

Philippe Casassus

Professeur de thérapeutique,
CHU de Bobigny

philippe.casassus@wanadoo.fr

Tirés à part : P. Casassus

Résumé

Il est intéressant de prendre conscience du nombre de personnes « illustres » qui ont souffert de la goutte, et la recherche historique montre que cela n'a pas concerné seulement l'ère moderne où le diagnostic était posé de façon bien établie.

Nous allons successivement nous pencher sur le nombre impressionnant de ces « prestigieux goutteux », pour aborder les hypothèses physiopathologiques progressivement énoncées, et les interprétations épidémiologiques qui sont venues récemment expliquer une partie de ces situations, notamment dans ce qu'on a pu appeler « l'épidémie de goutte anglaise ».

• **Mots clés**
goutte.

Abstract. Gout: Historical and pathophysiological data

It is interesting who suffered from gout and historical research shows that this has not only affected the modern era where the diagnosis was really well established.

We will successively look at the amazing number of these "prestigious gouty people" to address the pathophysiological hypotheses which were set out gradually, and the epidemiological interpretations that have come recently to explain some of these situations, especially in what we could call the "English gout epidemic".

• **Key words**
gout.

DOI: 10.1684/med.2016.30

La goutte : données historiques et physiopathologiques

La goutte (qu'Hippocrate appelait la « *podagre* », pour « *attrapé par le pied* », du fait de sa manifestation la plus fréquente : à la première articulation métatarso-phalangienne) fut une maladie bien connue dans le monde occidental de l'époque moderne. Elle était même banale dans « l'élite », frappant les plus grands : la goutte de Charles Quint et Philippe II d'Espagne, et, plus proche de nous, celle de Louis XVIII moqué par les dessinateurs, sont célèbres.

L'étude historique montre à quel point les « princes » et les intellectuels en ont été frappés, au point que le médecin et écrivain anglais, Havelock Ellis (le fondateur de la sexologie), au milieu du XX^e siècle, émet une hypothèse audacieuse : « *Il y a cependant un état pathologique qui survient chez les hommes d'une telle capacité intellectuelle qu'il est impossible de ne pas envisager qu'il y ait une véritable association entre cet état pathologique et cette capacité intellectuelle. Je veux parler de la goutte... Le génie n'est pas un produit de la goutte mais il est possible que le poison goutteux agisse comme un réel stimulant des capacités intellectuelles* » [1].

Au passage, cette conclusion faite au milieu du XX^e siècle à partir d'une constatation factuelle montre bien toute la difficulté qu'il y a dans l'interprétation d'un lien entre deux observations : les statistiques peuvent prouver qu'il existe une association anormalement fréquente entre deux faits, mais elles n'autorisent pas, à elles seules, à en conclure qu'il existe une relation de cause à effet entre eux !

La goutte frappe empereurs et rois [1]

Dans l'Antiquité

Hippocrate avait décrit la « *podagre* ». Si le terme de « *goutte* » a triomphé dans la France de l'époque moderne, c'est parce qu'il expliquait qu'elle résultait de la descente de la pituite (ou catarrhe) de la tête vers les articulations en une sorte d'écoulement. Cette explication existait toujours dans le monde occidental au Moyen-Âge, et on la retrouve chez un médecin de Salerne du XII^e siècle, Archimataeus : « *La goutte, gutta, survient en diverses régions mais surtout dans les jointures... On la dit goutte parce qu'elle provient d'humeur fluant peu à peu et goutte à goutte vers ces diverses parties...* ».

Hippocrate avait établi comme règle, tirée de son expérience, que cette maladie articulaire épargnait systématiquement les enfants, les femmes et... les eunuques¹. D'où l'hypothèse que les excès sexuels masculins en étaient un facteur causal...

Celse laisse entendre que beaucoup d'empereurs romains souffrirent de la goutte.

Les empereurs byzantins

Parmi les 86 empereurs (de 326 à 1453), 14 souffrirent d'« arthrite ». Sans doute certains étaient-ils atteints d'autres pathologies articulaires. Mais dans

¹ « Les eunuques n'ont pas la goutte » (Hippocrate, aphorisme 28).

beaucoup de ces cas, la description faite par les biographes de l'époque est au moins compatible – parfois très évocatrice – avec la goutte ([tableau 1](#)).

De ces observations, on comprend aisément que deux « facteurs de risque » de goutte aient été suggérés, facteurs qui du reste ne sont pas aujourd'hui démentis par les progrès scientifiques : un facteur héréditaire et un mode de vie où les médecins byzantins, à côté de l'excès de nourriture et de boissons, comme nous l'avons vu, ajoutaient les excès sexuels et l'anxiété (on dirait aujourd'hui : le stress).

Ce ne serait donc pas la qualité de l'activité intellectuelle qui serait liée à la fréquence de la goutte, et qui expliquerait qu'elle n'ait guère atteint les masses paysannes dans la France de l'ère moderne par exemple, mais bien les excès de la table, notamment en viandes et boissons alcoolisées.

Par exemple, l'écrivain Michel Psellos explique que l'empereur Constantin VIII ne pouvait plus marcher et ne se déplaçait qu'à cheval. Il était réputé avoir « *l'estomac solide et la constitution appropriée à la réception de la nourriture* » et « *qu'il était très habile dans l'art d'accommoder une sauce, de parer un plat de couleurs et de parfums et de combiner toute préparation propre à exciter l'appétit* ».

Il est par ailleurs intéressant de relever que les médecins byzantins utilisaient un traitement efficace, qu'ils appelaient « *l'hermodactyle* » (c'est-à-dire le doigt d'Hermès, puisqu'il permettait au malade de marcher, évoquant ainsi ce dieu des voyages), tiré de la *colchique d'automne*. C'est de cette plante qu'est tirée notre colchicine !

La goutte chez les princes en France

La liste des rois gouteux est impressionnante. Charlemagne, mais aussi 20 des 34 rois de France depuis Hugues Capet, notamment : François I^{er}, Henri IV, Louis XIV, Louis XV, Louis XVI, Louis XVIII.

Mais aussi de nombreux dignitaires, avec parfois des conséquences importantes. . . Ainsi le principal diplomate de François I^{er}, lors de son avènement, Artus Gouffier de Boissy, estimé dans toute l'Europe pour son talent de pacificateur², en mourut en 1519 au cours de difficiles négociations avec l'Espagne, et sa mort fut suivie de la reprise des hostilités jusqu'au désastre de Pavie.

En Europe

• L'Espagne

Charles Quint fut très handicapé par une goutte qui s'installa dès la trentaine et l'handicapa toute sa vie, au point de lui faire renoncer à certaines batailles. C'est assurément une des raisons principales de son abdication, sans pour autant lui faire changer ses habitudes de table. Son confesseur raconta comment il ne parvenait pas à

obtenir de l'empereur retiré dans son monastère d'Estrémadure qu'il réduisit sa consommation de viandes et de vin.

Son fils Philippe II fut plus atteint encore. Les dernières années de sa vie, où il souffrit un calvaire, il ne se levait plus au point qu'on finit par lui confectionner une chaise roulante.

• En Angleterre

Les rois d'Angleterre sont aussi nombreux à en avoir souffert : notamment Henri VII et Henri VIII, dont on connaît l'obésité et la voracité à table, partagea cette maladie avec ses collègues de France et d'Espagne. . .

Mais aussi la reine Anne Stuart, George IV, dont l'écrivain William Thackeray écrivit que : « *Le Prince était un si puissant buveur que six bouteilles après le dîner occasionnaient à peine chez lui un léger changement de comportement* ».

Des hommes d'État anglais et américains eurent la goutte, tels : Cecil Burghley, 1^{er} ministre de Marie Tudor, Lord Francis Bacon, Oliver Cromwell, William Pitt (père et fils). . . et Benjamin Franklin.

La goutte des « princes » : les explications physiopathologiques

L'imposante liste royale (à laquelle on pourrait d'ailleurs ajouter nombre de frères de roi (ducs d'Orléans) peut accréditer l'argument héréditaire.

Mais c'est plutôt l'argument alimentaire que mettait déjà en exergue Ambroise Paré³ : « *A côté des formes héréditaires (venant avec la « semence des femmes »), la « seconde cause vient des superfluités de nostre corps, qui s'altèrent et se convertissent en cest humeur virulent, & non d'humeurs corrompus & pourris, pource qu'ils seroient apostème, ce qu'ils ne sont. Or ces supersuites produites par une grande plénitude, ou obstruction des vaisseaux (qui se fait principalement par la mauvaie maniere de vivre, & pour avoir crapulé (= enivré) & beu des vins forts) font eslever au cerveau plusieurs vapeurs, qui remplissent la teste : puis les membranes, nerfs et tendons en sont rendus laxes et imbéciles, et par conséquent les jointures. Aussi cela advient pour avoir gourmandé sans faim, et mangé plusieurs et diverses viandes à chacun repas, lesquelles engendrent une cacochymie.* »

Les relations faites sur les repas de certains de ces monarques vont bien dans ce sens.

Eginhard rapporte ainsi les habitudes de Charlemagne, dont la goutte débuta en 800 : à chaque repas, outre le rôti de venaison, il . . . « *mangeait bien une oie ou deux gélines, ou une épaule de porc ou un paon, ou un lièvre, voire un quart de mouton* ».

Henri IV et François I^{er} étaient réputés très gros mangeurs.

² Martin et Antoine du Bellay, *Mémoires* (en ligne sur SUDOC).

³ Paré A. *Livre de la maladie articulaire, vulgairement appelée Goutte*.

• **Tableau 1.** La goutte chez les empereurs byzantins.

Constant I ^{er} (337-350) Frère de Constantin	Souffrit « d'une arthrite continue, conséquence de plaisirs insatiables, fatigue de la chasse, excès sexuels et alimentaires ».
Marcien (450-457)	Fut impotent à cause de « douleur dans les pieds ». Ses médecins considéraient que sa pathologie articulaire était aggravée par l'anxiété, qui a longtemps été considérée comme un possible facteur de risque de la goutte.
Justinien I ^{er} (527-565) (figure 1)	Avait une arthrite de genou avec de grandes crises douloureuses périodiques, souvent nocturnes, entraînant l'insomnie. Il était réputé gras et au visage rougeoyant. . .
Justin II (565-578) Fils de Justinien	Était obèse et avait une goutte au pied qui le confina au lit.
Maurice (582-602)	La goutte fut la cause indirecte de sa mort, car poursuivi par Phocas qui le détrôna, il essaya de s'enfuir mais en fut incapable à cause de l'impotence provoquée par ses douleurs aux pieds, et fut assassiné.
Phocas (602-610)	Connu pour ses excès de boissons, souffrit lui aussi de la goutte.
Constantin IV (668-685)	L'empereur, célèbre pour l'utilisation du « feu grégeois » contre les navires musulmans, avait une goutte au pied.
Constantin VIII (1025-1028)	« <i>Dominé par son ventre et par les plaisirs de l'amour</i> », il avait les pieds en si mauvais état qu'il ne pouvait plus marcher
Alexis Comnène (1081-1108)	Obèse, il souffrit d'une goutte développée sur son genou antérieurement blessé dans une bataille.
Isaac II Ange (1185-1195 et 1203-1204)	Souffrit d'une goutte aux mains.
Alexis III Ange Comnène (1195-1203) Frère d'Isaac II Ange	Souffrit d'une goutte aux pieds.
Jean V Paléologue (1341-1391)	Connu pour ses excès de table et de boissons, il ne pouvait plus se tenir debout et dut renoncer à conduire son armée à cause de sa goutte.
Mais aussi, de nombreux hauts dignitaires byzantins. . . et des sultans comme Bajazet I (1347-1403) et Bajazet II (1446-1512)	

Quant à Louis XIV, qui souffrit d'une goutte au pied gauche à partir de 1682, la princesse Palatine écrivit qu'il n'était pas rare que dans un repas il mangeât : « 4 potages différents, un faisan entier, une perdrix, une énorme assiette de salade, une épaule de mouton avec une sauce à l'ail, 2 grosses tranches de jambon, une assiette de pâtisseries, des fruits, des confitures. . . ». On sait qu'il mourut d'une gangrène à la jambe, très probablement favorisée par un diabète. . .

Comment Louis XIV était-il soigné ? Sans doute a-t-il reçu des extraits de quinquina, rare traitement un peu efficace de l'époque. Mais bien entendu, lors de ses accès goutteux il n'échappa pas aux saignées, dont on a pu évaluer qu'il en subit environ 2 milliers au cours de son existence. Guy Patin, doyen de la Faculté de Médecine de Paris au milieu du XVII^e, tenant intransigeant de la théorie des humeurs de Galien et pourfendeur de tous ceux qui montraient quelques réticences aux saignées, écrivit par exemple : « *Mr. De Believre, premier président, est mort par la faute et l'ignorance de ses médecins. Trois mois avant de mourir il fut attaqué de*

la goutte et ne fut point saigné à cause qu'il faisait froid. Voyez la belle raison » [2].

Le traitement dans l'histoire

Faut-il traiter ?

Il y avait un courant, à l'époque moderne, qui plaidait pour un rôle salutaire de la goutte qu'il ne fallait donc pas traiter.

À la fin du XVIII^e, Horace Walpole, fils d'un Premier ministre anglais, évidemment goutteux, écrivit à un de ses amis : « *J'ai une si bonne opinion de la goutte que lorsqu'on me parle d'un remède infallible, je ris et le déclare que je ne tiens pas à être guéri. . . Je suis sérieux. . . Je crois que la goutte est un remède et non une maladie (. . .)* ». [1]

Le célèbre médecin anglais du XVII^e, Sydenham, disait lui-même : « *La douleur est le désagréable remède de la nature elle-même (. . .) la plupart de ceux qui sont supposés*



• Figure 1. L'empereur Justinien. Mosaïque de Ravenne.

mourir de la goutte sont plutôt détruits par des soins pernicieux que par la maladie elle-même. »

Les excès de la table

La plupart des médecins ont bien relevé la fréquence de la goutte chez les gros mangeurs, en particulier de viande (et aussi grands buveurs – mais l'association des deux était commune !). Il est dès lors facile de comprendre que les paysans en étaient habituellement épargnés... C'était à l'évidence une maladie des riches, ce qu'un médecin du XVI^e, Sennert résume ainsi : « *Que le goutteux se console : (...) la goutte est dite la maladie des riches* » [1].

Au point qu'au XVIII^e siècle, on se devait d'être goutteux pour apparaître un personnage important !

L'anglais William Nesbet (London Directory, 1818) estima ainsi qu'il y avait 1 goutteux pour 25 riches, et quasiment aucun chez les pauvres [3]. Sydenham reprit l'idée que la Providence cherchait à trouver un équilibre entre les humains : « *Ce qui m'est une consolation mais qui peut l'être aussi pour d'autres goutteux de petite fortune (...) c'est que les rois, les grands princes, généraux, amiraux, philosophes et bien d'autres grands hommes ont vécu ainsi et sont morts ; en résumé, on peut affirmer que cette maladie détruit plus de riches que de pauvres (...)* » [1].

Les régimes

Dans la logique de ces observations, les médecins préconisaient beaucoup de tempérance dans le mode

de vie, et certains même un régime sévère. On l'a vu avec Ambroise Paré.

Sydenham également prônait un régime sans viande et une certaine modération dans les boissons, sans être toutefois trop rigoureux – mais il faut dire qu'il était lui-même un grand goutteux !

L'exercice

Il était conseillé par beaucoup à la suite d'Ambroise Paré, qui écrit que « *l'exercice est fort profitable pour les goutteux* », car sinon le corps « *se remplit d'humeurs superflus causes de goutte* », faisant l'analogie avec le fer qui rouille quand on le laisse inutilisé.

Sydenham fut ainsi un grand partisan de... l'équitation ! Mais il faut souligner que la plupart de ses patients étaient de la noblesse.

Les données épidémiologiques récentes (XVIII^e-XX^e siècles)

« L'épidémie » dans l'Angleterre du XVIII^e/XIX^e : rôle du porto ?

Les Anglais connurent au XVIII^e et XIX^e siècles une épidémie de goutte, parce qu'ils s'étaient mis à boire du porto [4]...

Pendant la guerre de Succession d'Espagne, dans le but de s'opposer à l'alliance franco-espagnole catholique, l'Angleterre, qui était alliée aux pays protestants, eut l'idée de signer un traité avec le Portugal, qui venait de prendre son indépendance. Celui-ci avait une industrie textile florissante qui risquait fort de mettre à mal le textile anglais. Le traité de Porto, en 1703, permit un arrangement : les Portugais acceptaient l'entrée des textiles anglais sans droit de douane et, en compensation, les vins portugais entraient à Londres avec des taxes préférentielles par rapport aux vins français. Le résultat ne se fit pas attendre : si le textile portugais périclita, les Anglais se mirent à consommer les vins portugais au détriment des Français.

Et une véritable « épidémie de goutte » s'installa en Angleterre pendant près de deux siècles ! On eût vite fait d'accuser le Porto, alcoolisé en moyenne à 19°, d'être un des grands pourvoyeurs de cette maladie, avant de ne revenir sur cette responsabilité que tout récemment (voir plus loin). Par exemple, Garrod, médecin britannique (1809-1907), avait remarqué que la goutte était beaucoup plus fréquente en Angleterre (consommation de porto, bière et viande) qu'en Ecosse et en Irlande (régions plus pauvres – où l'on buvait davantage le whisky local que le vin venant du continent).

La découverte du rôle de l'acide urique

C'est Antoni Loewenhoeck, grâce à son microscope, qui va permettre pour la première fois, en 1684, de relier la

goutte avec l'existence de dépôts de cristaux qu'il découvrit dans un tophus goutteux.

Il fallut attendre encore un siècle (1776) pour que le chimiste suédois Carl Scheele analyse ces cristaux et montre qu'ils étaient constitués d'un acide qu'il appela « acide lithique ».

Un anglais, William Hyde Wollaston, en 1797, étudia à son tour ces cristaux prélevés sur sa propre oreille et montra qu'on les retrouvait aussi dans l'urine et les calculs : il l'appela « acide urique ».

En 1848, l'anglais Sir Alfred Garrod le trouva dans le sang et montra qu'on le trouvait à un taux plus élevé chez les goutteux. Il publia en 1859 « *Nature et traitement de la goutte et du rhumatisme goutteux* » où l'on peut dire que tout ce qu'il est important de connaître sur la goutte était décrit.

Mais d'où venait cet acide urique ? Le Suisse Miescher montra en 1871 qu'il provenait du catabolisme des acides nucléiques : d'où le lien possible avec les excès de protéines et la forte consommation de viande. On soupçonne aussi les boissons alcoolisées, et notamment les vins capiteux dont le porto de favoriser l'hyper-uricémie.

En complément, de 1949 à 1965, de nombreux travaux permirent de montrer qu'il y avait chez le goutteux un emballement de la synthèse et du renouvellement du « pool d'acide urique » de l'organisme.

Enfin, en 1964, deux pédiatres américains décrivirent un syndrome congénital qui porte désormais leur nom (syndrome de Lesch-Nyhan) où il existe une importante hyperuricémie. Il est dû à un déficit enzymatique qui entraîne une forte augmentation de la synthèse purique *de novo*.

À la même période, on se rend compte aussi que l'excès de ce pool peut être dû à un défaut d'élimination rénale : et c'est là que nous allons retrouver notre porto !

La goutte de l'Alabama [4]

Une publication scientifique rapporta dans la première moitié du XX^e siècle, des crises de goutte frappant 37 « bouilleurs de cru » de l'Alabama. C'étaient des distillateurs de whisky. Le coupable était-il l'alcool ?

En fait, on s'aperçut qu'ils avaient tous un taux excessivement élevé de plomb dans le sang. Rien de très étonnant à cela, car par souci d'économie, ils avaient pris pour distiller d'anciens radiateurs de voiture dont ils avaient réparé les fuites avec du plomb. Le whisky en avait dissous, ce qui avait rapidement provoqué chez eux une forte intoxication saturnine, d'où des insuffisances rénales.

C'est ce qui a permis de prendre conscience de l'importance du facteur rénal dans l'élimination de l'acide urique.

Dès lors, les épidémiologistes ont réétudié le cas de « l'épidémie de la goutte anglaise au Porto ». On s'est alors rendu compte que du fait de la longueur du voyage en bateau depuis le Portugal les viticulteurs avaient l'habitude d'ajouter du plomb dans les cuves de Porto

pour en améliorer la conservation. Le coupable n'était donc pas le Porto, mais le plomb ! Et la suppression du plomb dans le porto a fait s'écrouler la fréquence de la goutte en Angleterre.

La physiopathologie de la goutte aujourd'hui

La fréquence de la goutte reste élevée dans les pays occidentaux, de l'ordre de 1 %, et a même tendance à augmenter ces dernières années, passant aux États-Unis de 0,5 % en 1969 à 0,99 % en 1985, tandis qu'en Grande-Bretagne elle s'éleva de 0,26 % en 1975 à 1,4 % en 2015 [5]. Elle reste 2 à 3 fois plus élevée chez l'homme que chez la femme.

L'acide urique et l'alimentation

Les facteurs diététiques, bien connus, sont retrouvés par les études épidémiologiques : forte consommation de viande, de produits de la mer, d'alcool (essentiellement la bière et les digestifs... et non le vin), et lien avec l'obésité et le syndrome métabolique (on pense à Henri VIII...).

Le risque au contraire diminue avec la consommation de laitages à faible teneur en graisse, de café et de vitamine C. De même, la consommation d'au moins 6 tasses de café par jour divise par 2 le risque de goutte.

En revanche, il n'y a pas de lien avec la consommation de légumes riches en purine.

Le rôle du rein

Il est largement confirmé de même que celui de l'usage des diurétiques [6].

Les localisations articulaires : pourquoi le gros orteil ?

Pourquoi la goutte est-elle si souvent localisée au gros orteil [7] ?

Il existe en fait un grand nombre de facteurs qui favorisent la précipitation des urates dans cette localisation, ce qui passe par une diminution de la solubilité de l'acide urique et la constitution des cristaux d'urate monosodique. Ils comprennent, à l'extrémité des pieds : la diminution de la température, la baisse du pH et des traumatismes locaux, particulièrement fréquents aux pieds, notamment au niveau de la première métatarso-phalangienne.

Le rôle du terrain génétique

Il existe un facteur héréditaire, comme l'ont confirmé des études faites chez des jumeaux [8], confirmant dans ce cas



La goutte. Données historiques et physiopathologiques

Les facteurs diététiques favorisant la goutte retrouvés par les études épidémiologiques sont une forte consommation de viande, de produits de la mer, d'alcool : essentiellement la bière et les digestifs... et non le vin

Un lien est retrouvé entre goutte, obésité et syndrome métabolique.

Il n'y a pas de lien entre la goutte et la consommation de légumes riches en purine.

L'épidémie de goutte anglaise consécutive à l'importation du Porto était en fait la conséquence du plomb ajouté dans les cuves de Porto pour en améliorer la conservation. La suppression du plomb a fait s'écrouler la fréquence de la goutte.

La plus grande fréquence de localisation de la goutte au niveau du gros orteil s'explique par la diminution de la température, la baisse du pH et des traumatismes locaux, particulièrement fréquents aux pieds, notamment au niveau de la première métatarsophalangienne.

Il existe un facteur héréditaire qui concernerait un gène régulant le transport de l'acide urique par le biais d'une protéine de transport de l'acide urique, *URAT1*, dont l'hyperexpression tend à augmenter la réabsorption tubulaire de l'acide urique, augmentant ainsi l'uricémie.

une diminution de la clairance : il concernerait un gène régulant le transport de l'acide urique par le biais d'une protéine de transport de l'acide urique, *URAT1*, dont l'hyperexpression tend à augmenter la réabsorption tubulaire de l'acide urique, augmentant l'uricémie – par opposition par exemple à des molécules comme le probénécide [9].

Il existe un autre gène, objet d'un polymorphisme, qui code pour un autre transporteur, le *NPT1*, aussi associé à la goutte [10, 11].

~ **Liens d'intérêts** : l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

1. Leca A-P. In: R. Da Costa (ed.). *Histoire illustrée de la Rhumatologie*, Paris, 1982.
2. Vidal F. La polyvalence thérapeutique de la saignée. <http://www.biusante.parisdescartes.fr/sfnad/vol11/art04/article.htm>.
3. Copeman WSC. A short history of the gout and the rheumatic diseases. Berkeley and Los Angeles : University of California Press, 1964.
4. Fagot-Largeault A. Quelques implications de la recherche étiologique. *Sciences Sociales et Santé* 1992 ; X : 33-45.
5. Roddy E, Doherty M. Gout. Epidemiology of gout. *Arthritis Res Ther* 2010 ; 12 : 223.
6. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest* 2010 ; 120 : 1791-9.

7. Roddy E. Revisiting the pathogenesis of podagra: why does gout target the foot? *J Foot Ankle Res* 2011 ; 4 : 13.
8. Emmerson BT, Nagel SL, Duffy DL, Martin NG. Genetic control of the renal clearance of urate: a study of twins. *Ann Rheum Dis* 1992 ; 51 : 375-7.
9. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest* 2010 ; 120 : 1791-9.
10. Roddy E, Choy HK. Epidemiology of gout. *Rheum Dis Clin North Am* 2014 ; 40 : 155-75.
11. Urano W, Taniguchi A, Anzai N, Inoue E, Kanai Y, Yamanaka M, Endou H, Kamatani N, Yamanaka H. Sodium-dependent phosphate cotransporter type 1 sequence polymorphisms in male patients with gout. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 : 1232-4.