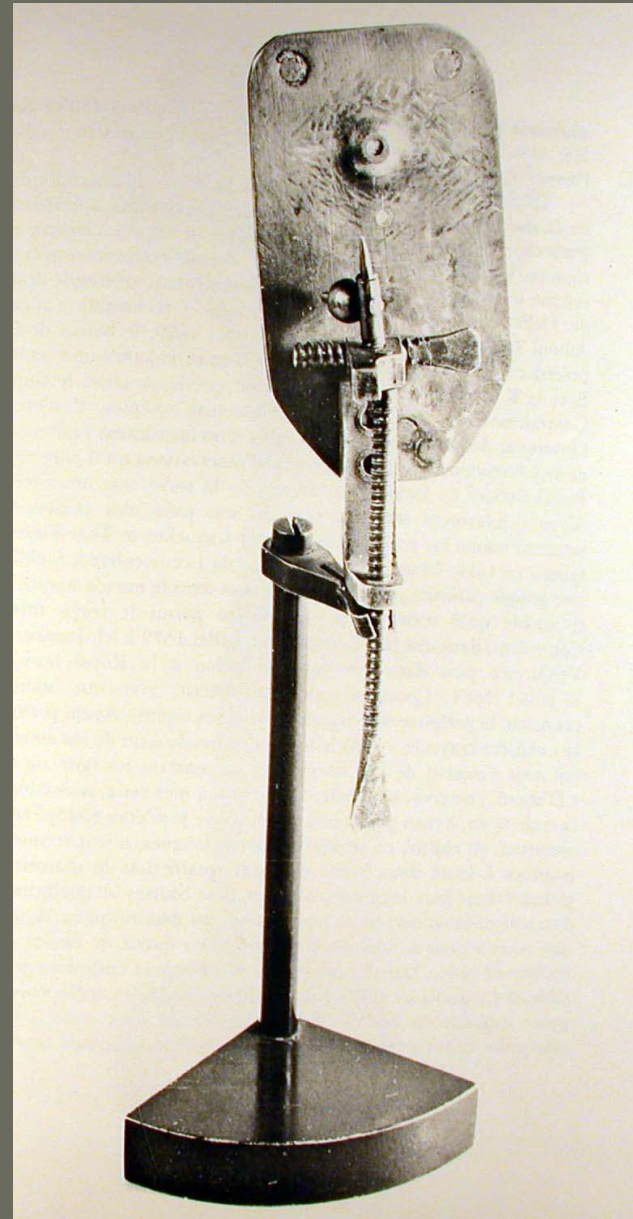


# 1698: 1<sup>ère</sup> description de cristaux dans les Tophus

- Antonie van Leeuwenhoeck, un marchand d'étoffes à Delft construit un microscope rudimentaire et regarde un matériel provenant d'un tophus
- Il décrit avec grande exactitude la morphologie des cristaux d'urate, sans connaître leur nature chimique (communication à la *Royal Society of London* le 25 juillet 1698)



Antonie van Leeuwenhoek  
(1632 - 1723)

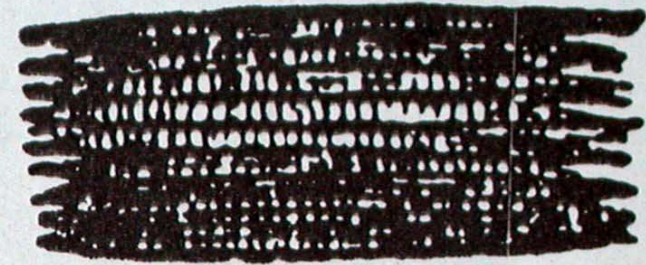


Son microscope

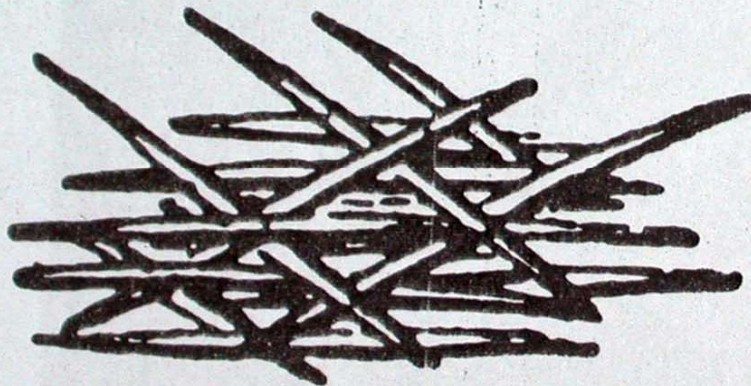
*Fig:* A



B



C



D



Fig. 1-2. First known picture of crystals of sodium urate obtained from a gouty tophus, drawn by Antoni van Leeuwenhoek, the inventor of the microscope, 1679. Source: McCarty (8). (Reproduced with the kind permission of Swets and Zeitlinger, Ltd., Amsterdam.)

# Goutte aux 18<sup>è</sup>/19<sup>è</sup> siècles

- Maladie très populaire
- Maladie des rois, des riches et des gens brillants
- Reliée à la bonne chère et au vin
- Considérée comme un avantage social
- Havelock Ellis spécula que la goutte était un marqueur de génie

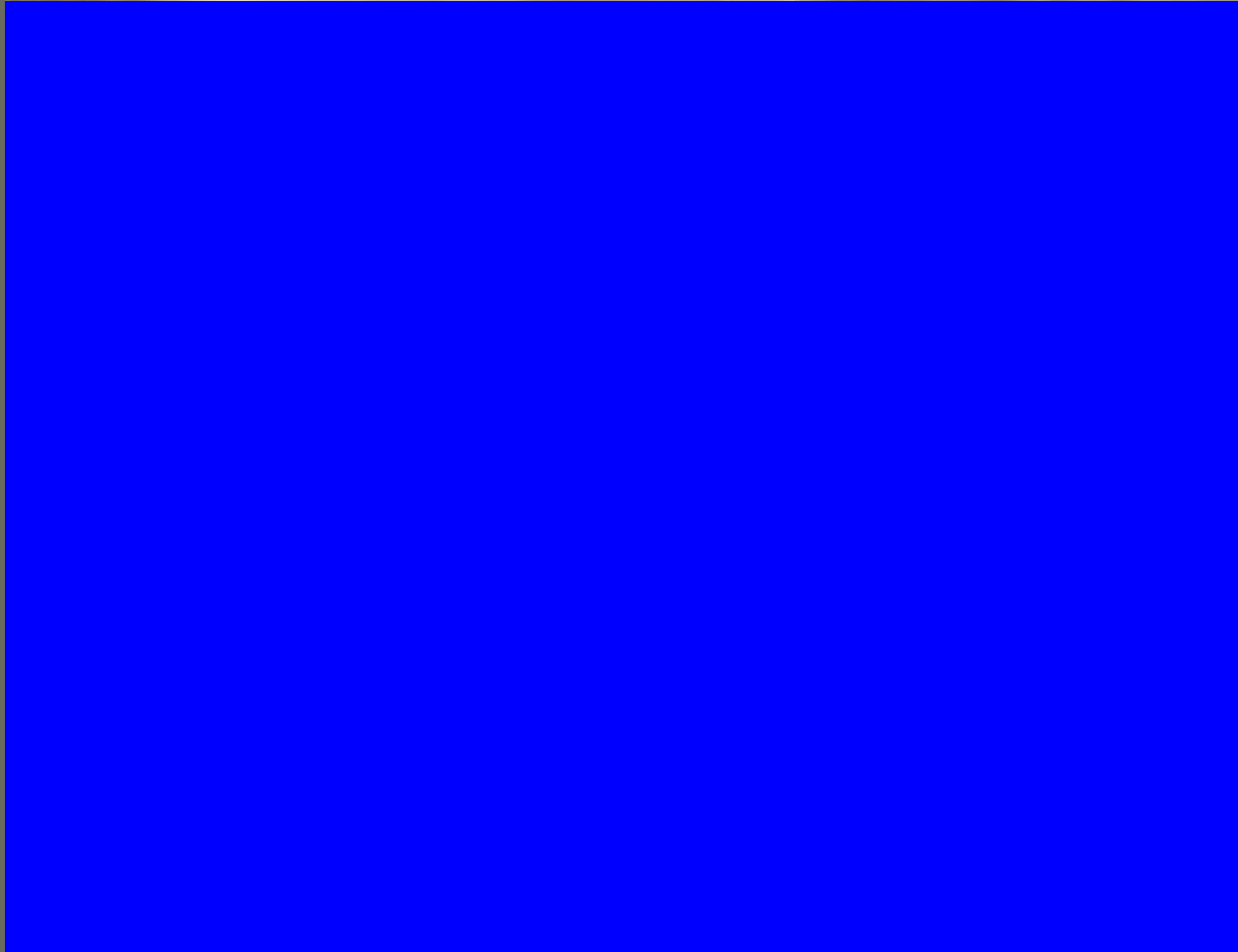
**Table 6.2** Some famous gout sufferers (in no particular order!)

---

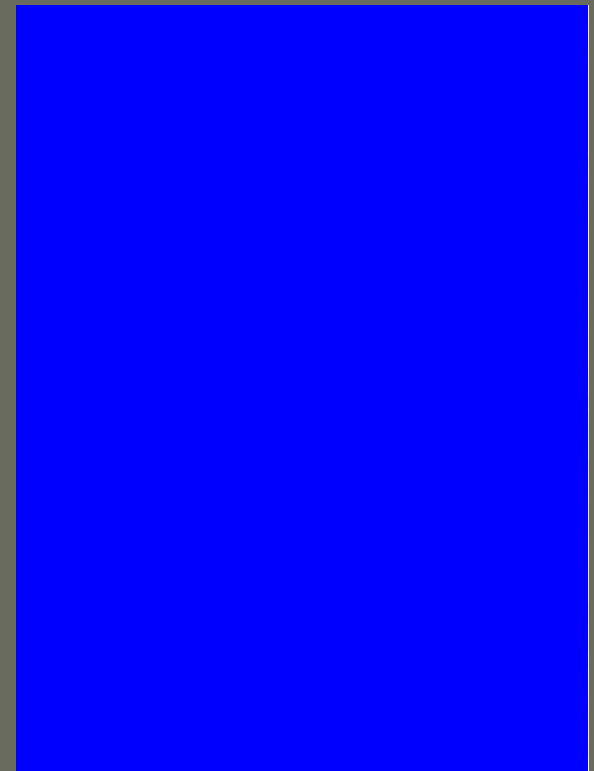
Charles Darwin	Edward Gibbon
Horace Walpole	Alexander Pope
Alfred Tennyson	Neville Chamberlain
Charles Scudmore	William Congreve
David Garrick	Thomas Graz
Queen Anne	Lord Chesterfield
W. S. Gilbert	W. H. Woollaston
Caleb Parry	Agrippa
William Harvey	George IV
John Hunter	Louis XIV
Samuel Johnson	Benjamin Franklin
Lord Palmerston	James I
Horatio Nelson	The Medici Brothers
Sir John Falstaff	Casanova
Harold the Saxon	Martin Luther
Oliver Cromwell	John Calvin
John Wesley	Lord Burghley
Cardinal Wolsey	Thomas Sydenham
Robert Boyle	Francis Bacon
Christopher Columbus	Isaac Newton
William Pitt	John Milton
Henry Fielding	Admiral Lord Howe

---

# Les caricatures de la goutte



The Gout,  
James Gillray  
1799



*La goutte, qui brûle comme un fer rouge manié par le diable lui-même, est, selon la sagesse populaire du siècle dernier, le mal qui punit justement les poètes, les débauchés... et les ivrognes.*









Pub Oct. 21. 1799. by J. W. Fores. No. 1. Piccadilly

Folio of Caricatures lent for sale

A Sudden Call, or One of the CORPORATION,  
Summoned from his favorite Amusement



*Les manifestations gouteuses sont  
très rares chez  
les véritables alcooliques*

and the TISIC.

the COLIC,

PUNCH cures the GOUT,



# Impact de l'histoire sur l'image de la maladie

- Cette image de goutte, maladie auto infligée par la débauche, l'alcool et la suralimentation est encore très présente
- Elle participe au manque d'intérêt de nombreux médecins pour la maladie
- Elle est fausse !!! La principale cause de la goutte est génétique

# Goutte aux 18<sup>e</sup>/19<sup>e</sup> siècles

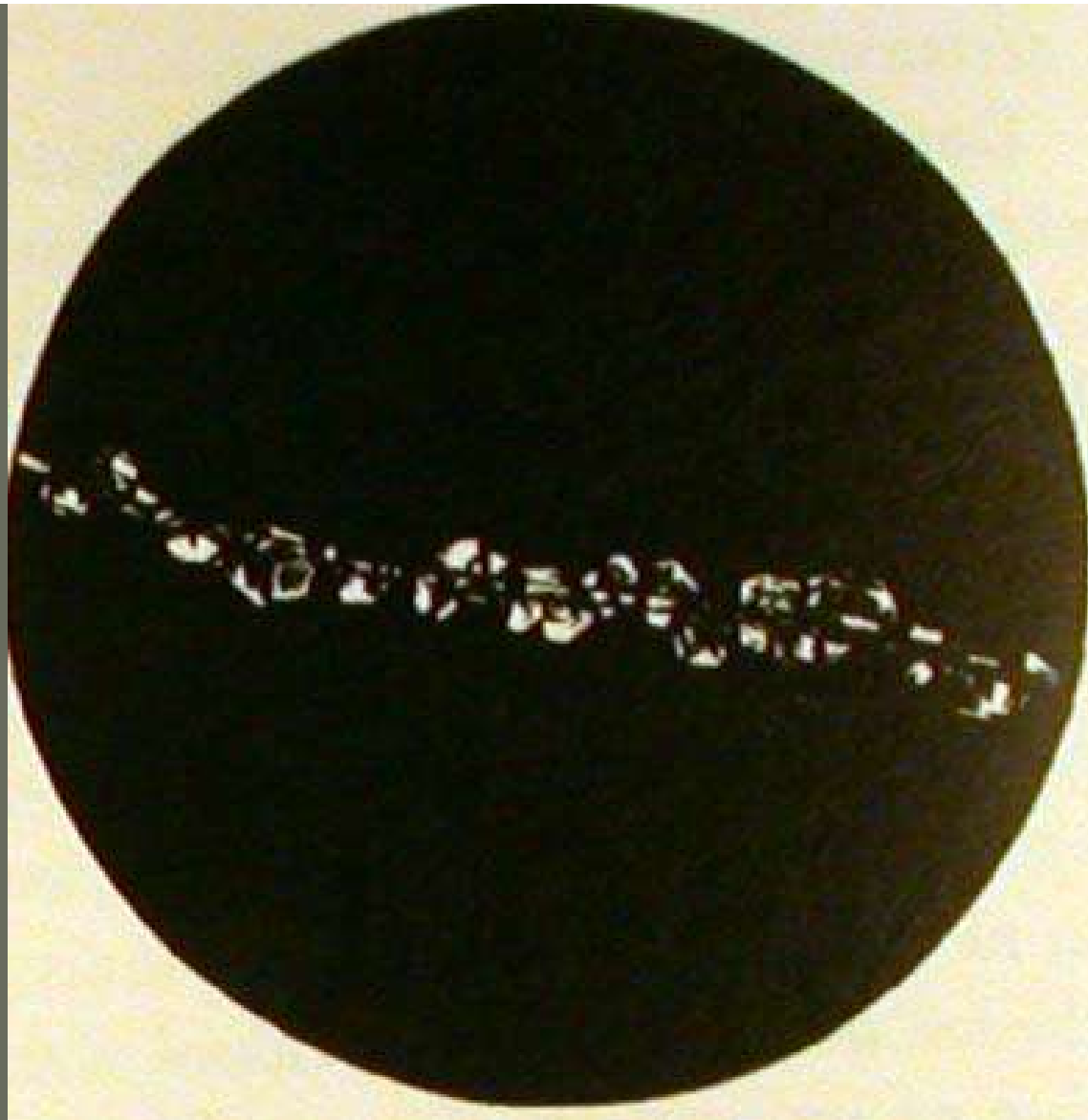
- La « Reine des maladies » est encore très mal comprise
- La « diathèse goutteuse » est tenue responsable d'un grand nombre de manifestations générales « *goutte remontée* » au coeur, poumons, cerveau, veines et artères, scrotum et testicules en plus des reins

# Acide urique et goutte

- 1776 : Le chimiste suédois Scheele identifie l'acide lythique (urique) dans un calcul rénal
- 1797 le chimiste anglais Wollaston identifie l'urate dans un tophus
- 1848 : Garrod découvre l'hyperuricémie de la goutte



Sir Alfred Baring Garrod (1819-1907)  
« The High Priest of Gout »



Test du fil de Garrod: après suspension d'un fil de lin dans le sérum d'un patient goutteux pendant 18 à 48 heures, des cristaux d'acide urique peuvent être observés en microscopie optique à lumière polarisée. On ne peut observer les cristaux que dans les sérums de patients atteints de goutte, alors que les cristaux ne se forment pas dans les sérums non goutteux.

*Garrod AB. The nature and treatment of gout. London, Walton and Maberly, 1859*

# Garrod. The nature and treatment of gout and rheumatic gout. 1863

- 1. Dans la vraie goutte, l'acide urique est invariablement présent dans le sang en quantité anormale, à la fois avant et au moment de l'attaque, et est essentiel à sa production; mais cet acide peut occasionnellement exister en grande quantité dans le liquide circulant sans apparition de symptômes inflammatoires. Sa seule présence n'explique ainsi pas la survenue des paroxysmes goutteux.
- 2. L'inflammation goutteuse vraie s'accompagne toujours du dépôt d'urate de soude dans la partie enflammée

## Garrod. The nature and treatment of gout and rheumatic gout. 1863

- 3. The deposit is crystalline and interstitial, and once the cartilages and ligamentous structures become infiltrated, such deposition remains from a lengthened time.
- 4. The deposited urate of soda may be looked upon as the cause and not the effect of the goutty inflammation....
- 6. The kidneys are implicated in gout, probably in its early, and certainly in its chronic stages, and the renal affection, perhaps only functional at first, subsequently becomes structural.

## Garrod. The nature and treatment of gout and rheumatic gout. 1863

- 7. The impure state of the blood, arising principally from the presence of urate of soda, is the probable cause of the disturbance which precedes the seizure, and of many of the anomalous symptoms to which gouty subjects are liable.
- 8. The causes which predispose to gout ... are either such as produce an increased formation of uric acid in the system or which lead to its retention in the blood....
- 10. In no disease but true gout is there a deposition of urate of soda in the inflamed tissues

# LA GOUTTE

SA NATURE, SON TRAITEMENT

ET

## LE RHUMATISME GOUTTEUX

PAR

**ALFRED BARING GARROD**

Membre de la Société royale de Londres, membre du Collège royal des médecins,  
Médecin de l'hôpital de King's College,  
Professeur de matière médicale et de thérapeutique à King's College.

Ouvrage traduit de l'anglais

**Par Auguste OLLIVIER**

Chef de clinique et sous-bibliothécaire à la Faculté de médecine de Paris

ET ANNOTÉ

**PAR J. M. CHARCOT**

Agrégé à la Faculté de médecine de Paris, médecin de l'hospice de la Salpêtrière,  
Chevalier de la Légion d'honneur, etc.

Accompagné de 26 figures et de 8 planches.

---

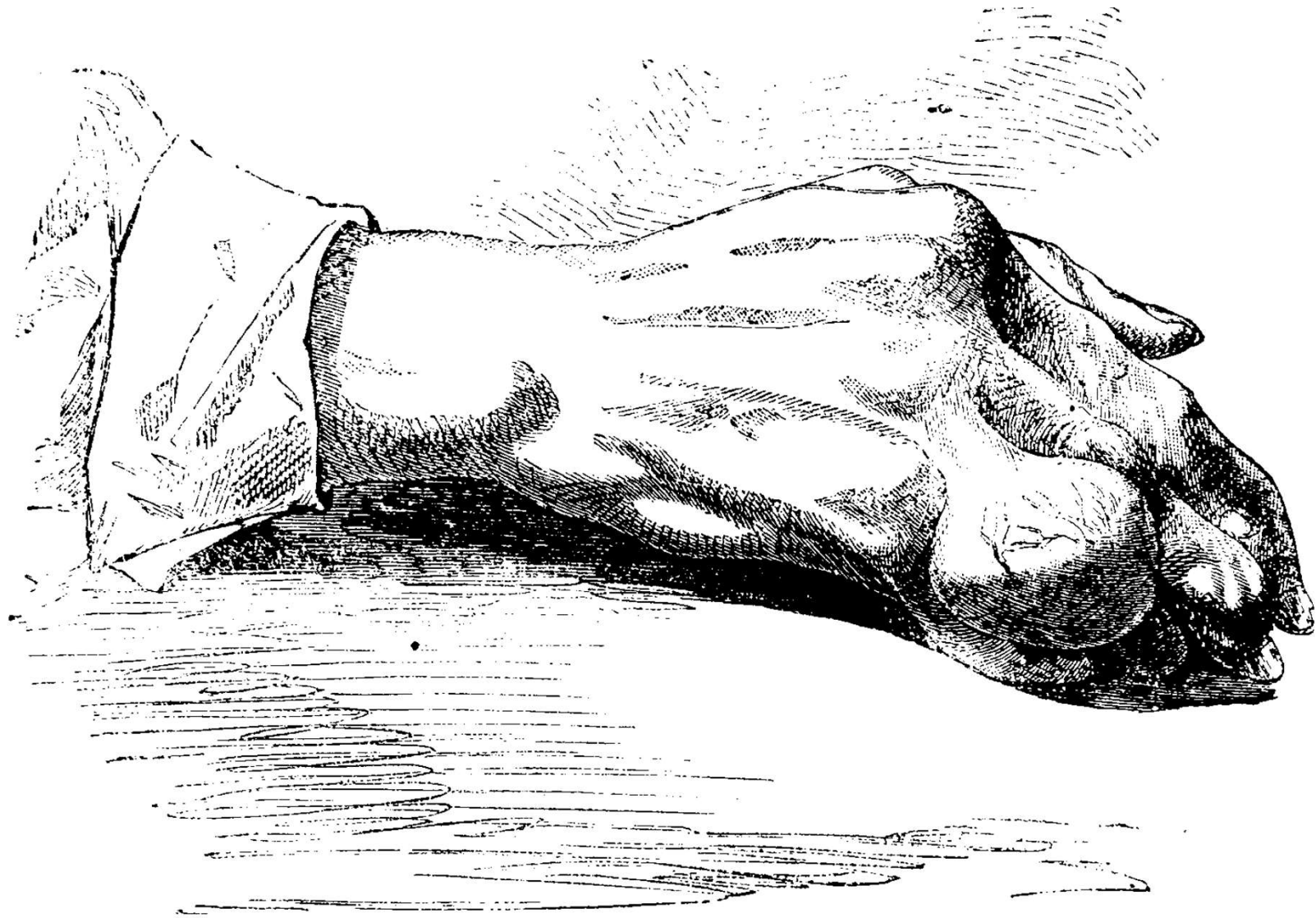
PARIS

ADRIEN DELAHAYE, LIBRAIRE-ÉDITEUR

PLACE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

1867

Tous droits réservés.



**FIG. 3.** — Main d'un malade observé à l'hôpital du Collège de l'Université. La première articulation phalangienne de l'annulaire droit paraît considérablement tuméfiée par suite de la présence de dépôts d'urate de soude à sa périphérie.

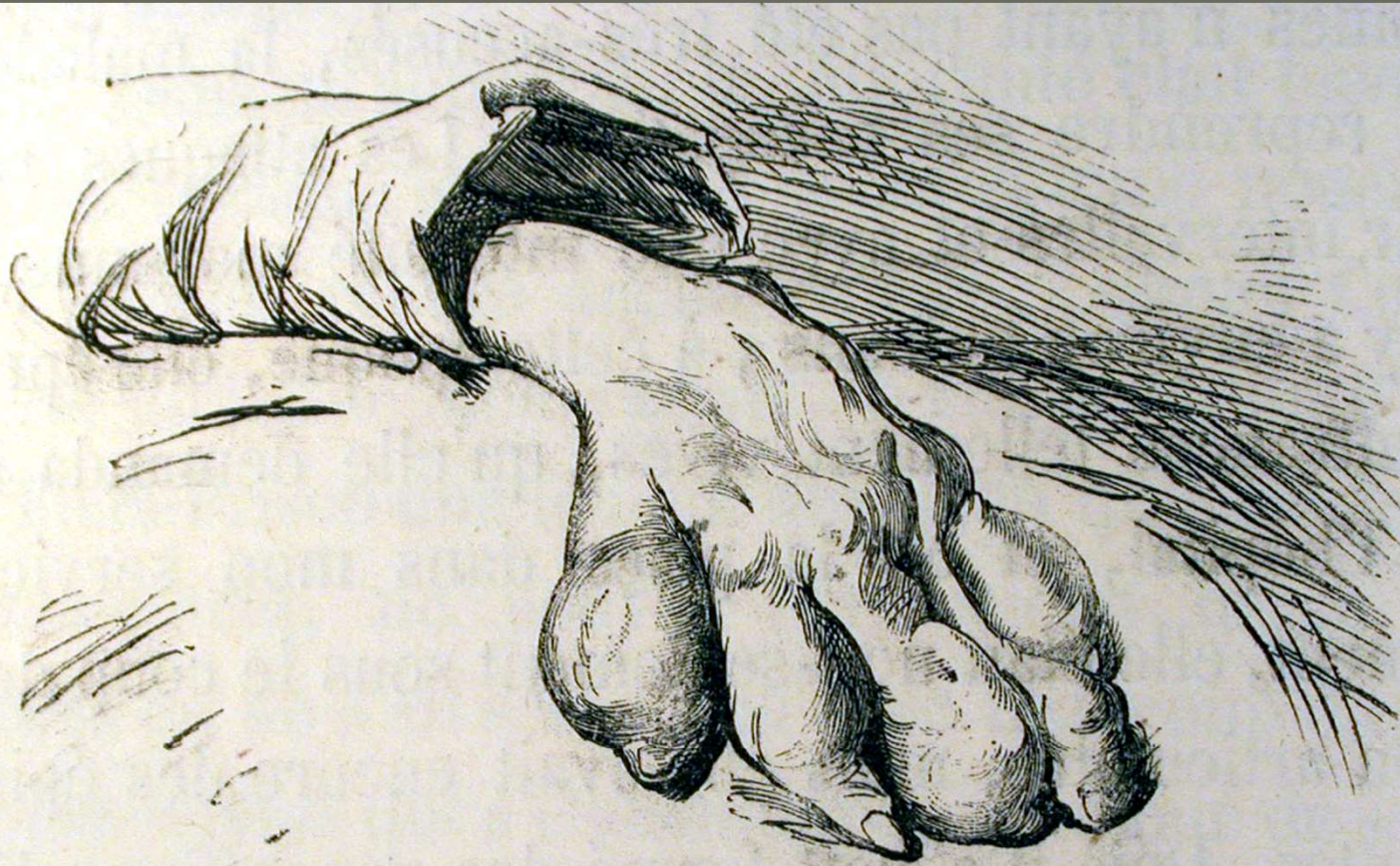


FIG. 4. — Main gauche d'une femme qui fut soignée à l'hôpital du Collège de l'Université et qui portait d'anciennes concrétions tophacées sur la plupart des membres.

Fig. 1.

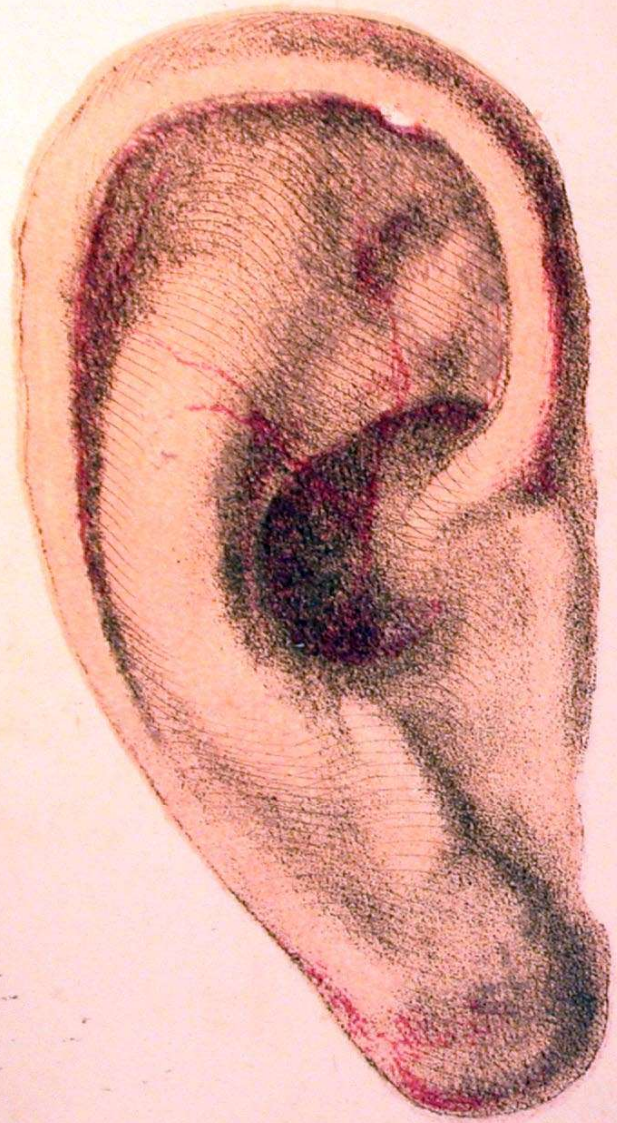
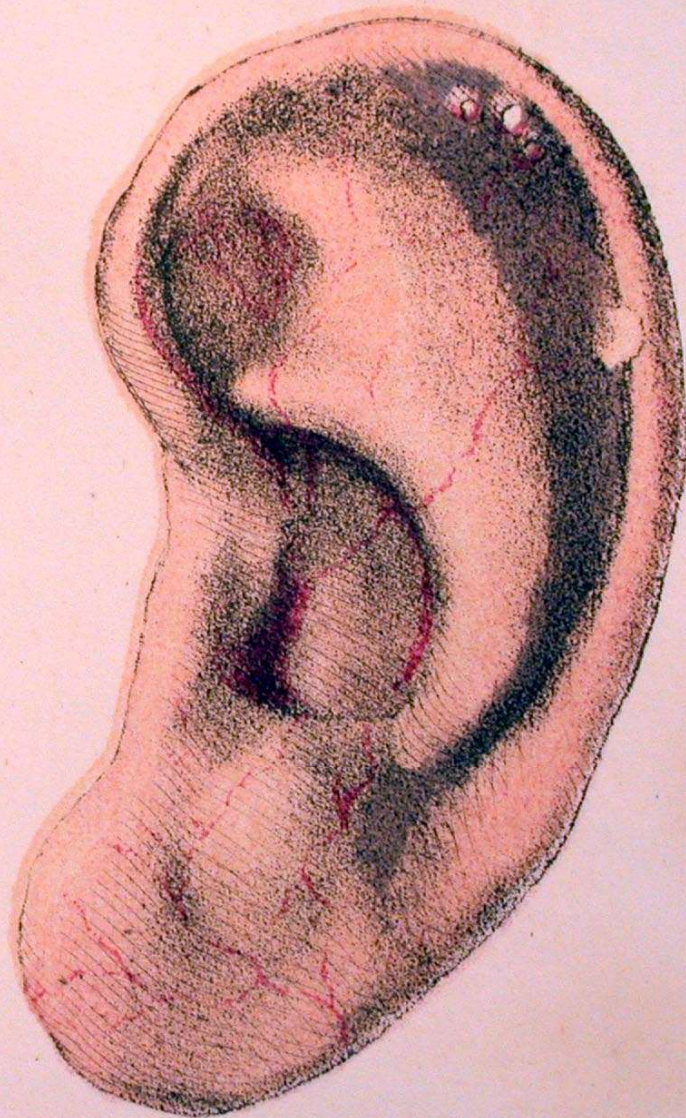


Fig. 2.



Pl. II.



*Imp. Boquet, Paris.*

Publié par Adrien Delahaye à Paris.

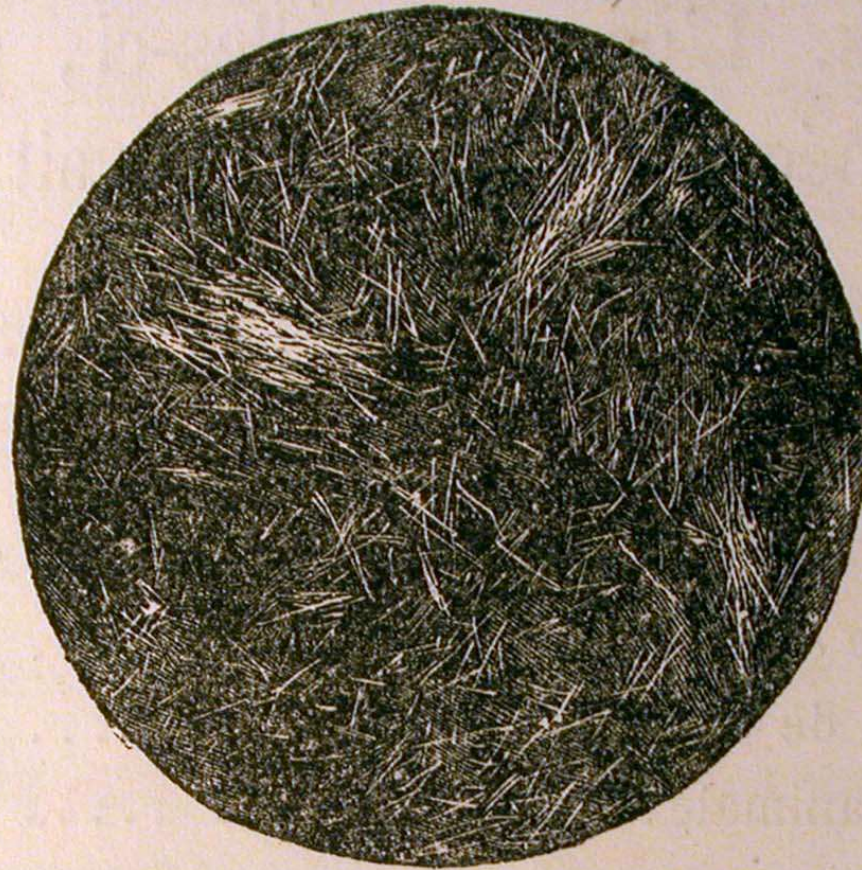


FIG. 1. — Goutte du liquide d'apparence crémeuse, obtenue en ponctionnant un dépôt d'urate de soude de formation récente. Gr. 220; lumière polarisée.

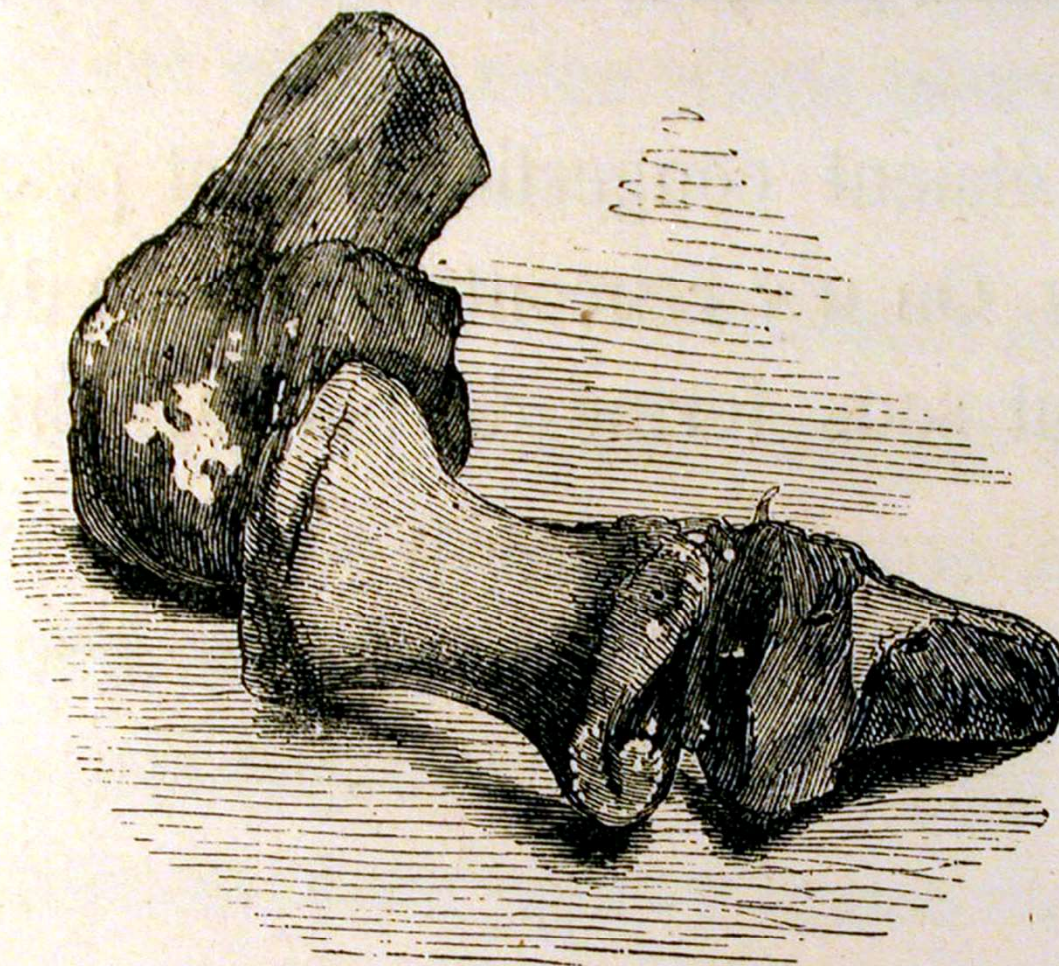


FIG. 13. — Gros orteil de E. R... Une seule attaque de goutte survenue treize ans avant la mort.

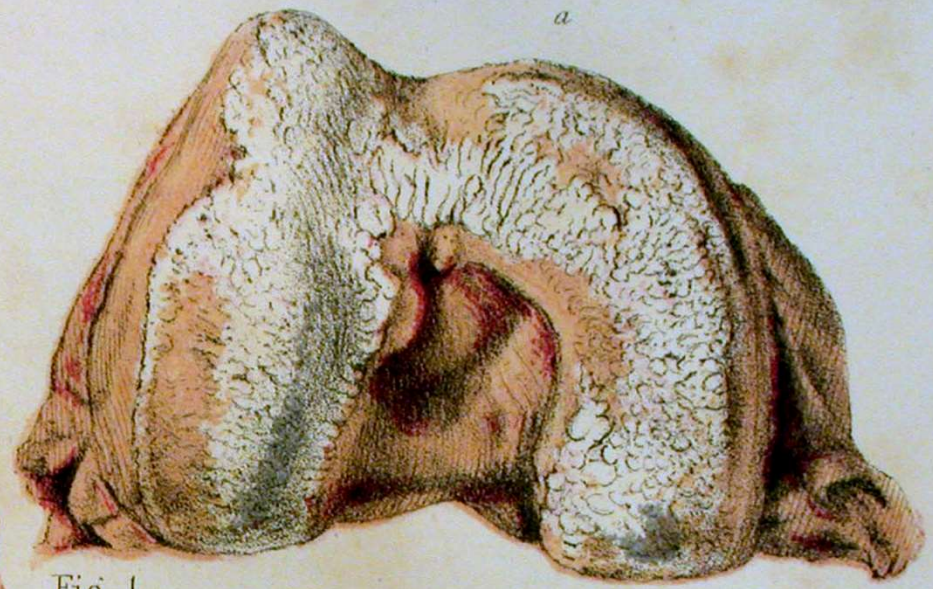


Fig. 1.



Fig. 2.

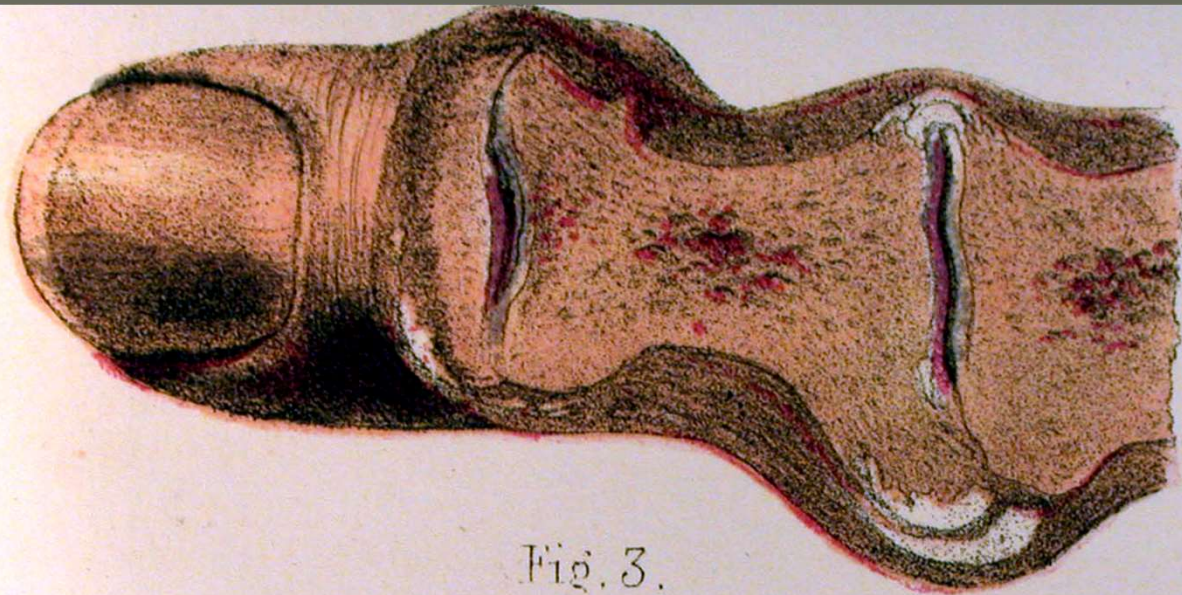
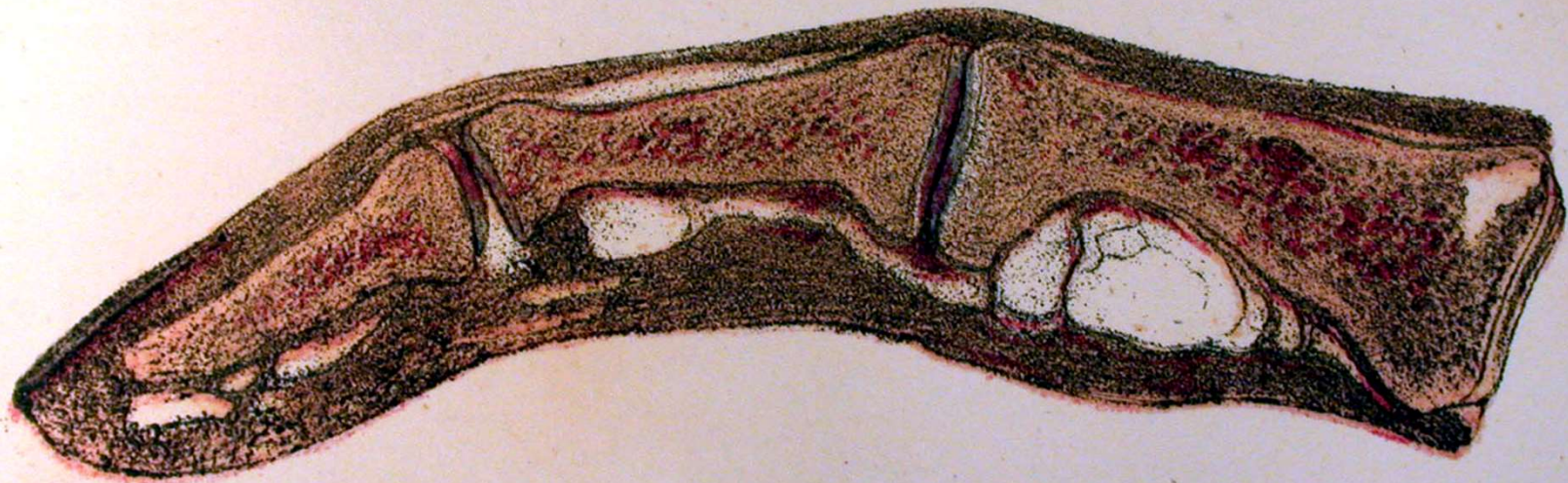


Fig. 3.



Tom. Recquet, Paris.

Fig. 1.

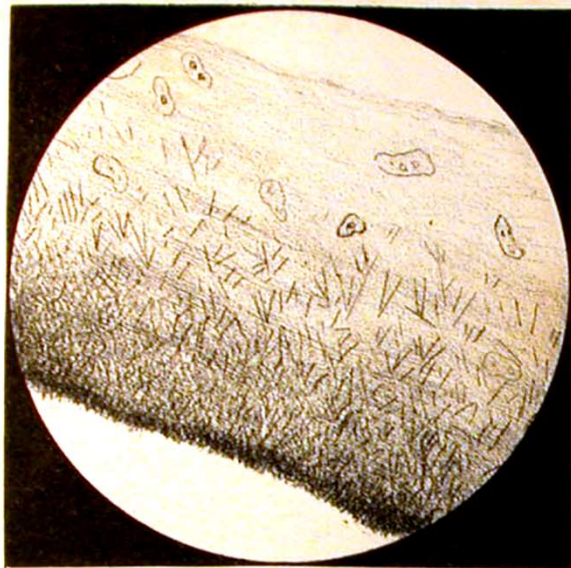


Fig. 2.

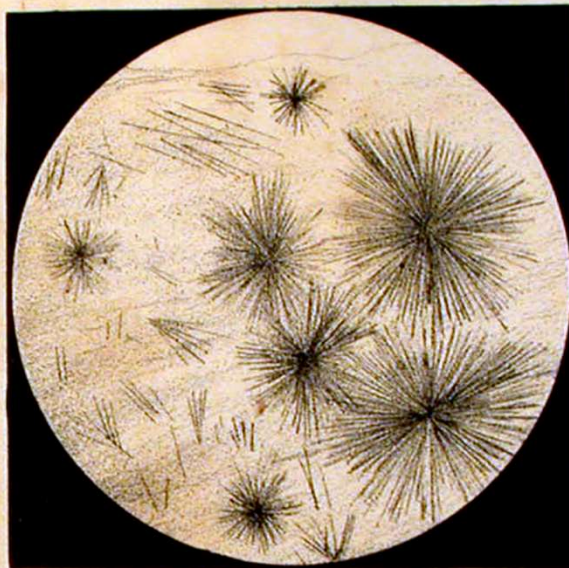


Fig. 3.

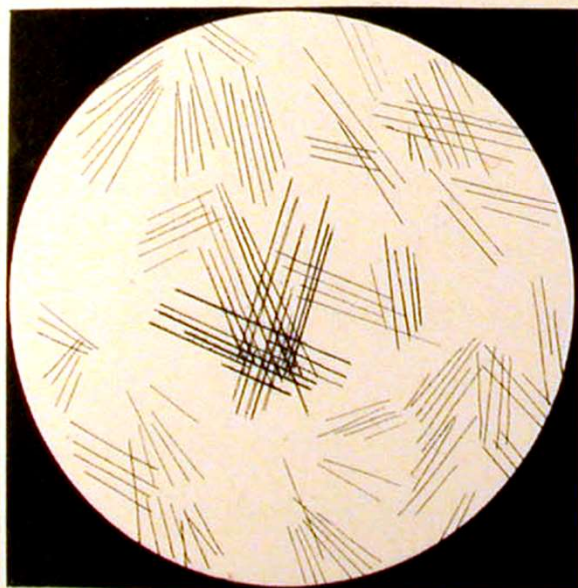


Fig. 4.

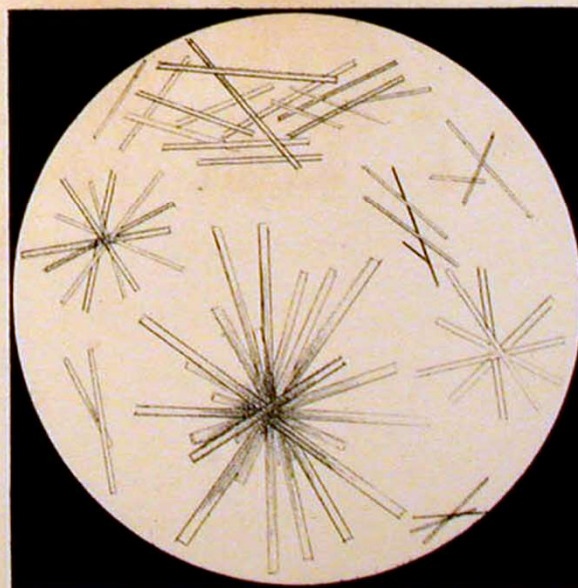


Fig. 5.

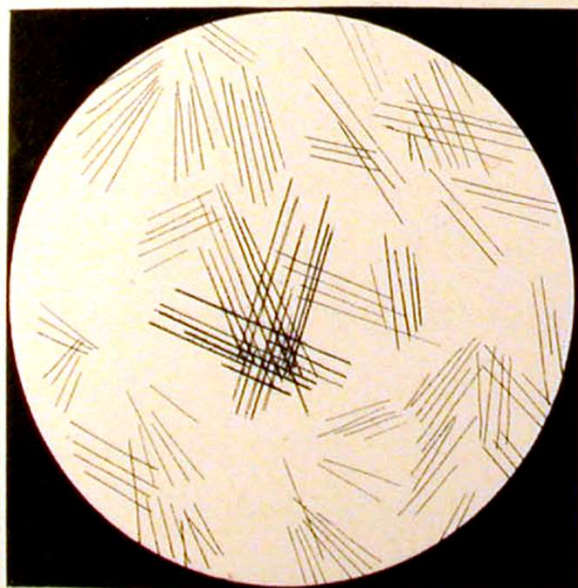
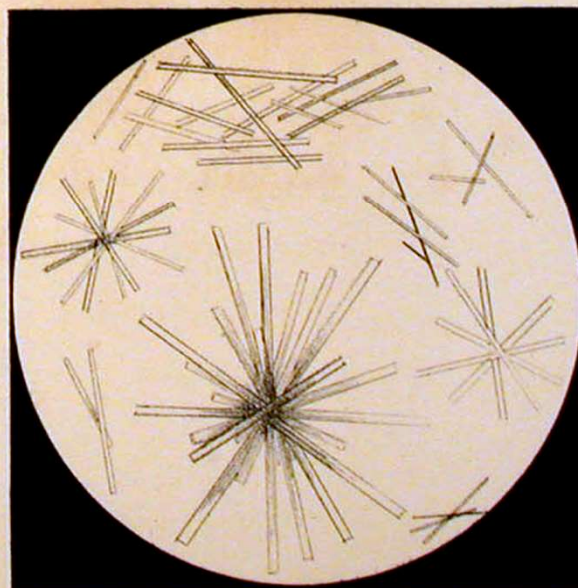


Fig. 6.



# Goutte saturnine

- Garrod a été le premier à observer que l'intoxication par le plomb était une cause de goutte. Il a rapporté (Medicocirurgical transactions, 1854, vol XXXVI) qu'au moins 1/3 des goutteux hospitalisés dans son service avait des signes de saturnisme et étaient peintres ou plombiers.
- Une intoxication par le plomb est aussi survenue par la consommation de Porto, et plus récemment par des bières artisanales (moonshine)

# Rôle des cristaux d'urate

- En 1899, Freudweiler mit en évidence des cristaux d'urate dans le liquide articulaire d'un goutteux et induisit une crise de goutte par l'injection de cristaux de MSU qu'il observa au sein des leucocytes.
- En 1900, WJ His produisit la formation d'un tophus caractérisé par l'histologie par l'injection sous cutanée de cristaux
- Ces observations furent oubliées pendant de nombreuses années et les relations entre l'hyperuricémie et la goutte restèrent mal comprises pendant des années.

# Acide Urique et Goutte

- 1913 : Folin and Denis mettent au point le dosage et reconnaissent l'hyperuricémie asymptomatique dans les familles des
- Jusqu'en 1960
  - Hyperuricémie est clairement établie, mais le mécanisme de l'association demeure obscure Mechanism remains obscure

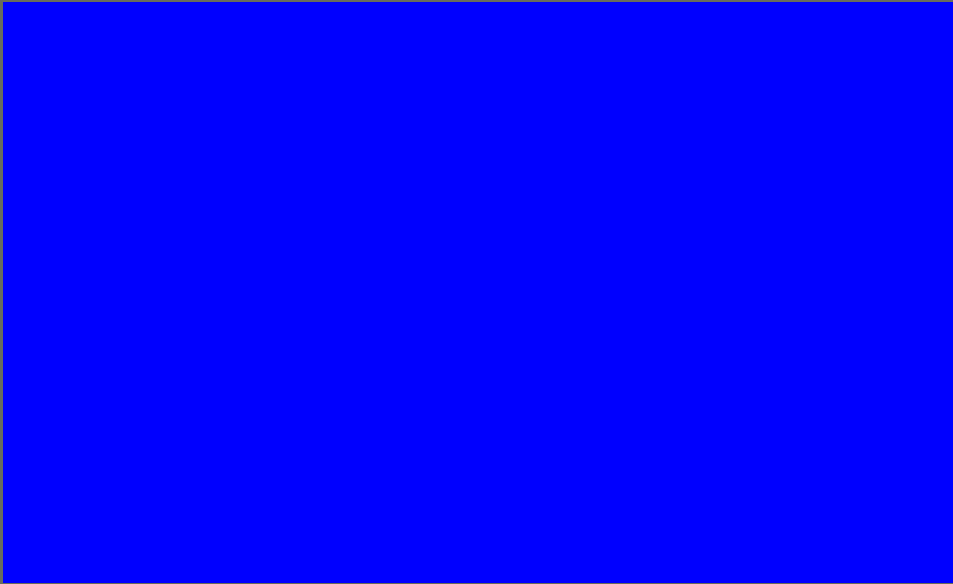
# La Goutte est une maladie induite par les microcristaux



- 1961: DJ Mc Carty et JL Hollander : redécouvrent des cristaux d'urate dans les épanchements goutteux et insistent sur leur valeur diagnostique
- 1962 : JS Faires et DJ McCarty montrent que l'injection intra-articulaire de cristaux d'urate induit une arthrite aiguë chez l'homme et le chien
- Rôle des neutrophyles, mécanismes de l'inflammation à microcristaux



Lancet 1962



# Des connaissances en amélioration continue



Explosion de la génétique

transporteurs rénaux d'urate

> 600 régions géniques associées dans les GWAS

Rôle de l'inflammation innée et de l'inflammasome

Goutte: maladie auto inflammatoire

Meilleure compréhension des comorbidités et maladies  
cardiovasculaires

# Management of gout

- Acute attacks : starts with Hippocrates
- Hyperuricemia : starts with the discovery of Probenecid in 1950

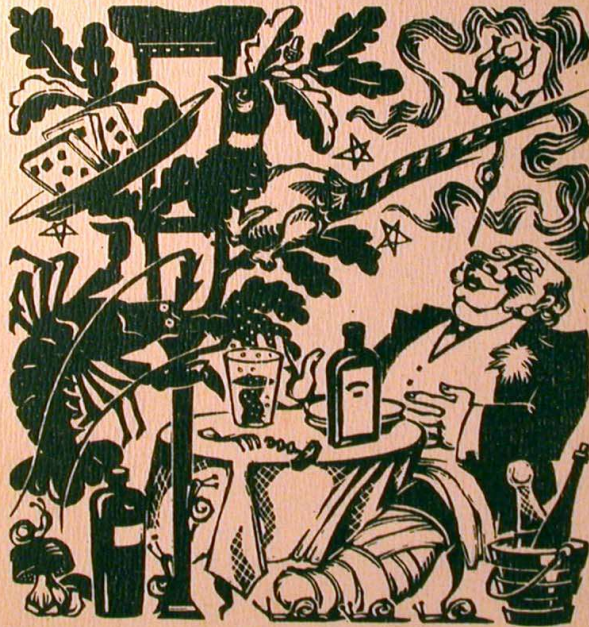
# Management of the gouty attacks

- Hippocrates : application of cold on the inflammed joint + purgation by white hellebore to get rid of the bad humours
- Following this humorous theory, purge and bleeding have been used up to the early 20th century

EDOUARD DE POMIANE

# VINGT PLATS QUI DONNENT LA GOUTTE

*(Unice ad usum Medicorum)*



Conseillés par la Pipérazine Midy  
PARIS



LA

## “PIPERAZINE MIDY”

est la médication  
la plus active

CONTRE

RHUMATISME  
Goutte, Gravelle, Lithiase  
biliaire, Lithiase rénale.

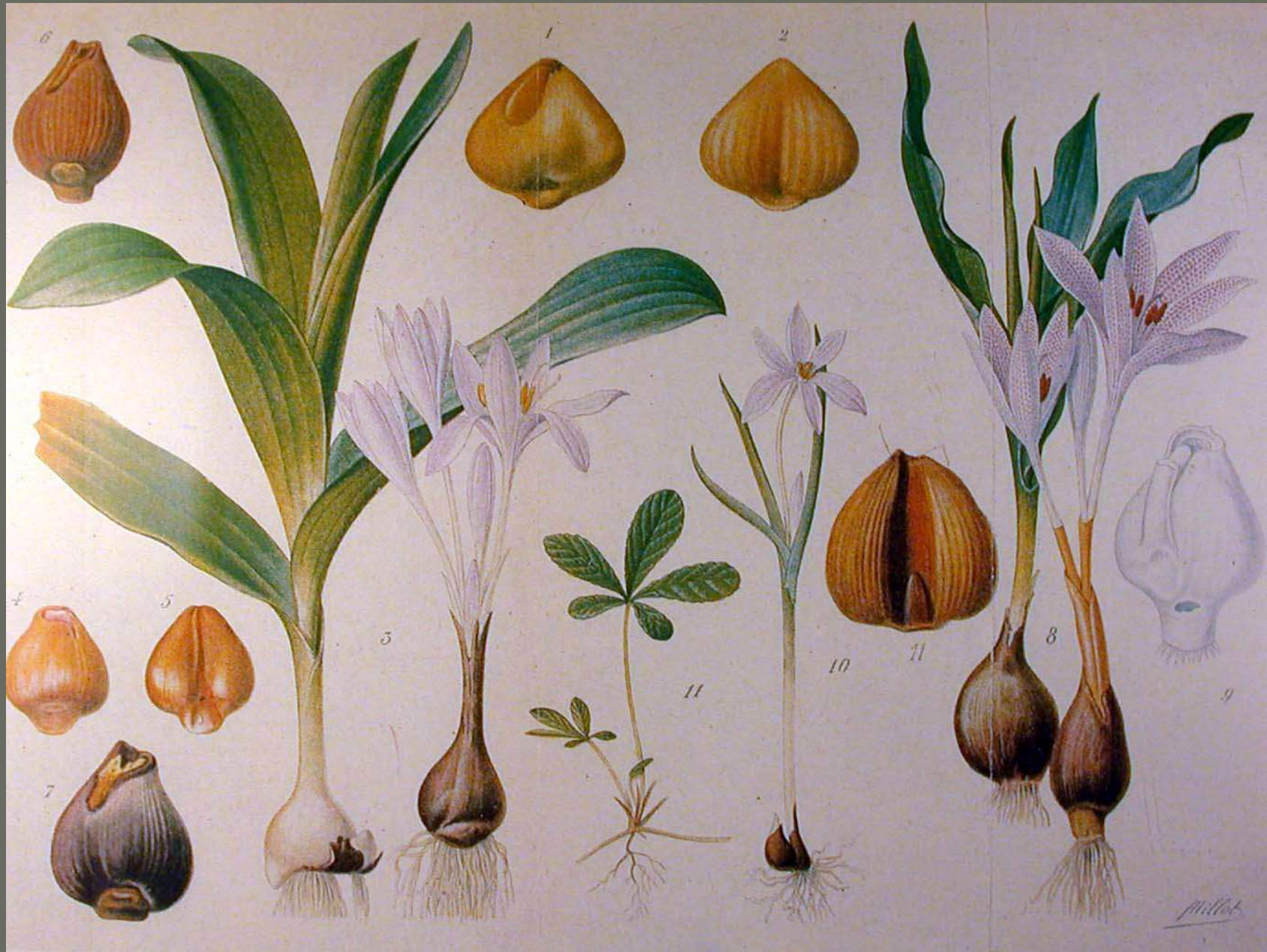
ARTHRITISME  
dans toutes  
ses manifestations.

تَدْبِيرِ اِيْدِ سِنِ احْسَنِ الْمَدِيْنَةِ يَوْمَ رَضِيَ بِلَغْمِي قَوْلَهُ اسْرَهَالِ اِيْمَلَدُرْ



# History of Colchicine

- Hippocrates recommended white hellebore, a cousin of colchicum as a sovereign purge for the treatment of podagra
- Aretaeus the Cappadocian observed that hellebore was effective even with small purging
- Dioscoride identifies in 77-79 A.D. in his book « the medical matter » a wild bulb he names colchicos (*C automnalis*) as it was discovered in Colchis. He insists on its purgative and vomitive effects and discriminates it from the Hermodactylus found in Egypt (*C montanum*)
- Alexander of Tralles (525-605 A.D.) describes the excellent efficacy of colchicum within a short time



Hermodactes et colchiques.

*Delpeuch A. Histoire des maladies. La goutte et le rhumatisme. Paris 1900*

# History of Colchicine

- Colchicum use became very controversial in the Western world, as the drug was considered by many as a poison, following Dioscorides and Pliny the elder
- Byzantine (Jack Psychriste, Alexander de Tralles) and Arab (Avicenne, Ibn el Beitar) doctors used it very accurately
- This knowledge was lost in the western world until the « *Eau de Husson* »

# Colchicine

- 1783 : rediscovery of colchicum by Baron Anton de Storck, physician to Empress Maria Theresa, in the treatment of dropsy
- 1814 : Want shows that colchicum decoction is the active ingredient of « Eau de Husson », a shotgun patent medicine by Nicolas Husson, a Napoleon army officer
- 1820 : discovery of colchicine, alkaloid isolated from Colchicum

A TREATISE  
ON THE  
NATURE AND CURE  
OF  
**GOUT AND GRAVEL,**  
WITH  
GENERAL OBSERVATIONS  
ON  
*Morbid States of the Digestive Organs;*  
AND  
ON REGIMEN.

~~~~~  
By CHARLES SCUDAMORE, M.D.

*Member of the Royal College of Physicians in London; Honorary Member of Trinity College, Dublin; of the Medico-Chirurgical Society of Edinburgh; of the Medical Society of Paris; Member of the Medico-Chirurgical Society of London; Physician in Ordinary to His Royal Highness the Prince Leopold of Saxe Coburg, &c. &c.*

~~~~~  
Principiis obsta; sero medicina paratur,  
Cum mala per longas invaluere moras. OVID.

=====  
THE FOURTH EDITION,

REVISED AND ENLARGED.

~~~~~  
LONDON:

PRINTED FOR THE AUTHOR,

By Joseph Mallett, 59, Wardour Street, Soho;

AND SOLD BY

LONGMAN, HURST, REES, ORME, AND BROWN,

PATERNOSTER ROW.

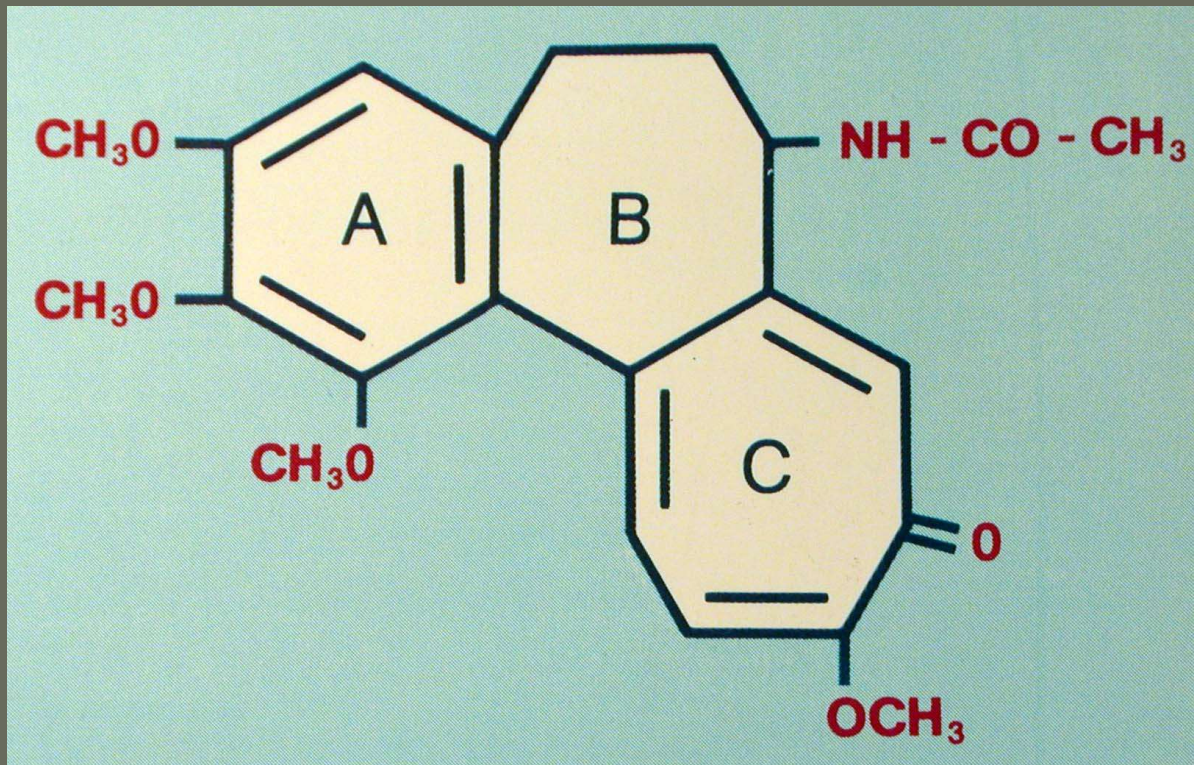
~~~~~  
1823.

# Management of acute gout according to Charles Scudamore (1823)

- Bleeding
- Emetics
- Catartics and diuretics
- « Pretended specifics »
  - Eau medicinale
  - Colchicum seed wine
  - Wine of hellebore + landanum
  - Tincture of colchicum
  - Wilson's tincture
  - Peruvian bark
- Mercurial preparations`
- Sudorifics
- Narcotics
- Local treatments
  - Leeches
  - Vesicatories
  - Warmth
  - Cataplasms

# History of Colchicine

- 1884 : A. Houdé obtains cristallized and stable colchicine extracted from colchicum semen
- 1924 : Windans gets the chemical structure



**TABLE 115.4.** *Proposed mechanisms for efficacy of colchicine in acute crystal-induced arthritis*

---

Inhibits inflammatory neutrophil function

- Inhibits up-regulated neutrophil–endothelial adhesion (particularly potent effect)
- Increases neutrophil cAMP
- Inhibits crystal-induced tyrosine kinase activation
- Selectively inhibits mediator release (e.g., decreases IL-1 and chemotactic cytokine release, but not IL-1 receptor antagonist release)
- Inhibits crystal-induced PLA<sub>2</sub> activity, and PLAP, prostanoid, and LTB<sub>4</sub> release
- Inhibits migration
- Inhibits phagocytosis

Other inhibitory effects on initiation and amplification of inflammation

- Modulation of pyrin
  - Down-regulates TNF receptor–mediated responses in macrophages and endothelial cells (not in neutrophils)
  - Suppresses histamine release from mast cells
- 

cAMP, cyclic adenosine monophosphate; IL, interleukin; PLA<sub>2</sub>, phospholipase A<sub>2</sub>; PLAP, PLA<sub>2</sub> activating protein; LT, leukotriene; TNF, tumor necrosis factor.

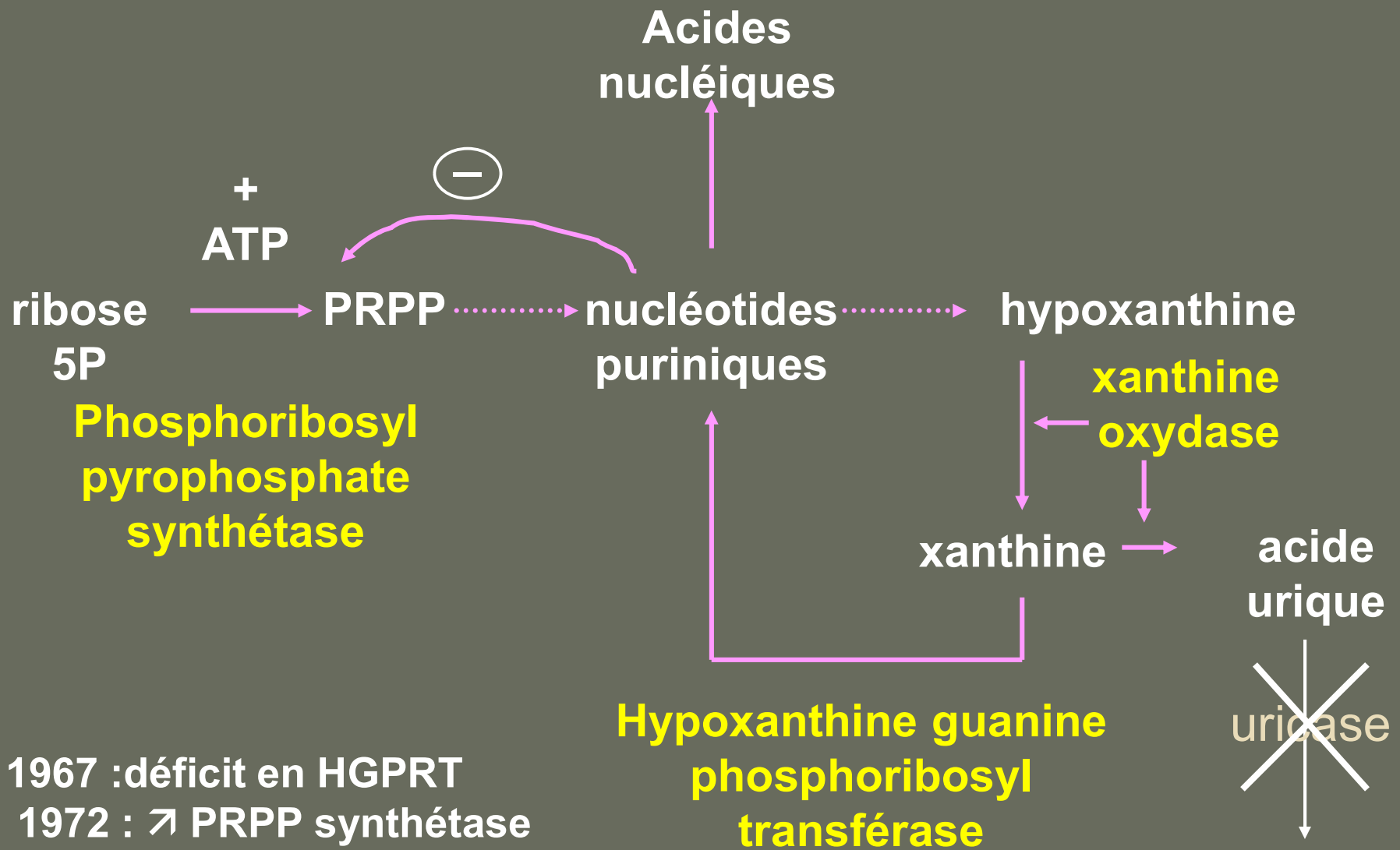
# Treatment of acute attacks

- Early fifties :
- Alternative to Colchicine : Non steroidal anti inflammatory drugs

# Treatment of hyperuricemia

- Diet
- 1950 : discovery of Probenecid an uricosuric drug
- 1963 : discovery of allopurinol an inhibitor of the xanthine oxydase

# Purinosynthèse de novo

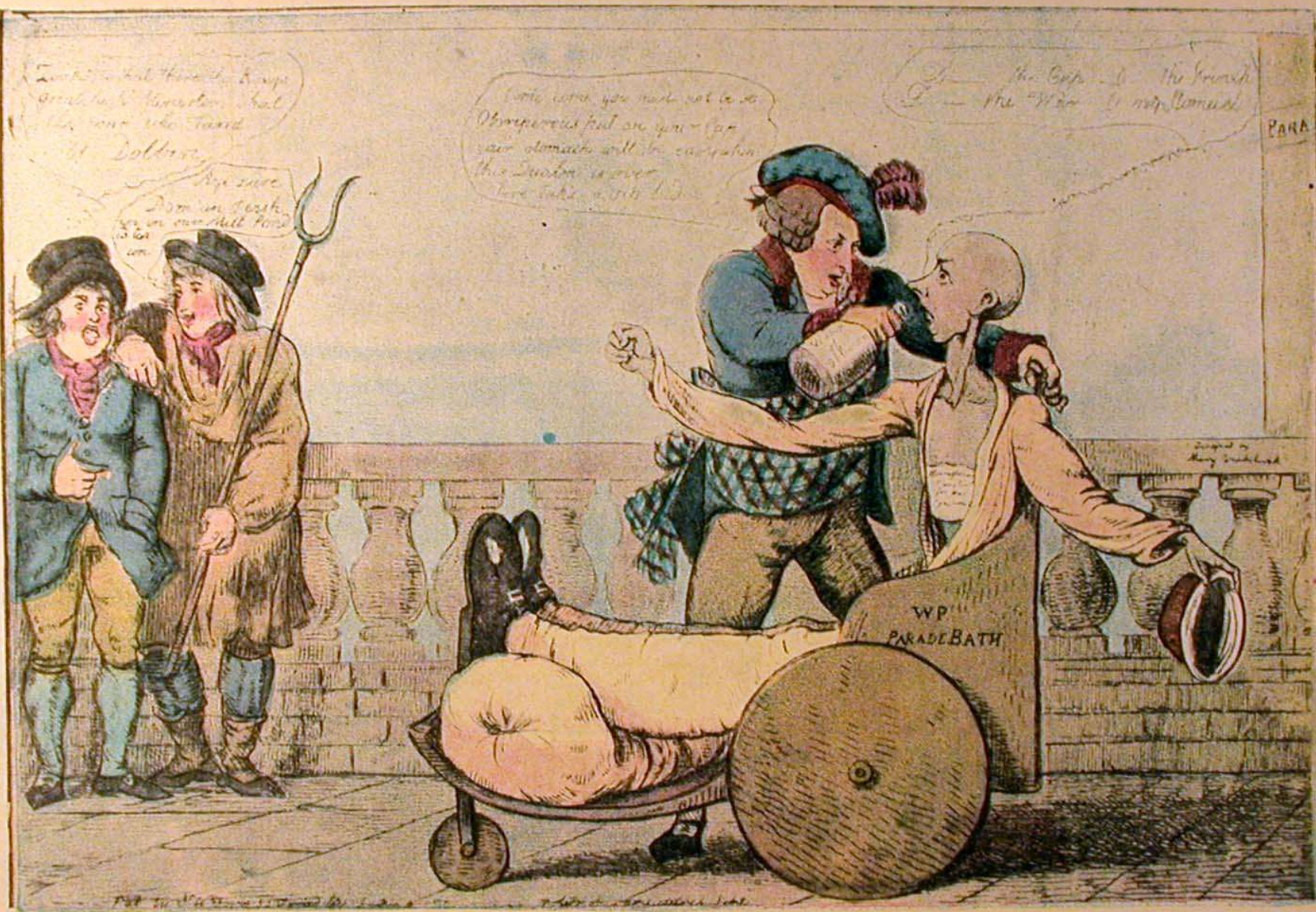


1967 : déficit en HGPRT  
1972 :  $\nearrow$  PRPP synthétase

Thank you

To M Francis Kahn for  
giving me access to his library





Look at that fellow & say  
Gentleman's character, that  
the man who turned  
at Bolton.

My name  
Don't be harsh  
on our full form

How long you must not be so  
Obsequious but on you for  
your stomach will be satisfied  
this winter is over  
we take a bit but

The Bath - The French  
The War - The Republic

PARA

The TREASURY SPECTRE, or the Head of the Nation in a Dueser Situation