



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1924

THÈSE

N^o
139

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(Mention MÉDECINE)

PRÉSENTÉE PAR

ARMANDO GALVEZ

Né le 5 juillet 1896 à Guatemala (Guatemala)

Le Tophus Goutteux

SA GENÈSE -- SA CONSTITUTION

Président de Thèse : M. le Professeur CHAUFFARD

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1924



100

159

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1924

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PRÉSENTÉE PAR

ARMANDO GALVEZ

Né le 5 Juillet 1896 à Guatemala (Guatemala)

Le Tophus Goutteux

SA GENÈSE -- SA CONSTITUTION

Président de Thèse : M. le Professeur CHAUFFARD



PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1924

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	GUNÉO.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	André BROCA.
Chimie organique et chimie générale.....	DESGREZ.
Bactériologie	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	LETULLE.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale.....	RICHAUD.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée.....	ROGER.
	GILBERT.
Clinique médicale	CHAUFFARD.
	ACHARD.
	WIDAL.
	MARFAN.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies des enfants.....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	JEANSELME.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies du système nerveux.....	TEISSIER.
Clinique des maladies infectieuses.....	DELBET.
	HARTMANN.
Clinique chirurgicale	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	BROCA (Auguste)
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.

II. — AGREGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI.....	Pathologie médicale.
ALGLAVE.....	Pathologie chirurgic ^{1a} .
AUBERTIN.....	Pathologie médicale.
BASSET.....	Pathologie chirurgic ^{1a} .
BEAUDOUIN.....	Pathologie médicale.
BINET.....	Physiologie.
BLANCHETIÈRE.....	Chimie biologique.
BRANCA.....	Histologie.
BRULÉ.....	Pathologie médicale.
BUSQUET.....	Pharmacologie et ma- tière médicale.
CADENAT.....	Pathologie chirurgic ^{1a} .
CHAMPY.....	Histologie.
CHIRAY.....	Pathologie médicale.
CLERC.....	Pathologie médicale.
DEBRÉ.....	Hygiène.
I. de JONG.....	Anatomie pathologique.
DUVOIR.....	Médecine légale.
ÉCALLE.....	Obstétrique.
FIESSINGER.....	Pathologie médicale.
FOIX.....	Pathologie médicale.
GARNIER.....	Pathologie expériment.
HARVIER.....	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER.....	Urologie.
HOVELACQUE.....	Anatomie.
JOYEUX.....	Parasitologie.

MM.

LABBÉ (Henri)...	Chimie biologique.
LARDENNOIS.....	Pathologie chirurgic ^{1a} .
LE LORIER.....	Obstétrique.
LEMAITRE.....	Oto-rhino-laryngologie
LEMIERRE.....	Pathologie médicale.
LÉVY-SOLAL.....	Obstétrique.
LHERMITTE.....	Pathologie mentale.
LIAN.....	Pathologie médicale.
MATHIEU.....	Pathologie chirurgic ^{1a} .
METZGER.....	Obstétrique.
MOCQUOT.....	Pathologie chirurgic ^{1a} .
MONDOR.....	Pathologie chirurgic ^{1a} .
MOURE.....	Pathologie chirurgic ^{1a} .
MULON.....	Histologie.
PHILIBERT.....	Bactériologie.
RIBIERRE.....	Pathologie médicale.
RICHET Fils.....	Physiologie.
ROUVIÈRE.....	Anatomie.
STROHL.....	Physique médicale.
TANON.....	Pathologie médicale.
TIFFENEAU.....	Pharmacologie et ma- tière médicale.
VAUDESCAL.....	Obstétrique.
VERNE.....	Histologie.
VILLARET.....	Pathologie médicale.
WELTER.....	Ophthalmologie.

III. — AGREGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

CAMUS.....	Physiologie.
GOUGEROT.....	Pathologie médicale.
GUÉNIOT.....	Obstétrique.

MM.

RETTERER.....	Histologie.
ROUSSY.....	Anatomie pathologique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.

AUVRAY.....	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU.....	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE...	Clinique médicale.
LEREBoullet..	Clinique médicale in- fantile.
LÉRI.....	Clinique médicale.
LÉPER.....	Clinique médicale.

MM.

OMBREDANNE...	Clinique chirurgicale infantile.
PROUST.....	Clinique chirurgicale.
RATHERY.....	Clinique médicale.
SCHWARTZ.....	Clinique chirurgicale.
TERRIEN.....	Clinique ophtalmologiq.

V. — CHARGES DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé...

Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez
l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés
de guerre et les infirmes adultes.

FREY

Stomatologie.

N... ..

Education physique.

LEDOUX-LEBARD

Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1908, l'École a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle
n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE

A MON FRERE ENRIQUE

A MON FRERE GUSTAVE

A MES FRERES CLOTILDE ET FLORENCIO

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. CHAUFFARD,

Membre de l'Académie de Médecine.

Inspirateur de ce travail, respectueux hommage.

A MONSIEUR LE DOCTEUR

MAURICE WOLF,

Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine
de Strasbourg;

Ancien Chef de Clinique à la Faculté de Médecine
de Paris.

A TOUS MES PROFESSEURS
de la Faculté de Médecine de Paris.

A MONSIEUR LE DOCTEUR

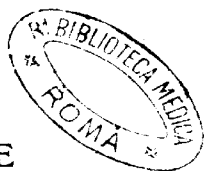
RODOLPH ROBLES,

Ancien Professeur de Clinique chirurgicale
à la Faculté de Médecine de Guatemala.

A MONSIEUR LE DOCTEUR RICARDO ALVAREZ

Ancien Professeur de Gynécologie
à la Faculté de Médecine de Guatemala.

A MON CHER AMI
LE DOCTEUR S. MAVROUKA.



HISTORIQUE

La goutte est une maladie qui remonte à la plus haute antiquité; dans les tombes moisies de Jacob (datant de la 28^e Dynastie, 1.800 ans avant Jésus-Christ), on a trouvé dans les squelettes en poussières de ces anciennes civilisations des lésions qu'on a rapporté à l'ostéo-arthrite goutteuse.

Quoique rien ne prouve que ces lésions soient de nature goutteuse, les observations les plus anciennes, concernant l'étiologie, les principaux symptômes, le caractère objectif de la goutte articulaire sont à peu près les mêmes que les constatations cliniques de nos temps modernes.

Hippocrate, dans ses discours dans l'Asclepion, à Cos, 300 ans avant J.-C., énonçait déjà ses aphorismes sur la goutte; il montra sa périodicité, sa tendance à apparaître au printemps et à l'automne, l'immunité des eunuques et de jeunes gens avant l'habitude du coït, et il créa ainsi une théorie génitale de la goutte.

Mais si la goutte est une maladie des plus anciennes; elle est surtout l'apanage de la civilisation; de la civilisation avec son cortège de débauche et d'intempérance,

avec ses habitudes de luxe et d'indolence; elle frappait impitoyablement les Grecs de la Grande Grèce et les Romains de la décadence (Delpeuch. Histoire des maladies. La goutte et le rhumatisme, 1900), et nous voyons les grands philosophes Sénèque et Pline lancer des épigrammes contre la perpétuelle orgie en la mettant en cause pour l'accroissement de l'implacable maladie, bien rare dans les premiers temps de l'Empire. Au 1^{er} et 4^e siècles de l'ère chrétienne, Celse, Galien et Arétée le Cappadocien faisaient connaître leur façon de voir sur la nature et le traitement de la goutte. Celse l'attribuait au gavage et prescrivait une alimentation frugale et de l'exercice, et croyait que la saignée était à la fois curative et préventive.

Galien proclamait que les tophi étaient formés de sang ou de bile et recommandait également saignées et purgatifs.

Mais les plus remarquables recherches de cette époque sont celles d'Arétée de Cappadoce, qui expose le mode d'invasion, et établit une distinction au point de vue du siège entre l'« arthritisme », douleur commune à toutes les articulations, et la « podagre » qui caractérise la douleur du pied. Il eut le mérite de montrer l'origine interne de cette douleur, mais quant à la nature de la maladie, il avouait que « les dieux seuls connaissent la véritable nature de la goutte ».

Cœlius Aurélianus, au 5^e siècle, précise les caractères différentiels de l'arthrite goutteuse du pied. Il croyait que la goutte était non seulement héréditaire, mais due à des troubles digestifs produits par des excès

de table. Sous l'influence de ces causes, « des humeurs morbides trouvaient tôt ou tard une issue dans l'un ou l'autre pied », ayant une prédilection marquée pour les ligaments et les tendons; pour Corvisar ces tissus étaient le siège de la maladie.

Alexandre de Tralles proclame que la douleur de la goutte est causée par une effusion intra-articulaire de sang; il conseillait outre la saignée et la purgation l'usage interne de l'hermodactylon, plante très vénéreuse du colchique.

Avec Aetius on apprend que la maladie est héréditaire : avec Paul d'Egine, qu'elle reconnaît pour cause les fatigues, l'abus du vin, et les excès génitaux; ce dernier fut un des premiers grands partisans de la théorie humorale.

Au ^{xiii}^e siècle, Rudolphe créa le mot goutte, dérivé du latin *gutta*; il croyait que la maladie était due à une humeur ou à une matière morbide s'écoulant goutte à goutte dans les cavités articulaires.

A cette époque, Démétrius Pédagomène expose ses vues sur la modification des humeurs; dans la goutte il croit que celle-ci est due à l'imperfection des digestions et à l'insuffisance d'excrétions.

Au ^{xvi}^e siècle, Baillou différencie nettement la goutte franche du rhumatisme.

Un siècle plus tard, Sydenham, en 1683, donne dans son *Traité de la Podagre* une description magistrale de la goutte; il la considère comme une maladie générale ayant ses localisations, son évolution, se traduisant par des alternatives ou par une succession d'accidents arti-

culaires et viscéraux. Lui (qui fut toute sa vie) martyr de cette maladie, croyait qu'elle était due à une « matière morbide » qui provenait de « coctions imparfaites » dans les premières voies et dans les organes secondaires de l'assimilation.

Les travaux de Bœrhaave, de Van Swieten, Hoffmann et Musgrave, en montrant les métastases goutteuses, ceux de Stahl en insistant sur les analogies et les différences entre la goutte et le rhumatisme viennent compléter l'œuvre clinique de Sydenham.

Mais la pathogénie de la goutte ne fait de réels progrès qu'au moment où l'alchimie est remplacée par la chimie, quant à la fin du XVIII^e siècle Scheele découvre l'acide urique dans les calculs urinaires et dans l'urine, et que Tennant et Wollaston, en 1787, montrent que les concrétions tophacées de la goutte sont formées par de l'acide et de l'urate de soude ; l'hypothèse d'un excès d'acide urique dans le sang fut acceptée à partir de ce moment et l'étude chimique de la goutte continuée avec ardeur et parallèlement avec l'anatomie pathologique naissante.

Garrod, en 1848, établit nettement par ses expériences bien connues (procédé du fil, analyse des urines) trois faits essentiels :

- 1^o L'excès d'acide urique dans le sang des gouteux, c'est-à-dire l'uricémie.
- 2^o La présence d'acide urique au niveau de l'inflammation goutteuse.
- 3^o La diminution de l'excrétion d'acide urique par les reins au moment de l'accès de goutte.

Enfin, il proclame que les dépôts d'acide urique dans les articulations et dans les différents systèmes organiques est la cause suffisante et nécessaire des accès de goutte et des inflammations viscérales gouteuses. En France, le rôle pathogénique de l'uricémie et la signification pathognomonique des tophus sont acceptés par Andral, Rayer, Cruveilhier et grand Charcot même qui partage, non sans quelques réserves, les opinions de Garrod.

Mais une réaction s'est produite, des protestations se sont élevées contre l'absolutisme de la conception de Garrod (Durand-Fardel, Willemin, H. Senac). M. Gueneau de Mussy écrit : « En étendant aussi loin que possible le rôle de l'acide urique dans les phénomènes gouteux, a-t-on étreint la nature de la goutte ?... A-t-on saisi sa cause intime en démontrant dans les lésions gouteuses la présence de l'acide urique ?... Ce serait une illusion de le croire. L'acide urique est le produit et l'effet d'une combustion incomplète des produits protéiques. Mais cette combustion incomplète est la manifestation et le résultat d'un trouble de la nutrition, primordial, qui a sa racine dans l'ensemble de la constitution et dans la race elle-même, puisqu'elle se transmet par hérédité; c'est ce trouble, si l'on pouvait l'atteindre et le définir, qui constituerait la goutte. »

Bouchard montre que l'uricémie n'est qu'un des nombreux effets du ralentissement de la nutrition caractéristique des maladies arthritiques, et il classe la goutte parmi cette famille pathologique où figure le Diabète, l'Obésité, la Lithiase, etc...

Dans ce dernier quart de siècle, les plus remarquables travaux, qui sont venus, non pas enrichir la bibliographie déjà énorme de la goutte, mais éclairer d'une lumière nouvelle sa pathogénie, et peut-être résoudre ce problème si ancien et si compliqué, sont ceux de mon Maître M. le Professeur Chauffard, MM. Brodin et Grigaut, en montrant que chez les gouteux il existe associé à l'hyperuricémie un autre état sérique ignoré jusqu'alors : l'*Hypercholesterinémie* ; ceux de MM. Chauffard et Troisier, MM. Chauffard et Wolf en décelant la présence de cholestérine en plein cœur du tophus gouteux.

PATHOGENIE

CONCEPTION GENERALE

Depuis les premières observations médicales de la goutte on a eu la persuasion qu'il existait une matière pécante dans l'organisme des gouteux : Sir Alfred Garrod, en 1848, en montrant l'excès d'acide urique dans le sang de ces malades, ouvre une voie nouvelle aux recherches pathogéniques de la goutte.

L'hyperuricémie mise en évidence par cet auteur à la suite d'une série d'expériences mémorables, a été confirmée et mise hors de doute par les travaux de M. Chauffard et ses collaborateurs MM. Brodin et Grigaut.

La méthode de Folin et Denis, perfectionnée par M. Grigaut, a permis à ces auteurs de fixer le taux normal d'acide urique entre 4 et 5 centigrammes par litre de plasma; or, dans la goutte ils ont trouvé soit pendant l'accès aigu, soit dans les formes chroniques avec tophi cette quantité augmentée et oscillant entre 7 et 13 centigr. L'hyperuricémie étant une des caractéristiques de la goutte, il existait cependant un litige sur le mécanisme de cet excès d'acide urique dans le sang

des gouteux; les théories pathogéniques de la goutte reposent précisément sur la source de cet acide et de son évolution à travers l'organisme des malades atteints de la diathèse urique.

CONCEPTION RENALE

Garrod, après ses constatations chimiques, formule sa conception pathogénique en posant à la base de sa théorie l'uricémie. Il admet la participation des reins dans le processus gouteux. Il croit que l'uricémie chez ces malades est due à une rétention d'acide urique et incrimine l'imperméabilité rénale.

Luff en se basant sur les arguments suivants :

- 1° L'uricémie chez les néphrétiques;
 - 2° La fréquence de dépôts uratiques dans les jointures chez les gens ayant eu des maladies des reins sans avoir la goutte;
 - 3° Maladies des reins fréquemment rencontrées à l'autopsie des gouteux;
- admet que c'est une lésion primitive des reins qui empêche ceux-ci d'excréter l'acide urique et qui permet la résorption de ce corps par la circulation générale, créant ainsi l'état gouteux.

Le siège probable de la lésion serait pour lui l'épithélium des tubes contournés; par suite de cette lésion organique des cellules du rein éliminatrices de l'acide urique, l'excrétion de ce corps est inhibée, il se trouve résorbé par la circulation générale et son accumulation excessive aboutit à la formation des dépôts uratiques de la goutte.

Le facteur héréditaire se réduirait pour cet auteur à une prédisposition au trouble fonctionnel de cet épithélium rénal : or, dans la goutte acquise les causes pouvant produire le trouble rénal préalable seraient variées : alimentation trop azotée, abus de certains vins, de certaines bières, intoxications, influences nerveuses, etc...

CONCEPTION NERVEUSE

L'influence du système nerveux a été invoquée soit directement, soit indirectement, pour expliquer les processus gouteux.

Stahl a été le premier à en parler; plus tard Cullen et Hienle émettent l'hypothèse que l'origine de l'affection serait probablement trouvée dans le système nerveux central.

Edouard Living, en 1873, défend ardemment l'origine nerveuse de la maladie; la nature paroxysmale des accès, la tendance à la périodicité lui font soupçonner la parenté avec d'autres névroses.

P.-W. Latham, en 1886, admet que par une altération des noyaux du nerf vague le métabolisme du foie peut être troublé et la formation d'acide urique accrue, que cet acide circulant en excès dans le sang agit comme un poison sur les parties de la moelle qui président à la nutrition des articulations, d'où la production dans celles-ci de troubles nutritifs ou inflammatoires qui aboutissent aux dépôts de biurate de soude dans les articulations ou les tissus voisins. Le paroxysme gout-

teux serait pour lui dû à l'excitation directe des nerfs sensitifs par l'acide urique.

Charcot, en démontrant l'origine nerveuse de certaines athropathies, encourage les partisans de la théorie nerveuse de la goutte; c'est ainsi que Sir Dyce Duckworth émet l'idée que la goutte était « une névrose primitive », et tout en admettant que la goutte reconnaît parmi ses facteurs le métabolisme troublé de certains organes, des reins peut-être, et probablement du foie, il invoque le système nerveux comme agent provocateur du paroxysme gouteux par inhibition temporaire de l'excrétion rénale.

En ce qui concerne la goutte héréditaire et la goutte acquise, il croit « que dans le type primitif la toxémie dépend de la névrose gouteuse... » et dans le type secondaire « la toxémie est directement engendrée par l'habitude de surcharger les organes de la digestion et de l'excrétion, et par conséquent empêche une assimilation parfaite secondaire des éléments de l'alimentation : si en même temps que cette toxémie, des phénomènes de dépression et d'épuisement entrent en jeu, des manifestations nerveuses spéciales de la diathèse gouteuse se produiront et influenceront plus ou moins sur l'individu et ses descendants. » Ainsi la toxémie et l'épuisement du système nerveux créent la névrose gouteuse parce que l'état morbide du sang affecte la nutrition du système nerveux.

Nous voyons donc que la conception de Duckworth est en somme une théorie *neuro-humorale*.

CONCEPTION INFECTIEUSE

Déjà Caelius Arelanus et Paul d'Egine attribuaient l'origine de la goutte à un dérangement du tractus intestinal; Van Swieten, dans son commentaire sur les aphorismes de Boerhave, soutient cette thèse et affirme que la source et l'origine du mal est due à un trouble de l'appareil digestif et il prétend que la maladie est contagieuse.

Au début de 1900, Chalmers Watson fait remarquer que pendant les accès de goutte aiguë il existait une leucocytose très marquée.

En septembre de la même année, Ringrose Gore se déclare nettement partisan de l'origine infectieuse de la maladie; il considère que celle-ci est due à une toxine se formant dans l'intestin et étant elle-même le produit d'un bacille déterminé, hôte habituel du canal intestinal et agissant sur sa sécrétion.

En 1903, Woods Hutchinson prétendait que dans la goutte l'acide urique provenait des leucocytes détruits par une toxine d'origine organique ou inorganique.

A partir de ce moment, la théorie infectieuse gagna du terrain, surtout en Angleterre; cette théorie si chère aux auteurs anglais soutient que les troubles gastro-intestinaux, par leurs sécrétions altérées exercent une influence sur la flore intestinale, ayant comme conséquence une formation de toxines qui agissant sur le foie déclenchent des troubles du métabolisme qui aboutissent éventuellement à la goutte.

Llewelyn Jones qui, à l'heure actuelle, se fait le

champion de la théorie infectieuse, en analysant les éléments qui composent un accès aigu de goutte croit trouver dans ces éléments des « indications nettes qu'un élément infectieux est en jeu... ».

La nature paroxysmale de la maladie; le début brusque, la courbe de la température; la leucocytose avec anémie secondaire, lui font supposer qu'il existe un facteur morbide exogène susceptible de produire la maladie.

Se basant sur les faits suivants : que dans la majorité des cas de goutte les cliniciens anglais ont trouvé :

1° Des foyers locaux d'infection tels que pyorrhée alvéolo-dentaire, septicémie d'origine amygdalienne, pharyngée ou nasale;

2° Des troubles gastro-intestinaux, surtout la constipation, il avance que la goutte est due à une infection générale ou à une infection atténuée ; les foyers locaux d'infection sont regardés par lui comme de véritables nids de microbes ayant des rapports étiologiques étroits avec l'arthrite goutteuse : des microorganismes provenant d'un quelconque de ces foyers peuvent pénétrer dans le courant sanguin et provoquer ultérieurement des lésions locales dans les jointures ou dans d'autres tissus.

Les troubles gastro-intestinaux, sécrétoires ou moteurs qui se développent pendant l'évolution de la goutte viendraient, selon lui, exalter la virulence de la flore intestinale et provoquer la migration interne.

Quant aux tophus goutteux il pense qu'une fois que

ce « facteur biologique, vital » se trouve dans le milieu sanguin, il s'arrête au niveau de certains tissus : « où la circulation est moins abondante et plus ralentie » et détermine en ce point une réaction défensive de l'organisme, se traduisant par tous les phénomènes de l'inflammation, et qui aurait pour conséquence une précipitation uratique dans ces tissus plus riches en ions de sodium que le sang.

CONCEPTION HUMORALE

Toutes ces différentes théories que nous venons d'exposer, quoiqu'elles expliquent chacune à sa façon le mécanisme des accès de goutte et les manifestations chroniques de la maladie, sont incapables de nous renseigner sur les deux caractéristiques spéciales de la goutte : l'hérédité et sa latence.

Comment admettre que l'imperméabilité rénale pour l'acide urique s'étant transmise par hérédité ne se manifeste que si tardivement ? Comment les partisans de la théorie infectieuse expliqueraient-ils que la toxine microbienne, le germe vital, biologique, se transmettant de génération en génération, puisse rester inactif pendant une de ces générations, et ne déclencher son activité pathologique qu'à la suivante, et dans celle-ci qu'à un certain âge pour provoquer les phénomènes gouteux ?

Seule, comme dit Bouchard, une perturbation de la nutrition, de la manière de vivre de chacune des cellules de l'organisme humain peut se transmettre ainsi

indéfiniment de génération en génération, « se continuant à travers l'ovule ou les spermatozoïdes dans la série des cellules qui dérivent de cet ovule et de ces spermatozoïdes; et par conséquent, dans la série des êtres de sa descendance », et seul, ce trouble, dit Legendre, peut rester latent pendant de longues années et ne se manifester qu'à un certain âge par l'éclosion d'un paroxysme goutteux.

Des partisans de la théorie humorale, les uns invoquent l'hyperacidité, les autres l'hypoacidité des humeurs.

M. Guelpa fait jouer un rôle prépondérant à l'alcalinisation du milieu, à tel point qu'il considère la goutte comme une intoxication alcaline: pour lui la modification de la réaction humorale produite par le surmenage alimentaire, aboutirait aux accidents paroxystiques et aux dépôts tophacés de la goutte chronique.

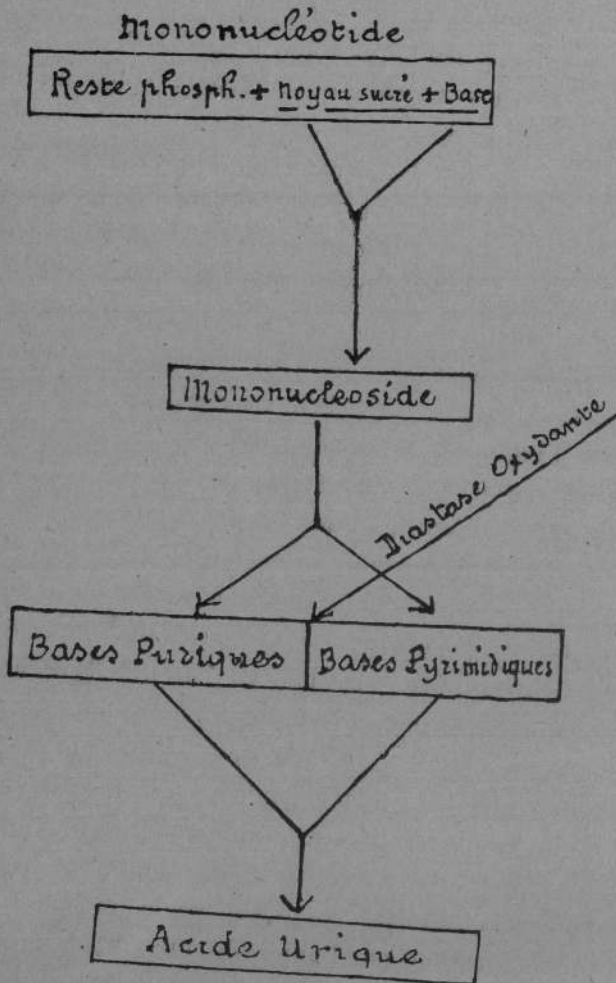
Bouchard fait de la goutte une maladie primitive de la nutrition, et en proclamant sa parenté avec le diabète et l'obésité, il admet par analogie que chez les goutteux il y a une moindre aptitude des cellules à transformer correctement la matière azotée et à élaborer d'une façon parfaite l'albumine, d'où chez les goutteux l'excès d'acide urique produisant l'arrêt du métabolisme des substances azotées à un stade incomplet de dédoublement et d'oxydation.

M. le Professeur Chauffard, tout en déclarant que la conception de Bouchard faisant de la goutte une maladie par ralentissement de la nutrition ne cadre plus avec

les connaissances chimiques actuelles, reconnaît qu'elle renferme une part de vérité, puisque les troubles de la nutrition apparaissent comme liés à une insuffisance des processus fermentaires dans le métabolisme général. Les travaux biochimiques récents nous ont fait connaître le rôle des nucléo-protéides dans la genèse de l'uricémie qui est la caractéristique dominante de la diathèse goutteuse et qui semble relever d'une insuffisance des ferments nucléolytiques, les nucléases, qui sont chargées de dédoubler l'acide nucléinique en ses éléments constitutants et de mettre en liberté les purines.

L'origine nucléinique de l'acide urique a été mise en évidence par une série d'expériences qui démontrent que par l'ingestion de nucléoprotéides ou de purines libres on parvient à augmenter dans des proportions considérables l'excrétion de l'acide urique. Cet acide nucléinique est formé par l'association de 4 molécules d'acide phosphorique dont chacune forme une combinaison étherée avec un reste hydrocarburé (hexose ou pentose), lié lui-même à la manière d'un glucoside à une base purique (guanine et adénine ou pyrimidique cytosintimine ou uracile). Chaque groupe phosphoré peut être schématisé : reste phosphorique - - noyau sucré-base, l'ensemble constituant le mononucléotide. Chaque mononucléotide, issu du dédoublement des acides nucléiques par autolyse, perd son acide phosphorique, et le reste, constitué par l'union du sucre et de la base, forme un nucléoside, qui, se dédoublant à son tour, donne naissance aux bases puriques et pyrimidiques.

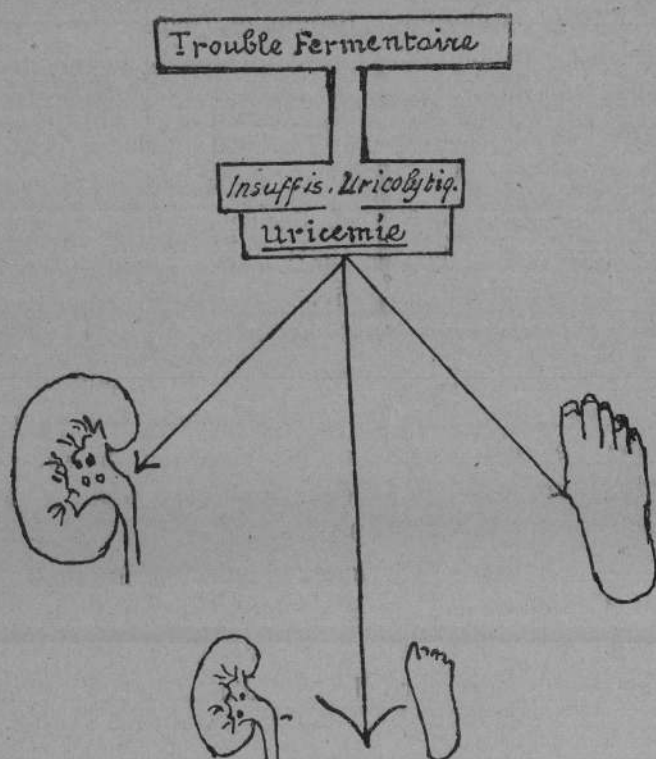
Sous l'influence d'une diastase oxydante, celles-ci se transforment enfin en acide urique.



MM. Chauffard, Brodin et Grigaut croient que chez les gouteux, l'oxydation des purines se fait à l'intérieur

même de la molécule des nucléotides et des nucléosides, et qu'une partie de l'acide y restant incluse échappe au travail d'excrétion du rein, ce qui explique le défaut d'élimination de l'acide urique chez ces malades. Dans les troubles du métabolisme urique ils attribuent un rôle prépondérant et primordial à une insuffisance uricolytique du foie, à laquelle s'ajoute rapidement l'imperméabilité rénale pour l'acide urique, et qui est due à l'irritation provoquée par le passage à ce niveau des « substances incomplètement transformées ».

L'hyperuricémie qui résulte de la surproduction et



de la rétention d'acide urique peut évoluer tantôt vers la goutte, tantôt vers la gravelle, et souvent vers les deux états morbides en même temps ; les troubles du métabolisme étant de même nature, les fixations locales de l'acide urique peuvent être expliquées chez les gouteux par des influences comme la fatigue articulaire, l'action du froid humide, la constriction d'une chausure mal faite, chez les graveleux par les causes de stase urinaire dans le bassin qui favorisent la précipitation de l'acide urique.

Le rôle joué par le foie dans le métabolisme de l'acide urique est confirmé par les faits suivants .

1° MM. Chauffard, Brodin et Grigaut, en expérimentant sur des chiens, ont mis en évidence que la cellule hépatique présente une action d'arrêt sur une partie de l'acide urique alimentaire amené au foie par la veine-porte (A. Chauffard, P. Brodin, A. Grigaut. L'action d'arrêt du foie sur l'acide urique. C. R. Acad. des Sciences, 21 février 1921).

2° Les récentes expériences de Perroncito, Professeur à l'Université de Cagliari, ont montré qu'après l'ablation du foie, il se produit une diminution considérable de l'urée sanguine et au contraire une augmentation très importante de l'acide urique du sang (P. Aldo Perroncito. Sur l'extirpation du foie. Riforma Médica, 11 septembre 1920).

3° L'hypercholestérinémie, mise en évidence par MM. Chauffard, Brodin et Grigaut, due à une transformation incomplète de la cholestérine en sels biliaires, relève au moins partiellement d'un trouble du fonc-

tionnement hépatique, d'un défaut d'arrêt de l'acide urique exogène, d'une insuffisance uricolytique du foie. Cette hypercholestérinémie ne semble pas être d'origine réno-surrénale, car elle se manifeste même dans le cas où la perméabilité rénale est encore intacte et la constante d'Ambard normale ; en outre, ces auteurs ont démontré qu'elle existe fréquemment associée à la bilirubinémie, ce qui confirme son origine hépatique.

4° Les albumines contenues dans le sérum des gouteux précipitées par l'acide trichloracétique et retenues sur le filtre lors de la filtration du mélange, prennent fréquemment chez ces malades, au bout de quelques heures, une teinte bleu plus ou moins accentuée. Cette coloration, qui est analogue à la réaction de Fouchet, traduit un certain degré de rétention de pigments biliaires.

Nous voyons donc confirmé le rôle important joué dans la pathogénie goutteuse par les troubles fonctionnels du foie.

Cette cholestérinémie constatée chez la plupart des gouteux joue aussi un rôle primordial dans les déterminations articulaires de la goutte, rôle d'appel vis-à-vis de l'acide urique, comme va nous le montrer l'étude du tophus goutteux.

TOPHUS GOUTTEUX

SIEGE D'ELECTION

Nous savons que les tophi surviennent chez les vieux goutteux, à la suite d'une ou plusieurs attaques, et nous connaissons leurs valeurs pathognomonique pour le diagnostic de la maladie dans l'intervalle des accès; ces tumeurs sous-cutanées ou intradermiques ont un siège d'élection très variable, mais d'une façon générale on peut dire qu'elles apparaissent presque toujours à côté des cartilages.

Cette fréquence de localisation au niveau du cartilage (oreille, petites articulations) peut s'expliquer pour trois raisons :

1° Le cartilage n'a pas de nutrition vasculaire propre, se nourrit par imbibition, et souvent n'arrive pas à éliminer les dépôts salins qui s'y constituent (chaux, acide urique).

2° L'affinité spéciale du tissu cartilagineux pour les urates : en effet, on a démontré que quand on dépose dans une solution d'urate de soude des fragments des

tissus différents, celui qui s'imprègne le plus avec l'urate est le cartilage.

3° Il existe un facteur favorisant qui est constitué par le mouvement, au moins au niveau de certaines articulations, et au niveau de l'oreille et du nez, peut-être par les conditions de vascularisation un peu spéciales par suite de leur exposition à l'air.

CONSTITUTION

Les tumeurs rouges molles et sensibles qui représentent les tophus à leur état initial ne sont formées que d'une bouillie blanchâtre et crémeuse que le microscope montre surtout composée de cristaux d'urate de soude fournis par le sang et qui se sont déposés autour d'un noyau central dont la nature était restée inconnue jusqu'à ces derniers temps et qui vient d'être élucidée par les travaux de MM. Chauffard, Troisier et Wolf. Plus tard, la réabsorption de la partie liquide les changent en concrétions semblables à des perles et d'une consistance dure ou demi-solide, un pas de plus et elles se transforment en une masse calcaire autour de laquelle les tissus se congestionnent à chaque nouvelle poussée goutteuse.

Cette masse d'apparence calcaire qui représente le tophus à son complet développement a été au point de vue chimique considérée comme essentiellement formée d'urate de soude, d'urate et de phosphate de chaux et de différentes matières organiques mal définies.

Les recherches de MM. Chauffard, Troisier et Wolf sont venues montrer l'existence au sein du tophus d'un nouvel élément très constant, la cholestérine, et qui est en rapport avec une semblable altération sérique.

Sicard et Moutier (Cytologie du tophus goutteux. Congrès de Lisbonne, 1906) ont montré que le centre de celui-ci était formé par le dépôt de cristaux d'urate de soude; qu'autour de ce centre uratique se massaient en grande quantité de grosses cellules multinucléaires à forme plasmodiale pénétrant parfois à l'intérieur du dépôt tophacé, dans le but de phagocyter les aiguilles uratiques; que ce processus cellulaire de défense pouvait dans le tophus plus âgé faire place à un tissu fibreux plus dense, enfin que les tissus environnants présentaient les trois processus suivants : artérite globale avec endartérite et périartérite.

Petits foyers hémorragiques de vieille et de nouvelle formation, macrophagie.

M. le Professeur Chauffard, après ses remarquables recherches sur la cholestérinémie et ses rapports avec les dépôts locaux de cholestérinémie énonce sa loi : *toute hypercholestérinémie chronique tend à provoquer des dépôts locaux de cholestérine.*

L'hypercholestérinémie ayant été mise en évidence par M. Chauffard, P. Brodin et A. Grigaut, chez les goutteux, à sa suite M. Chauffard, Troisier et Wolf se mettent à la recherche de cette matière lipoïdique dans le sein de dépôts tophacés de la goutte.

MM. Chauffard et Troisier, chez un jeune homme

de 22 ans, qui entre à la Clinique médicale de Saint-Antoine (petit-fils et neveu de goutteux, étant lui-même atteint depuis l'âge de 13 ans de goutte articulaire dont il présente plusieurs crises typiques pendant son séjour au service) prélèvent par biopsie deux fragments des tophus qu'il présentait au niveau de l'index droit, l'examen chimique fait par M. Grigaut donna pour 1.000 gr. de substances fraîche 2 gr. 90 d'acide urique et 7 gr. 60 de cholestérine.

L'examen histologique sur des coupes faites par congélation, après fixation au formol et colorées par le Soudan III et par le bleu de Nil fait voir deux zones : une zone amorphe et une zone conjonctive dont la limite de démarcation est toujours nette et en général festonnée.

La zone amorphe montre de grandes plages colorées en rouge, en orange ou en jaune pâle, ces zones forment tantôt des blocs irréguliers, tantôt elles ont des contours festonnés, ou bien elles sont morcelées par le tissu conjonctif en une série de blocs plus petits de 15 à 20 m^m de diamètre.

Elles sont tantôt denses, tantôt amincies et infiltrées de granulations lipoïdiques. Les zones colorées en rouge, correspondent au dépôt local des graisses neutres : les zones orangées ou jaune pâles à celui de lipoïdes.

Au microscope polarisant on constate sur les coupes congelées et non colorées de nombreuses granulations brillantes après croisement de nicols, et qui siègent

dans les zones teintées en jaune sur les coupes au Soudan.

L'étude attentive de la zone conjonctive montre



FIG. 1. — Coupe du nodule lipodique juxta-articulaire (coupe à congélation; coloration Soudan III). Les zones noires correspondent aux zones colorées en rouge sur la coupe; les zones grisâtres aux zones orangées et jaunâtres.

1. Zone lipodique; 2. Masse de graisses neutres; 3. Travée conjonctive.

immédiatement en contact avec la zone lipodique une rangée régulière de hautes cellules connectives, volumineuses, à protoplasme basophile, à noyaux ovaires, volumineux très riches en chromatine, quelques-unes avec deux ou trois noyaux; de place en place on trouve même de véritables cellules géantes à 8 et 10 noyaux juxtaposés avec un protoplasme nettement basophile sans enclaves décelables et ne présentant

nulle part ni acidophilie ni aucun signe de dégénérescence. Dans l'axe des travées connectives on trouve des bandes régulières de polynucléaires éosinophiles à noyaux fortement découpés, et qui n'atteignent jamais la zone superficielle réservée aux cellules géantes.

Le reste de la travée conjonctive est constitué par un tissu de soutien à fibrilles conjonctives et élastiques renfermant dans ses mailles des lymphocytes, des cellules fusiformes plasmatiques et cellules à granulations basophiles.

Le tout est irrigué par quelques rares capillaires.

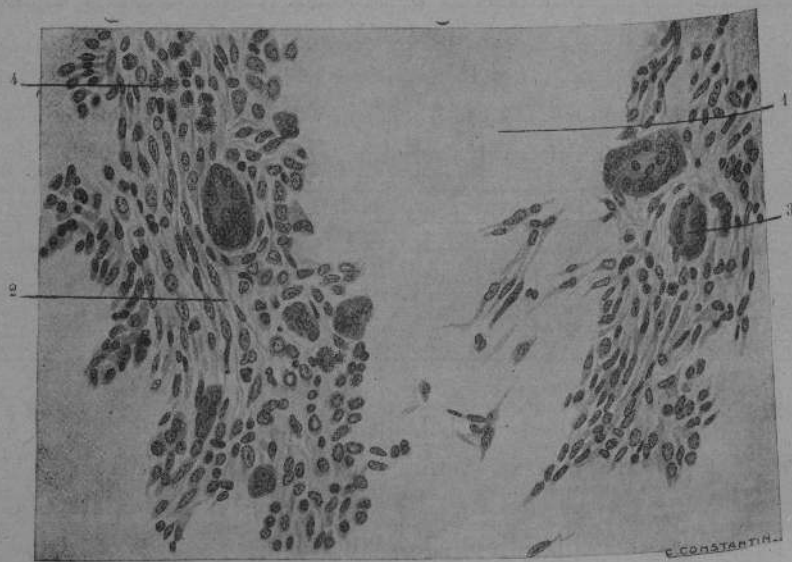


FIG. 2. — Coupe du même nodule (coupe à la paraffine; éosine-orange, bleu de toluidine). Les zones colorées de la coupe précédente restent ici incolores, tandis que les travées conjonctives montrent de nombreuses cellules vivement colorées.

1. Zone lipidique avasculaire; 2. Travée connective; 3. Cellule géante plasmodiale; 4. Nid de cellules éosinophiles.

Cette description correspondrait au terme plus avancé du processus dont le début histologique a été étudié par MM. Chauffard et Wolf chez un homme de 47 ans, gouteux chronique, présentant de nombreux tophus, dont les plus volumineux occupaient les deux bourses oléocraniennes.

L'examen histologique de trois tophus montra la même morphologie et les mêmes détails structuraux.

L'étude histologique a été faite par ces auteurs, par l'examen direct sans coloration, par l'examen sur coupes à la paraffine après fixation des pièces au formol.

L'examen direct de la bouillie centrale entre lame et lamelle fit constater que celle-ci est constituée par un mélange en proportion à peu près égale de deux types de cristaux : les uns lancéolés, affilés à leur extrémité et élargis au centre en une base pyramidale présentant l'aspect des fuseaux cannelés; ils sont souvent réunis en gerbes ou en en disques plats. Les autres cristaux sont des petites tablettes plates et très fines à angles irréguliers présentant souvent à un de ces angles des crénelures rectangulaires très caractéristiques.

Les caractères morphologiques de ces cristaux et les réactions chimiques de la bouillie centrale permettent de conclure que cette bouillie centrale du tophus est fermée par une substance purique : l'urate de soude et une substance lipodique, la cholestérine.

L'examen de coupes par congélation soit sans coloration, soit colorées à l'hémalun après séjour dans le rouge de Scharlach ou dans le bleu de Nil montre :

Un tissu conjonctif épais et compact dont le réseau

très irrégulier divise le territoire du tophus en une série de foyers d'importance variable et remplis par une substance anhiste : tout d'abord un grand foyer central, autour de lui, des petits foyers séparés par des bandes conjonctives, très épaisses, leur formant une véritable coque scléreuse.

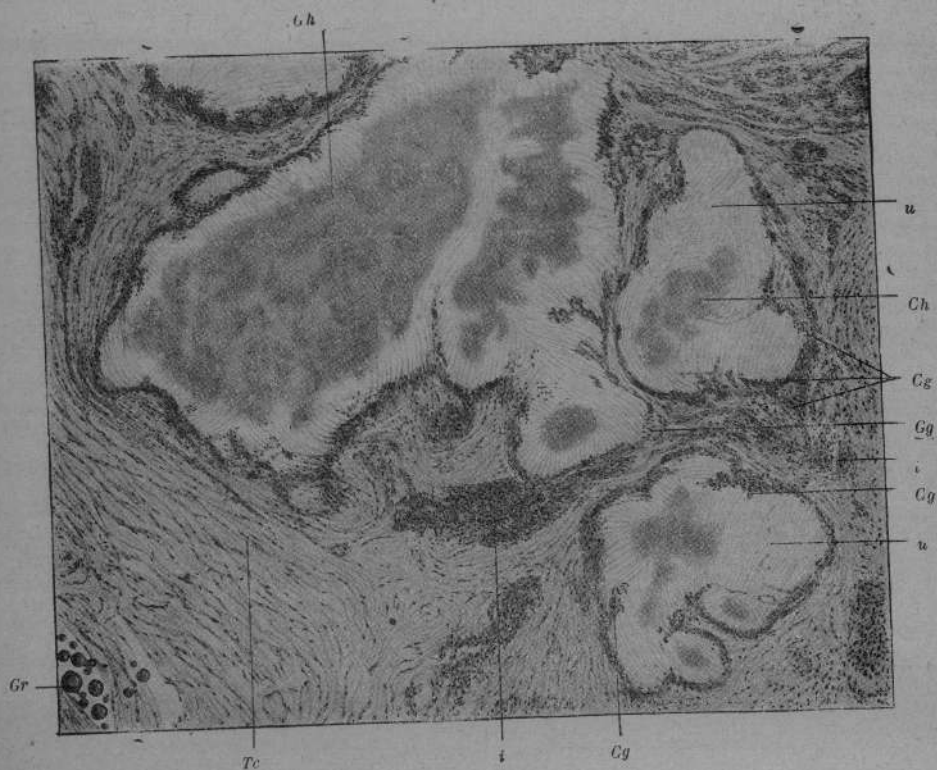


FIG. 3. — Coupe d'une partie de tophus donnant un aspect général de la structure des nodules (coupe à congélation; coloration hémalum-rouge de Scharlach).

Ch, Cholestérine (rouge orangé); Cg, Cellules géantes;
Gr, Graisse (rouge brun); i, Infiltration (amas monocellulaire);
Tc, Tissu conjonctif; u, Amas d'urates.

Tous ces foyers ont à peu près le même aspect, et sur les coupes non colorées on voit la masse centrale finement granuleuse avec quelques cristaux en tables et avec un angle crénelé, la périphérie est constituée presque exclusivement par des cristaux fusiformes

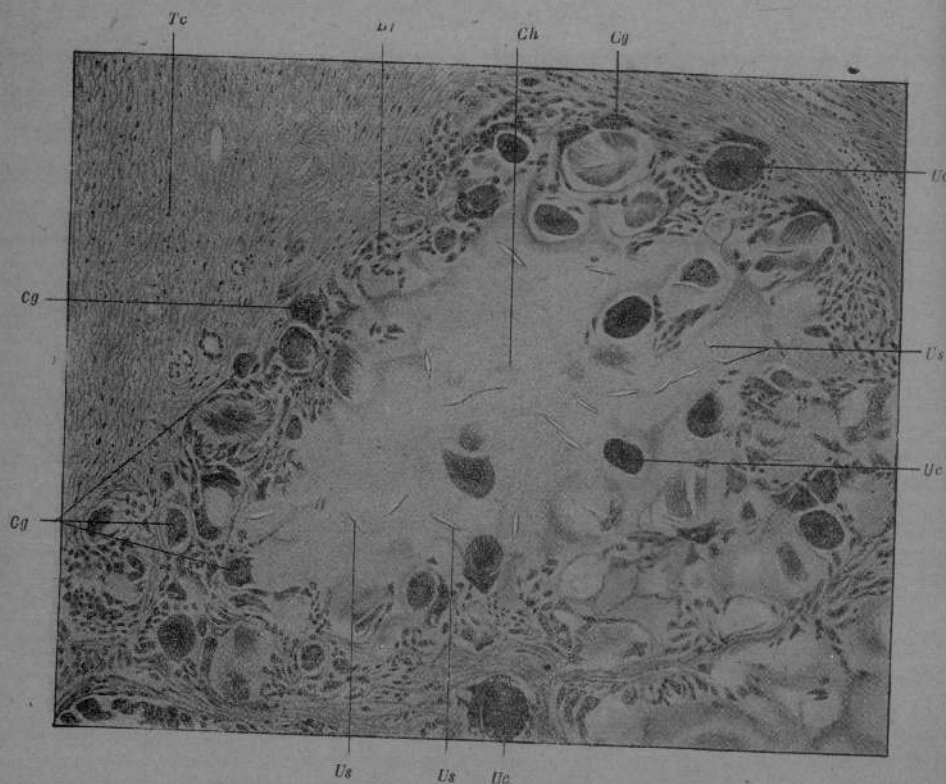


FIG. 4. — Coupe d'un nodule de tophus montrant la composition cytologique de sa périphérie (coupe à la paraffine; coloration éosine-orange-bleu de toluidine).

Cg, Cellules géantes; *Ch*, Cholestérine (ici en blanc par suite de l'action des alcools et xylols); *Ue*, Cristaux d'urate de chaux; *Us*, Cristaux d'urate de soude; *Bf*, Fibroblastes; *Tc*, Tissu conjonctif lamellaire.

isolés ou en gerbes et qui confinent la limite conjonctive des foyers.

Par coloration au Scharlach le centre prend une coloration rouge orangée très intense, elle pâlit vers la périphérie qui se colore en jaune orange. Le bleu de Nil donne à la masse centrale une coloration rougeâtre, par places rouge carmin, la périphérie est de plus en plus violacée pour devenir finalement bleu violacée au confin de bandelettes connectives restées incolores.

Donc, dans le centre tophique il existe des corps adipoïdiques que l'examen des coupes la paraffine permet de caractériser par leurs détails structuraux.

L'étude de ces coupes colorées par les méthodes trichromiques de Masson, par la méthode de Mann-Dominici et par le Van Gieson, permet de retrouver le même aspect structural et de localiser dans le centre tophique les éléments constitutifs suivant leur importance physio-pathologique.

Au centre, une masse finement granuleuse composée de petites granulations plus ou moins arrondies, avec quelques rares éléments cytologiques, globules rouges, gros mononucléaires : les cristaux de cholestérine ont été dissous par le xylol et les alcools au cours de l'inclusion.

Tout autour de ce magma central des petits cristaux en forme d'aiguilles fines, qu'un examen au fort grossissement montre constitués par des cristaux lancéolés et pointus au bout, élargis en une base pyramidale au centre et présentant l'aspect de fuseaux cannelés, ils sont soit isolés et présentant, en ce cas, une teinte

blanchâtre, soit réunis en gerbes, en disques ou en touffes et sont alors un peu plus foncés. Tout autour de ces cristaux, et particulièrement au voisinage des amas en touffes ou en disques, on trouve de nombreuses cellules géantes, dont beaucoup s'agglutinent plus ou moins aux cristaux, les enveloppant parfois même complètement. Leur protoplasme est très coloré et souvent nettement amphophile; leurs noyaux, au nombre de 6 à 20, sont plus souvent groupés en fer à cheval que disposés librement au sein du cytoplasme. Elles sont situées à la périphérie de la bouillie tophique, confinant le tissu conjonctif du tophus; dans certains foyers elles sont si serrées qu'elles semblent former une sorte de revêtement interne du petit kyste tophacé. En d'autres endroits, elles sont plus espacées, permettant au tissu conjonctif de confiner par places directement à la masse centrale.

Dans ce cas, disent MM. Chauffard et Wolf, on peut voir des fibrilles conjonctives jeunes et grêles en continuité directe avec les aiguilles uratiques qui semblent y être appendues, tandis qu'en d'autres endroits le tissu conjonctif de revêtement s'effiloche en un fin chevelu dans la masse granuleuse centrale, faisant penser à un semblant « d'élimination » des substances du tophus par le tissu conjonctif lui-même.

Il est intéressant de noter en passant l'absence d'infiltration cellulaire et le manque d'éléments leucocytaires ici comme partout ailleurs.

La limite conjonctive ou giganto-cellulaire est doublée extérieurement par une bande cellulaire constituée

par des fibroblastes jeunes, du type fuso-cellulaire, dont un petit nombre a subi la métaplasie lymphoïde et se présente sous l'aspect de moyens et de gros mononucléaires.

Mais cet amas cellulaire peu dense et peu étendu se continue bientôt en un tissu conjonctif d'abord finement fibrillaire, puis à lamelles de plus en plus épaisses et denses, finissant par fusionner avec la coque scléreuse générale du tophus.

A part ces foyers cholestérino-uratiques qui reproduisent tous le même schéma architectural et que nous venons de décrire, il existe un certain nombre de foyers plus petits à peine visibles à l'œil nu, disséminés dans les parties plus périphériques du tophus et caractérisés par l'absence d'un centre anhiste granuleux et lipoïdique.

Ces petits foyers adventices sont constitués en général par de petits amas des cellules géantes contenant pour la plupart des petits disques de cristaux uratiques. A leur voisinage, on trouve des petits nodules d'infiltration constitués par des rares fibroblastes avec des nombreux mononucléaires gros et moyens, très exceptionnellement on trouve quelques polynucléaires. Entre ces petits amas secondaires on trouve un nombre variable de capillaires distendus et congestionnés.

Les caractéristiques générales des foyers tophiques peuvent se résumer dans les éléments suivants :

Centre anhiste composé d'une masse adipolipoïdique entourée de cristaux uratiques en aiguilles;

Une limite conjonctive fibrillaire ou fibroblastique

à distance, une réaction giganto-cellulaire intense, immédiate et constante;

Une absence presque complète d'éléments inflammatoires leucocytaires ou vasculaires.

Ce n'est que dans les petits foyers adventices de constitution peut-être plus récente que l'on trouve une allure plus aiguë du processus réactionnel avec de petits amas de mononucléaires, l'apparition de quelques capillaires congestionnés et l'absence d'un centre lipidique.

Donc le tophus arrivé à son complet développement est formé par trois zones concentriques : cholestérine au centre, urate de soude à la périphérie, et enveloppant ce dépôt cholestérino-uratique une réaction giganto-cellulaire et fibro-conjonctive, tendant peu à peu à l'envahir et à le transformer en un fibrome cicatriciel banal.

Cette réaction giganto-cellulaire n'a rien de spécifique car, comme l'a démontré Weissenbach (Recherches anatomo-cliniques et expérimentales sur les réactions du tissu conjonctif au voisinage des dépôts calcaires et sous-cutanés, Ann. de dermatologie et syphil., 1903, 1 v., p. 513) elle ne représente qu'une réaction tissulaire défensive banale contre un corps étranger quelconque.

GENESE

L'uricémie découverte par Garrod et mise hors de doute tout récemment par mon maître le Professeur Chauffard, par MM. Brodin et Grigaut, a été à la base

des théories pour expliquer la plupart des phénomènes gouteux, mais quant à la cause intime qui mettait en liberté l'acide urique et permettait son accumulation dans les tissus, elle a reçu de multiples explications.

Pour les uns, l'acide urique existerait dans le sang des gouteux sous une forme chimique soluble, et ce serait sa transformation en une autre relativement moins soluble que la première qui déterminerait la précipitation des urates dans les tissus. Ainsi : Roberts Duckworth, Legendre, Teissier, Guggenb.

Pour les autres, l'acide urique serait mis en liberté grâce à la réduction de l'alcalinité des humeurs, soit par ralentissement des oxydations (Bouchard, Benze), soit par la présence d'acides (Schmoll de Baltimore).

Cornil et Ranvier croient qu'une altération préalable des tissus est nécessaire pour produire la précipitation uratique.

Pour Ebstein une nécrose préalable serait indispensable à la formation du tophus : mais le fait que le cartilage, même normal, comme l'a démontré Almagia, présente de l'affinité pour l'acide urique et ses sels, semble réfuter la valeur de cette opinion : MM. Chauffard et Wolf, qui ont étudié la structure intime du tophus, n'ont jamais rencontré ces prétendues nécroses tissulaires.

Freudweiler (Thèse Zurich, 1900) a fait des expériences pour étudier l'action de l'acide urique et ses sels sur les tissus vivants et obtenu des petits foyers de nécrose avec lymphocytes et phagocytes, mais sans formation de vrai tophus.

Il a ensuite étudié l'action de l'hypoxantine et de la xantine, du lactate d'ammoniaque et du glycocole, mais n'a pas pu obtenir autre chose que des foyers de réaction à corps étrangers.

Il semble donc que l'on ne peut pas créer de tophus ou de dépôt local caractéristique sans cause générale humorale préexistante.

En agissant sur des animaux rendus uricémiques par injection (lapin et poule) on n'obtient pas non plus de résultats meilleurs. De même en faisant la ligature bilatérale des uretères chez des gallinacés, pour les rendre ainsi hyperuricémiques, on n'arrive pas non plus à obtenir ni la création de dépôts articulaires ou tendineux, ni la formation de dépôts secondaires autour de dépôts primitifs créés artificiellement, ni l'accumulation de l'acide urique autour des foyers de nécrose provoquée. Par contre, on peut obtenir chez des animaux ainsi préparés des dépôts viscéraux et séreux, mais qui ne sont pas comparables à ceux de la goutte.

Les travaux de Thibierge et Weissenbach sur la calcification des tissus ont démontré que l'injection de chaux provoque des foyers calcaires intradermiques qui sont comparables absolument aux foyers de la goutte, parce qu'ils contiennent les cellules géantes qui sont le type de la réaction défensive contre les corps étrangers.

Conclusion. — Le calcium et l'acide urique de l'organisme peuvent, dans certains cas, devenir corps étrangers, mais quelles sont les conditions nécessaires pour le devenir? C'est ce que nous allons illustrer à l'aide des observations suivantes.

CRISE GOUTTEUSE

L'acide urique se trouve normalement dans l'organisme sous une forme colloïdale stable, peut-être par suite de sa combinaison avec d'autres éléments du sang, sous certaines influences que l'on ne connaît pas encore le maximum physiologiquement possible dans le sérum peut être atteint, et la quantité de l'acide urique en excès précipité à un endroit quelconque.

Cet état de saturation du sang en acide urique peut même, à un moment donné, atteindre la sursaturation et provoquer alors des manifestations goutteuses dont la forme est différente suivant les cas. On peut donc considérer dans la goutte trois états :

I. — ETAT DYNAMIQUE

Le sujet est en imminence de crise, a une hyperuricémie, mais ne fait pas de crises ou tout au plus des équivalents.

On peut ranger dans cette catégorie les malades hyperuricémiques chez lesquels, avec ou sans crise connue, on a pu mettre en évidence des dépôts para-articulaires.

OBSERVATION CLINIQUE DE LEYLAVERGNE

50 ans, boucher. Rentre à l'hôpital à la Clinique médicale de Saint-Antoine le 23 octobre 1919, pour étouffements.

Antécédents héréditaires. — Parents ni obèses, ni goutteux, ni diabétiques, pas de rhumatisme chronique, aucune tare arthritique.

Mère morte d'un cancer de l'intestin.

Père mort d'une affection pulmonaire aiguë;
Un frère bien portant, très maigre;
Une sœur bien portante, très maigre;
Une sœur bien portante, obèse, mais obésité acquise;
Cinq frères et sœurs morts entre 15 et 25 ans d'affections pulmonaires aiguës.

Antécédents personnels. — A trois ans, fièvre muqueuse.
Aucune autre maladie.

A 13 ans, commence à travailler dans la boucherie.

A 20 ans, réformé pour hernie (pèse alors 62 kilos).

C'est un gros mangeur de viande, mangeant peu de pain.
De plus, gros œnophile (2 à 3 litres de vin rouge par jour) et gros éthylique (nombreux apéritifs et des plus forts). Aussi le malade grossit et cette obésité s'accuse surtout entre 35 et 40 ans. En 1914 (à 40 ans), il pèse 107 kilos.

Coincidant avec cette obésité, il va éprouver des crises articulaires, la première en 1908, à l'âge de 36 ans, et ces crises arthralgiques se répètent tous les ans au printemps.

Pas d'angine au début. La température ne dépasse jamais 38°. Les localisations sont variables, mais la première articulation prise est toujours au niveau du pied. Le plus souvent il s'agit de l'articulation d'un gros orteil. Au cours de chaque crise, peu de mobilité des localisations, la durée de chaque crise est très variable, de 8 jours à 3 semaines et un mois.

Le malade ne se rappelle plus du traitement institué, en ville on lui aurait prescrit du salicylate de soude.

Mobilisé en 1915 à Saint-Cyr.

C'est à partir de ce moment que le malade commence à souffrir de palpitations et surtout d'étouffements.

Crise articulaire en avril 1916.

Réformé en mai 1916.

A partir de cette époque, il fait des séjours nombreux dans les hôpitaux pour emphysème, des bronchites chroniques, de l'hyposystolie.

Dernière crise de goutte au printemps 1918.

En 1921, hospitalisé, fait une crise de délirium tremens.

L'été 1922 s'est bien passé. Pas de douleurs articulaires, rares crises d'essoufflement, le malade peut travailler. Ce n'est qu'en octobre que surviennent des bronchites qui augmentent l'essoufflement. Celui-ci devient tellement intense qu'il oblige le malade à rentrer à l'hôpital.

Examen. — Malade présentant une obésité généralisée. Dyspnéique, est anhelant. Faciès congestionné, yeux brillants. Pas d'œdème. Température 37°3 à l'entrée, le lendemain température 37°3 et pouls à 94.

En présence des antécédents de diathèse goutteuse, on recherche les signes correspondants. Pas de tophus du lobe de l'oreille. Pas de tophus articulaire, ni à la bourse oléocranienne. Pas de déformations articulaires mais craquements aux mouvements des articulations.

Appareil pulmonaire. — Dyspnée (23 respirations à la minute). Toux fréquente, quinteuse, superficielle. Expectoration muco-purulente, peu abondante.

Examen thoracique : Sonorité normale. Expiration prolongée ; râles ronflants et sibilants disséminés. Râles congestifs aux bases, surtout à gauche.

Appareil circulatoire. — Pouls régulier à 94. Tension 20-10 au Pachon.

Examen du cœur : bruit de galop très accusé.

Appareil digestif. — Rien.

Foie abaissé et volumineux (14 cm. sur la ligne mamelonnaire).

Appareil urinaire. — Pas d'albumine, mais oligurie (un litre).

Appareil nerveux. — Tous les réflexes normaux.

Examens complémentaires. — Wassermann : négatif (le malade nie, du reste, toute spécificité).

Chimisme sérique (le 24 octobre) :

Urée	0,24
Cholestérine	1,92
Acide urique	0,15 (chiffre très élevé).

Examen oculaire. — Pas de taches de cholestérine sur la rétine. Très légère inégalité pupillaire. Tous les réflexes conservés.

Le 28 octobre, le malade est soumis au traitement digitalique. Il était moins anhéant; sa quantité d'urines quotidiennes était montée de 1 à 2 litres lorsque survient assez brusquement une broncho-pneumonie. Frissons, point de côté, toux, hoquet. Température à 40, pouls à 120, foyer à la base gauche.

Dans l'urine, léger disque d'albumine.

Le 30, le pouls est à 135, et l'état général très empiré.

Chimisme sérique :

Urée	0,81
Cholestérine	1,50
Acide urique	0,10

Le 31 octobre, d'autres foyers pulmonaires apparaissent à la base droite et dans le lobe supérieur gauche.

Collapsus cardiaque; pouls dépressif, irrégulier, incompatible. Mort le soir vers minuit.

Cette observation nous montre un gouteux dont sa maladie s'est manifestée pendant 10 ans par des crises articulaires, franches, régulières, survenant tous les printemps, et plus tard remplacées par des manifestations pulmonaires d'emphysème et asthme plus ou moins rapprochées.

II. — ETAT DYNAMO-STATIQUE OU D'EQUILIBRE INSTABLE

Caractérisée par l'existence des crises et d'hyperuricémie intermittentes et alternantes.

L'observation suivante recueillie dans le service de notre maître en est un bon exemple.

OBSERVATION CLINIQUE DE M. COSTANZI

Ce malade, sujet italien, exerçant actuellement la profession de cordonnier, après avoir été pendant une quinzaine d'années valet de chambre d'un grand noble anglais qu'il suivit dans de nombreuses pérégrinations à travers le monde, rentre au service de M. le Professeur Chauffard, Clinique médicale de Saint-Antoine, le 4 septembre 1923, pour des arthropathies douloureuses multiples ayant débuté six semaines auparavant (le 6 juillet).

Antécédents héréditaires. — Grands-parents, parents et collatéraux normaux, ni goutteux, ni albuminuriques, ni diabétiques, ni même obèses.

Antécédents personnels. — A 4 ans, début d'une atrophie musculaire que l'on constate chez le malade au niveau du membre inférieur droit. A 16 ans, fièvre typhoïde contractée au Transvaal. Six mois après, des accès fébriles ayant le caractère d'accès paludéens. Il n'a pas reçu de quinine, ces accès ont duré quelques mois, puis ils ont disparu spontanément.

Venu habiter par la suite l'Angleterre, il y est soumis au régime des habitants de ce pays. Il prend à midi environ une demie livre de viande, surtout blanche. Le soir, pas de viande, mais du poisson. Il boit quotidiennement environ cinq litres de bière forte (Stout anglais).

Il n'aurait absorbé que très peu d'alcool, excepté en 1914

où il en a fait une abondante consommation « pour se protéger contre la variole ».

Rien alors à signaler, si ce n'est que le malade aurait travaillé pendant 10 ans (1900-1910) dans un atelier surchauffé et surtout très humide, circonstance à laquelle le malade rapporte l'étiologie de ses accidents actuels.

Puis il vient habiter en France en 1908 ; alors changement de régime, il devient un gros mangeur de gibier, il boit environ 3 litres de vin par jour. Il absorbe facilement et quotidiennement de 3 à 4 apéritifs, pas de petits verres, pas d'alcool dans le café. En 1913, épanchement dans le genou gauche, étiqueté par le médecin traitant « entorse » et disparu en 5 ou 6 jours.

En 1917, dès le début du mois d'août, il se sent fatigué et perd l'appétit.

En septembre de la même année, en une nuit, apparaît une affection touchant toutes les articulations. La fièvre, élevée au début (au dire du malade), tombe en 3 ou 4 jours. Toutes les articulations des mains et des pieds sont atteintes, le pied gauche particulièrement, puis les genoux, les hanches et les épaules. Le malade est soumis à des doses massives de salicylate de soude (jusqu'à 12 gr.) sans aucun résultat : les douleurs restent extrêmement aiguës pendant trois mois, puis son état s'améliore un peu ; cependant les douleurs persistent encore, subaiguës, pendant trois autres mois.

Le malade peut reprendre son travail, mais il présente les séquelles suivantes :

Main droite. — Tophus à la face dorsale de l'articulation phalango-phalangienne du médius, phalangette ankylosée en flexion. Epaississement et ankylose de la métacarpo-phalangienne du pouce.

Main gauche. — Epaississement et ankylose de la phalangino-phalangienne de l'index.

Pied droit. — Tophus au niveau de la partie dorsale de la tête du V^e métartasien.

Coudes. — Tophi de deux bourses oléocraniennes.

L'atrophie de la jambe se serait considérablement accrue vers la même époque.

C'est vers Pâques 1918 que le malade peut reprendre son travail, qu'il n'a pas interrompu un seul jour, quoique parfois il souffre légèrement de ses articulations surtout pendant les grandes chaleurs.

Au début de juillet 1923 le malade éprouve de nouveau une sensation de malaise, légère mais persistante, avec perte complète de l'appétit.

Le 18 juillet, la main droite devient enflée et douloureuse, puis la main gauche, le pied gauche (dans toutes les articulations), puis le genou gauche, l'épaule droite, finalement il présente une généralisation des arthropathies. Sauf les articulations vertébrales temporo-maxillaires ou sterno-claviculaires.

Les douleurs sont intenses, empêchant tout sommeil, aussi le malade rentre dans le service le 4 septembre 1922.

Il se plaint de douleurs dans le genou gauche, le pied droit, la main gauche, la main droite et l'épaule droite ; ces douleurs sont permanentes, exagérées par les mouvements et les contacts, avec paroxysmes nocturnes.

A l'examen, on se trouve en face d'un malade au faciès fatigué, à l'aspect robuste, et atteint de calvitie (datant, dit-il, de sa première crise en 1917), température à l'entrée 38°2.

Au niveau des articulations douloureuses, la peau est rouge, tendue, hyperesthésique.

Appareil digestif. — Normal.

Appareil pulmonaire. — Normal.

Appareil circulatoire. — Cœur normal ; pouls régulier ; tension 17-8 au Pachon.

Système nerveux. — Tous les réflexes sont conservés.

Appareil urinaire. — Ni sucre, ni urobiline, mais grosse quantité d'albumine, plus de 8 gr. au tube d'Esbach.

Intradermo-réaction à l'acide urique. — Négative.

Cuti-réaction à l'acide urique :

Au 1/1.000° : —

1/500° : —

1/100° : faiblement + (rougeur nette).

On fait au malade des enveloppements méthyliques, on lui donne de la teinture de colchique.

Du 8 au 26 septembre il est soumis au régime suivant :

Pendant trois jours, le malade prend quotidiennement un litre d'eau avec 30 gr. de sulfate de soude, 2 litres d'eau citronnée.

Le 4^e jour on lui donne à manger : potage, viande, pommes de terre. L'albumine tombe à environ 4 gr., peu d'amélioration de l'état articulaire.

Le 26 septembre, et pendant 4 jours, 4 gr. de salicylate : pas de résultat articulaire, albumine 2 gr.

Le 30 septembre, X gouttes de teinture de colchique quotidiennement ; 3 jours après, XV gouttes pendant 6 jours ; rémission relative des phénomènes articulaires. Albumine : 4 gr. 50.

Pendant trois jours : atophan 1 gr. 50 par jour.

Suppression des médicaments, albumine : 9 gr.

Chimisme sérique :

Acide urique	0.057
Urée	0,59
Cholestérine	2,25

Le 1^{er} novembre, on recommence la teinture de colchique à raison de X gouttes par jour, puis XV gouttes. Albumine : 3 gr.

Le 10, on suspend les médicaments.

Le 1^{er} décembre, l'état général qui s'était amélioré rede-

vient peu satisfaisant, par suite de la reprise des douleurs articulaires après phénomène infectieux (grippe).

Actuellement (fin décembre 1923) le malade ayant pris depuis 8 jours quotidiennement X gouttes de teinture de colchique, se sent très amélioré.

Douleurs encore dans les épaules, le poignet gauche, la tibio-tarsienne droite.

Subsiste encore : l'impossibilité d'extension complète des deux coudes, l'ankylose de la métacarpo-phalangienne du pouce droit, le choc rotulien bilatéral.

Rien au cœur ; albumine — 3 gr. à l'Esbach. Tension : 16-7. Urée sanguine : 0,35.

III. — ETAT STATIQUE

L'hyperuricémie peut avoir disparu, mais les séquelles existent très nettes.

Nous en avons observé un bon exemple chez un malade qui présentait de l'ankylose goutteuse avec des crises anciennes et une hyperuricémie nettes

OBSERVATION CLINIQUE DE SIR...

Sujet de 22 ans. Grec, originaire de l'île de Rhodes.

Antécédents familiaux : grand-père, grand-oncle goutteux. Père et mère indemnes.

Antécédents personnels : le malade a présenté depuis l'âge de 13 ans une série de crises articulaires.

Ces crises douloureuses, multiarticulaires, peu fébriles, touchent alternativement les tibio-tarsiennes et diverses articulations des mains et des pieds, chaque fois elles s'accompagnent de chaleur, de rougeur et de gonflement.

Jusqu'à 18 ans, dans l'intervalle des crises, la santé est parfaite. Mais de 18 à 22 ans ses crises se rapprochent et dans l'intervalle des douleurs sourdes, surtout au niveau

des doigts et des métacarpiens, ne lui laissent aucun repos.

Il entre à l'hôpital Saint-Antoine en mars 1918, dans le service du Dr Bensaude, pour une crise douloureuse subfibrile avec inflammation de l'articulation phalango-métatarsienne du gros orteil gauche, du genou gauche et du poignet gauche. Les viscères paraissent indemnes : ni sucre, ni albumine dans les urines, la tension artérielle est de 18-11 au Pachon.

En mai 1918; apparition d'une hématurie qui a duré trois jours, sans douleur à la miction mais avec douleurs lombaires et sus-pubiennes.

En août et en octobre 1918 deux nouvelles hématuries.

En mars 1919, à 22 ans, le jeune Grec entre à la clinique médicale de Saint-Antoine.

A l'examen, on se trouve en face d'un jeune homme imberbe, de petite taille, asthénique, au faciès pâle et quelque peu bouffi. Au niveau de chaque oreille le long de l'hélix des petits tophus de la grosseur d'un grain de millet. Les mains sont déformées : au niveau de l'articulation phalango-phalanginienne de l'index droit deux saillies ovoïdes de deux centimètres de long sur un de large, molles, irrégulières, bosselées, de teinte beurre frais.

Même tumeur au niveau de la phalangino-phalangettienne de l'auriculaire.

Les articulations paraissent néanmoins fonctionner à peu près normalement, sans raideur ni craquement. A la main gauche, mêmes lésions symétriques, mais beaucoup moins développées. Au niveau du gros orteil gauche, un certain degré d'épaississement des tissus préarticulaires. Les grosses articulations des membres sont indemnes.

Quelques jours après son entrée, il fait une crise articulaire avec fièvre légère (38°5), douleurs vives spontanées et provoquées, avec atteinte des articulations des doigts et du gros orteil, des coudes et enfin des genoux où il a fait une

légère hydarthrose. Chaque articulation devenait rouge, chaude et tuméfiée.

Trois ou quatre jours après tout rentrait dans l'ordre et le malade ne conservait qu'un vague endolorissement de ses articulations. Les urines troubles, abondantes (2 litres et 1/2) et acides laissaient déposer une couche blanchâtre constituée par des leucocytes dégénérés, des phosphates ammoniacomagnésiens et quelques rares cylindres granuleux. Albuminurie de 1 gr. Peu de jours après l'entrée, hématurie importante survenue sans raison apparente et accompagnée de douleurs lombaires. Epididyme droit et vésicule séminale droite gros et indurés. Cette hématurie, cette pyurie et les constatations faites du côté de l'épididyme et de la vésicule séminale permettaient de présumer une tuberculose rénale. (L'inoculation des urines à deux cobayes les tuberculisa dans le délai prévu et avec les lésions habituelles, ce qui confirma cette façon de voir). Les autres viscères paraissaient sains. L'auscultation des poumons ne révélait qu'une atténuation du murmure vésiculaire, celle du cœur et des vaisseaux, un léger dédoublement du premier bruit sans lésions aortiques. La tension artérielle était élevée surtout pour la Mm. (17-11 au Pachon.)

Pendant les trois mois suivants, l'état du malade fut sensiblement le même. De temps en temps hématurie, tous les mois environ crise articulaire plus ou moins atténuée, plus ou moins influencée par le salicylate de soude.

Puis l'état général devient précaire, les symptômes d'azotémie s'accroissent progressivement. Dans le but de savoir si les lésions rénales étaient unilatérales on lui fait dans un service de chirurgie une méatotomie pour rendre possible un cathétérisme urétéral; à la suite de cette minime intervention, fièvre violente, oligurie, vomissements porracés, céphalalgie, azotémie aiguë et mort le 26 octobre.

L'autopsie confirma le diagnostic simultané de goutte et de tuberculose rénale.

Au cours de cette double évolution pathologique le chimisme du sang s'est montré comme suit :

L'azotémie est passée de 0,50 d'urée (mars 1918) à 1,47 le 1^{er} mai 1919, à 1,29 le 3 juin, à 1,46 le 10 juillet, à 4 gr. le 25 octobre peu avant la mort.

L'uricémie a été trouvée de 0,13 le 10 juillet, de 0,16 le 22 juillet.

L'azote résiduel était de 0,11 le 13 juin, de 0,16 le 10 juillet.

La cholestérine dosée à cinq reprises a été plutôt basse, oscillant entre un minimum de 1,25 et un maximum de 1,65.

Cette histoire clinique nous montre un malade goutteux, juvénile, pris dans sa treizième année et chez qui les crises se sont répétées sans cesse jusqu'à sa mort, avec accès à peu près identiques toujours aux mêmes époques.

CONCLUSIONS

1. Il existe chez les goutteux une rupture d'équilibre qui précipite de préférence son excès d'acide urique au niveau de foyers déjà constitués.

2. a) Le tophus goutteux n'est pas purement uratique, il est mixte, cholestérino-uratique;

b) Sa constitution a une caractéristique :

A) *Chimique* : la cholestérine se trouve toujours au centre, l'acide urique à la périphérie;

B) *Histologique* : centre anhiste ; cellules géantes ; fibroblastes ; absence de vaisseaux et de leucocytes polynucléaires.

c) Le tophus est un dépôt local suivant la loi de Chauffard et ni une infection ni une nécrose ne président à son début.

Vu, Bon à imprimer :
Le Président de Thèse,
CHAUFFARD.

Vu et PERMIS d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris,
APPELL.

Vu
Le Doyen,
ROGER.

BIBLIOGRAPHIE

- APERT (E.). — La goutte et son traitement. (*Les Actualités médicales*, 2^e édition, J.-B. Baillière, 1921.)
- BOUCHARD. — *Maladies par ralentissement de la nutrition*.
- CHAUFFARD (A.). — Diagnostic de la Goutte et du Rhumatisme articulaire aigu. (*Journal de Médecine et de Chirurgie pratiques*, 10 novembre 1898.)
- Les dépôts locaux de cholestérine et leur rapport avec la cholestérinémie. (*Revue de Médecine*, octobre 1911, p. 176.)
- CHAUFFARD et TROISIER (J.). — Goutte et cholestérinémie. (*Annales de Médecine*, 1921, n° 3, p. 149.)
- CHAUFFARD, BRODIN (P.) et GRIGAUT (A.). — Le dosage de l'acide urique dans le sang. (*Soc. de Biologie*, 8 mai 1920, p. 672.)
- L'hypéruricémie dans la Goutte et dans la Gravelle. (*Presse Médicale*, 15 décembre 1920.)
- La teneur en acide urique des urines dans la goutte et dans la gravelle. (*Presse Médicale*, 23 février 1921.)
- L'action d'arrêt du foie sur l'acide urique exogène. (*C. R. Académie des Sciences*, 21 février 1921.)
- CHAUFFARD (A.) et WOLF (M.). — Structure et évolution des tophus goutteux. (*Presse Médicale*, 5 décembre 1923.)
- DELPEUCHE. — *Histoire des maladies: la Goutte et le Rhumatisme*, 1900.
- DICE DUCKWORTH. — *Traité de la Goutte* (traduction française), Paris, 1892.



- EBSTEIN. — *Die Natur und Behandlung der Gicht*. Goettingue, 1882.
- FREUDWEILER. — *Thèse*, Zurich, 1900.
- GARROD. — *Natur and Treatment of the gout*, London, 1859.
- GRIGAUT. — Procédé colorimétrique de dosage de l'acide urique dans le sang. (*C. R. de la Soc. de Biologie*, 16 octobre 1920, p. 1.273.)
- GUELPA. — *La goutte et son traitement*, 1921.
- LECORCHE. — *Traité de la Goutte*, Paris, 1884.
- LE GENDRE (P.). — Article Goutte (In *Nouveau Traité de Médecine*, Roger-Widal, Teissier, t. VII.)
- LLEWELYN JONES LLEWELYN. — *La Goutte*. (Traduction de l'anglais, par A. Françon, 1923.)
- MOURIQUAND et BLANC-PERDUCET. — Article Goutte, in *Traité de Pathologie Médicale et de Thérapeutique appliquée*, collection Sergent, t. XXIII (maladies de la nutrition).
- PERRONCITO (Aldo P.). — Sur l'extirpation du foie. (*Riforma Médica*, 11 septembre 1920, n° 37.)
- RATHERY. — Article Goutte, du *Précis de pathologie interne* de Gilbert et Fournier, 1912.
- RICHARDIÈRE et SICARD. — Maladie de la nutrition, t. XII. (*Nouveau Traité de Médecine et Thérapeutique*, Brouardel et Gilbert.)
- SYDENHAM. — *Tractatus de Podagra*, Sondine, 1865.
- SICARD et MOUTIER. — *Cytologie du tophus goutteux*. (Congrès de Lisbonne, 1908.)
- WEISSENBACH et THIBIERGE. — Recherches anatomo-cliniques et expérimentales sur la réaction du tissu conjonctif au voisinage des dépôts calcaires cutanés et sous-cutanés. (*Ann. de Dermatologie et Syphil.*, 1913, t. IV, p. 513.)



Imprimerie spéciale de la Librairie LE FRANÇOIS
91, boulevard Saint-Germain, Paris.
