

VI
Centre de recherches
sur l'hypertension artérielle

Professeur Paul MILLIEZ

Directeur



HOPITAL BROUSSAIS

96 rue Didot Paris 14

PERSONNEL SCIENTIFIQUE

Directeur

M. le Professeur MILLIEZ, Professeur de Clinique Médicale, Médecin Chef de Service des Hôpitaux.

Directeurs adjoints

M. le Professeur Agrégé LAGRUE, Maître de Conférence Agrégé, Médecin des Hôpitaux.

M. le Professeur Agrégé TCHERDAKOFF, Assistant des Hôpitaux.

Assistants de recherches

Mme DEVAUX

M. MILLIN

Techniciens

M. JEAN

Mme LOUSTALOT

Les travaux du Centre de Recherches sur l'hypertension artérielle, créé en 1962, ont été orientés dans quatre directions :

1. L'hypertension artérielle.
2. Les néphropathies (syndromes néphrotiques, glomérulonéphrites, protéinuries isolées, néphrites ascendantes).
3. Les néphropathies gravidiques.
4. Un certain nombre d'autres problèmes d'exploration rénale.

HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Étude expérimentale

Le facteur hypotenseur d'origine rénale

Les hypertensions artérielles pour ligature d'artères rénales varient dans leur intensité selon les modalités opératoires (32).

(a) Une ligature partielle des deux artères rénales entraîne une hypertension artérielle comparable à celle qui succède à la ligature partielle d'une seule artère rénale, mais avec néphrectomie du rein opposé. Par contre, l'hypertension artérielle est significativement plus importante que celle provoquée par la ligature partielle d'une seule artère rénale avec conservation du rein opposé sain.

(b) L'ablation secondaire du rein sain, alors que le rein opposé a été soumis antérieurement à une ligature artérielle partielle unilatérale, entraîne une majoration de l'hypertension artérielle tant au 7^e jour qu'au 25^e jour de la maladie expérimentale.

Ces résultats forment un faisceau d'arguments indirects en faveur d'une fonction hypotensive du rein normal. La preuve directe de la réalité de cette fonction hypotensive est apportée par la mise en évidence d'une action hypotensive d'extraits rénaux (9, 30, 37, 57, 58).

Nos travaux sur les extraits rénaux hypotenseurs ont montré que la substance hypotensive est une petite molécule dialysable (PM 4500) hydrosoluble, extractible par l'acétone et un binaire chloroforme-méthanol-eau et retrouvée dans la fraction chloroformique. Par cette dernière préparation, nous obtenons un extrait actif de 1,5 milligramme correspondant à 100 grammes de reins congelés.

Le taux de sodium artériolaire (52, 53)

Nous avons étudié le taux du sodium dans les parois artériolaires au cours de l'évolution de l'hypertension artérielle expérimentale du lapin. Très rapidement le taux du sodium de la paroi artériolaire augmente de façon significative chez les lapins hypertendus comparés aux témoins. Cette augmentation apparaît précocement dans le cours de l'hypertension artérielle (dès le 7^e jour) et augmente progressivement au cours de la maladie. Nous n'avons pas décelé de modification parallèle du potassium artériel.

Aux deux phases de la maladie hypertensive expérimentale correspondent donc des taux de sodium tissulaire différents. Les modifications des parois artériolaires paraissent jouer un rôle important dans la permanence d'une hypertension artérielle.

L'angiotensinase plasmatique (25, 26)

Un excès éventuel d'angiotensine circulante chez l'homme peut, a priori, être lié à deux facteurs : une augmentation de la production, un défaut de destruction. L'angiotensine circulante est très rapidement détruite par une enzyme tissulaire et plasmatique, l'angiotensinase. On pouvait donc se demander si un défaut d'angiotensinase plasmatique n'était pas à l'origine de certaines hypertensions artérielles humaines, comme l'avaient suggéré quelques auteurs.

Nous avons mis au point un dosage biologique de l'activité angiotensinasique du plasma. Le plasma du sujet à étudier est incubé une heure à 37° avec une quantité donnée d'angiotensine (2,5 gammas). Après incubation, le mélange ainsi obtenu est injecté par voie veineuse à un lapin dont on suit les modifications tensionnelles par enregistrement direct des pressions intracarotidiennes. La hausse tensionnelle ainsi obtenue est comparée à celle résultant de l'injection de quantités données d'angiotensine

pure. Il est alors facile de calculer la quantité d'angiotensine restant et le pourcentage de destruction.

Nous avons ainsi étudié l'activité angiotensinase chez 30 sujets dont l'hypertension artérielle relevait d'étiologies variées et nous les avons comparés à 20 sujets normotendus. Nous n'avons jamais observé de diminution de l'activité angiotensinase du plasma chez les sujets hypertendus. Les sujets hypertendus possèdent même une activité angiotensinase augmentée de façon statistiquement significative.

Inactivation de l'angiotensine par le foie (56)

Certaines expériences japonaises ayant montré qu'une hypertension artérielle de Goldblatt pouvait être guérie par la dérivation de sang veineux rénal ischémié dans la veine porte, nous avons cherché à préciser le mécanisme de ce résultat. Nous avons constaté que l'angiotensine est spécifiquement et remarquablement détruite pendant sa traversée hépatique ; cette action paraît liée à la richesse du foie en angiotensinases.

Hypertension artérielle d'origine rénale (1, 11, 14, 30, 50, 61, 66, 68, 69)

L'étude systématique de 408 dossiers de malades atteints d'hypertension artérielle hospitalisés dans le Service a permis de dégager quelques notions nouvelles sur l'étiologie de cette maladie :

1. *Pyélonéphrites chroniques.* La fréquence de cette affection a paru très grande puisqu'elle représente plus de 30 % des malades complètement explorés. Mais son diagnostic est difficile : les éléments cliniques, biologiques, radiologiques n'ont qu'une valeur d'orientation sauf si l'urogramme intra-veineux montre une atrophie rénale. Seul, l'examen anatomique des reins permet un diagnostic certain. Encore faut-il que le malade soit justiciable d'une néphrectomie, car la ponction-biopsie n'a pas de valeur absolue dans le cas présent.

Certaines causes favorisantes de pyélonéphrites chroniques méritent d'être mises en exergue : la présente étude a permis de confirmer les notions fournies par nos études antérieures sur la fréquence des malformations congénitales du tractus urinaire et des reflux vésiculo-urétéraux. Elle a surtout apporté une acquisition nouvelle : la fréquence significative de la lithiase urinaire chez nos malades hypertendus. Le pourcentage des lithiases certaines (coliques néphrétiques avec émission de calculs) ou lithiases visibles à l'urogramme, s'élève chez nos malades à 7,5 %, alors que la fréquence, dans une population générale, est de 1 à 1,5 %. Le mécanisme par lequel la lithiase peut déterminer une hypertension artérielle peut être discuté : cause favorisante de pyélonéphrite chronique ou action propre de la maladie lithiasique ? (44, 48, 67).

2. *Les lésions de l'artère rénale.* Nous n'insisterons pas sur les images de thrombose, sténose ; maladie fibro-musculaire de l'artère rénale, anévrisme, ptose rénale.

Les signes laissant supposer la présence d'une lésion de l'artère rénale au cours d'une hypertension artérielle et rendant nécessaire l'artériographie, restent mal précisés. Parmi les critères qui ont été proposés, l'âge auquel a été découvert l'hypertension artérielle, l'absence d'hérédité, la gravité de l'évolution paraissent de peu de valeur. La perception du souffle systolique à l'auscultation du flanc ou des fosses lombaires du malade a une signification beaucoup plus grande. Les aspects urographiques, mis à part le rein exclu que l'on peut noter dans les thromboses, sont extrêmement variables : défaut d'injection unilatérale, meilleure injection du côté sténosé que du côté non sténosé donnant une « trop belle image », urographie normale. Nous n'avons retrouvé que de façon très inconstante la différence de hauteur de un centimètre ou plus entre les deux reins signalée par de nombreux auteurs. Le test d'Howard, examen pénible, non dépourvu de dangers, techniquement difficile, n'est pas d'une fidélité absolue. Le néphrogramme isotopique ne comporte pas les inconvénients du test d'Howard, mais, comme celui-ci, il laisse échapper les lésions bilatérales.

En définitive, n'ayant pu attribuer à un critère ou à un groupe de critères une signification suffisante pour indiquer ou contre-indiquer une artériographie rénale, il nous semble qu'il faille poursuivre la pratique systématique de l'artériographie chez tous les hypertendus, réserve faite des contre-indications d'âge ou d'insuffisance rénale. Cette méthode nous montre que la fréquence générale des lésions de l'artère rénale est de 14 %. Nous avons déjà observé 100 cas de lésions de l'artère rénale au cours de l'hypertension artérielle.

3. *Problèmes thérapeutiques.* Les résultats de la chirurgie des lésions de l'artère rénale ne peuvent être évalués que sur un nombre encore restreint de sujets. Les néphrectomies, réservées aux thromboses, semblent donner des résultats plus satisfaisants que les interventions pratiquées pour atrophie rénale par pyélonéphrite chronique.

Les interventions conservatrices de revascularisation pour sténoses donnent entre nos mains des résultats inconstants : nous n'avons en moyenne que 20 % de succès avec retour de la tension artérielle à la normale. Le pourcentage modeste de nos succès, comparé aux statistiques beaucoup plus encourageantes des auteurs américains, tient à la plus grande rigueur de nos critères pour parler de guérison.

Les hypertensions d'origine endocrinienne (62, 71)

Le rapport sur les hypertensions artérielles d'origine endocrinienne dans le cadre du Congrès d'Endocrinologie de Beyrouth nous a conduits à reprendre l'étude des hypertensions d'origine thyroïdienne, gravidique,

cortico-surrénalienne et surtout l'hypertension artérielle par phéochromocytome, basée sur nos propres observations ; le diagnostic de phéochromocytome reste difficile. Il comporte deux temps :

1. Le diagnostic positif qui repose sur diverses données toutes infidèles.

(a) *Cliniquement*, les poussées hypertensives sont inconstantes, l'hypertension artérielle peut être stable et il existe même des phéochromocytomes révélés par des poussées hypotensives ou des troubles du rythme cardiaque.

(b) *Biologiquement*, le dosage des éliminations urinaires des catécholamines a été complété par celui des métabolites de ces produits (VMA en particulier) ; l'amélioration apportée par cette nouvelle technique est probable, mais encore discutée. Les tests dynamiques (à la Régitine en cas d'hypertension stable, à l'Histamine si les chiffres tensionnels de base sont normaux) ne sont pas fidèles.

(c) *Radiologiquement*, la mise en évidence de la tumeur (R.P.P., artériographie rénale, radio thoracique) n'est pas facile. C'est donc seulement sur un faisceau d'arguments qu'est posé le diagnostic.

2. La localisation de la tumeur est facile si celle-ci est surrénalienne et de taille suffisante (R.P.P.) ou, dans de très rares cas, vésicale (poussée tensionnelle permictionnelle, cystoscopie). Sinon, il faut pratiquer des dosages différentiels de l'adrénaline et de la noradrénaline urinaires, des prélèvements sanguins étagés par cathétérisme de la veine cave inférieure, suivis de dosages des catécholamines plasmatiques. Si la suspicion de phéochromocytome est assez forte, sans évidence de localisation, il faut proposer une exploration complète de la cavité abdominale (en particulier de la zone pré-aortique) par incision xipho-pubienne.

Affirmer la malignité ou la bénignité d'un phéochromocytome est difficile : l'histologie ne permet pas toujours de trancher. C'est le plus souvent la récurrence après ablation d'un phéochromocytome qui permet de poser le diagnostic encore que l'on ne soit jamais sûr que le phéochromocytome n'était pas d'emblée pluricentrique.

Rôle de la surrénale dans l'hypertension essentielle

De nombreux arguments laissent penser que la surrénale joue un rôle dans l'hypertension artérielle.

Arguments expérimentaux. Il est difficile de créer une hypertension expérimentale par sténose d'une artère rénale après surrénalectomie totale.

Arguments anatomiques. Des hyperplasies ou des adénomes cortico-surrénaux sont retrouvés avec une très grande fréquence dans les pièces de surrénalectomie pour hypertension essentielle.

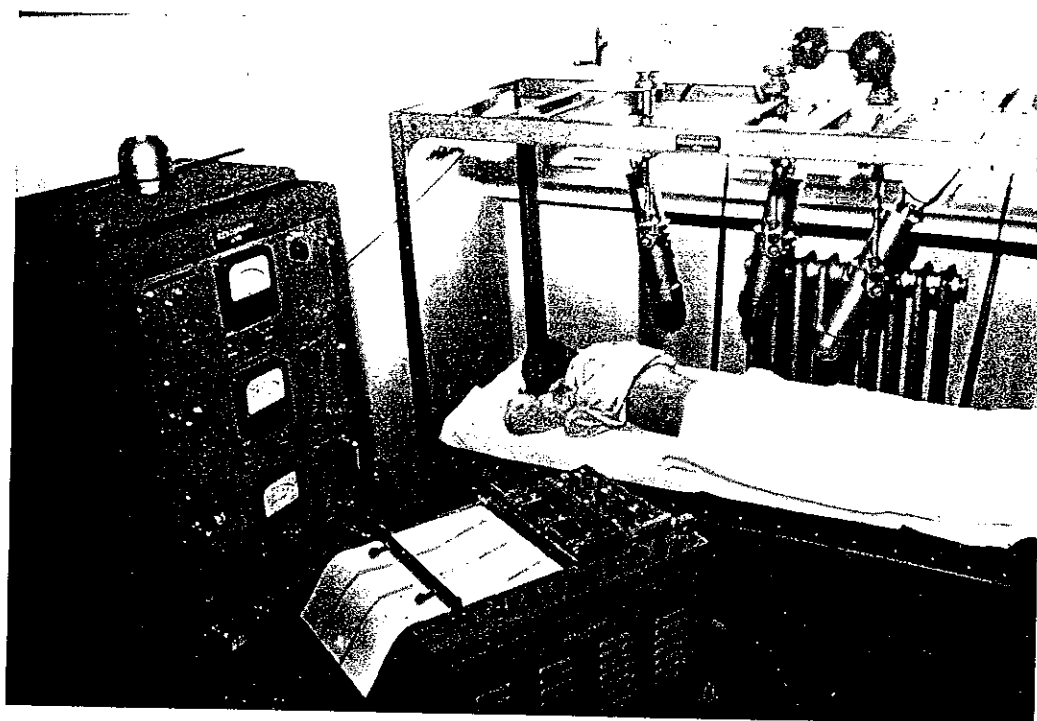
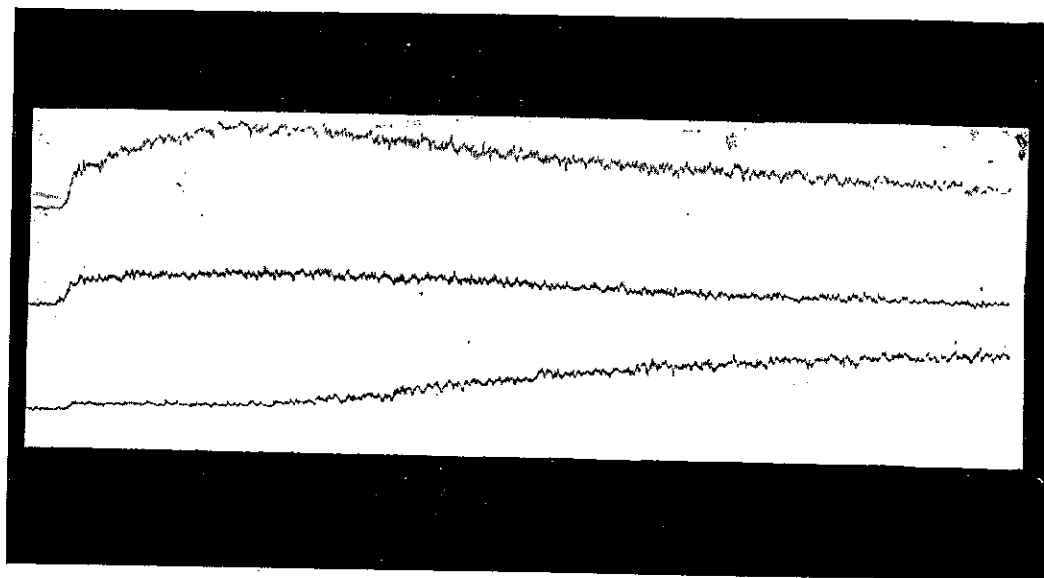


FIGURE 1. Néphrogramme anormal (déficit du rein droit).

Arguments cliniques. Les syndromes d'hyperaldostéronisme secondaire aux hypertensions artérielles de toute origine sont actuellement bien connus. Lorsqu'il existe une cause durable de l'hypertension artérielle, le traitement de cette cause fait disparaître l'hyperaldostéronisme sans que l'on entreprenne aucune action sur les surrénales. Les études expérimentales montrent de façon certaine que la sécrétion de l'aldostérone par la surrénale est contrôlée par la sécrétion de rénine par le rein. Ainsi, la rénine aurait une double action, action pressive directe par vaso-constriction périphérique et rétention sodée par l'intermédiaire de l'aldostérone.

Perfusions d'angiotensine et de noradrénaline chez les hypertendus

Les perfusions d'angiotensine effectuées chez des hypertendus montrent que ces malades sont tensionnellement plus sensibles aux effets de cette hormone que les normotendus. Une étude comparative de la dose nécessaire pour élever de 20 millimètres de mercure la tension diastolique a été entreprise chez les normotendus et des hypertendus avec la noradrénaline et avec l'angiotensine II.

La sensibilité de ces deux groupe de malades à la noradrénaline est équivalente. Par contre, la sensibilité des hypertendus à l'angiotensine II est beaucoup plus grande que celle des normotendus : la dose nécessaire pour obtenir l'élévation tensionnelle cherchée est bien moindre chez les hypertendus.

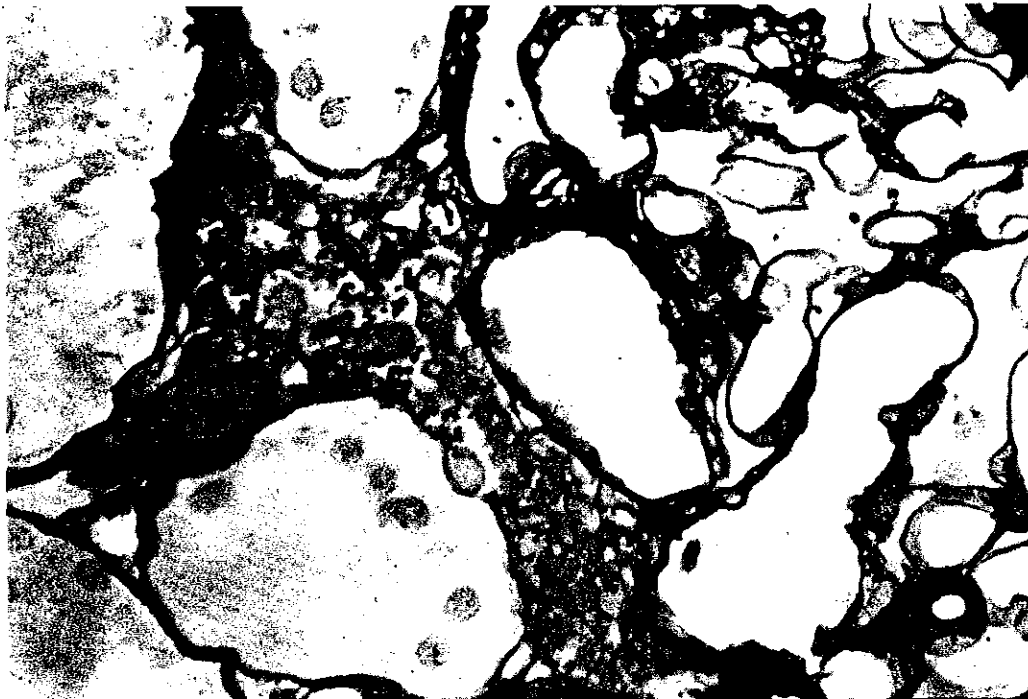


FIGURE 2. Appareil juxta-glomérulaire.

Les hypertensions par sténose de l'artère rénale seraient la conséquence d'une hypersécrétion de rénine-angiotensine par le sein sténosé : ces sujets auraient donc une angiotensinémie augmentée et devraient avoir une sensibilité aux perfusions d'angiotensine moindre que celle des hypertendus atteints d'hypertension artérielle essentielle. Pratiquées chez 10 sujets atteints de sténose d'artère rénale avec hypertension, les perfusions d'angiotensine ont montré dans 8 cas une sensibilité identique à celle des hypertendus sans cause décelable, dans 2 cas seulement une sensibilité comparable à celle des sujets normaux. L'hyperangiotensinémie n'est sans doute pas toujours en cause dans la genèse de l'hypertension par lésions de l'artère rénale.



FIGURE 3. Glomérule. Hyalinisation de l'espace intercapillaire chez un hypertendu.

LES NÉPHROPATHIES

SYNDROME NÉPHROTIQUES

Étude expérimentale (45-72)

Les moyens expérimentaux permettant de créer un syndrome néphrotique sont multiples, divers et non spécifiques. On peut réaliser des syndromes néphrotiques « mécaniques » par ligature des veines rénales ; des syndromes néphrotiques « toxiques » par plusieurs substances dont le mode d'action n'est pas univoque ; des syndromes néphrotiques « amyloïdes » et, enfin, des syndromes néphrotiques « immunologiques » en utilisant des sérums anti-rein, des protéines étrangères, du tissu rénal auto ou isologue.

L'expérimentation reproduit le mécanisme et les lésions de certains syndromes néphrotiques humains « secondaires ». Pour les syndromes primitifs, elle permet certaines hypothèses qui sont essentiellement immunologiques. Une protéine étrangère, quelle que soit sa nature, avec ou sans affinité pour le rein, peut entraîner une néphropathie et parfois un syndrome néphrotique. Le pouvoir de réponse immunitaire du sujet joue un rôle capital dans le déterminisme et le cours de la maladie. De tel mécanismes sont possibles, mais non démontrés chez l'homme.

La corticothérapie et la chimiothérapie peuvent prévenir les néphropathie expérimentales « immunologiques », vraisemblablement par inhibition de la formation des anticorps. Mais une action anti-inflammatoire directe et non spécifique sur le rein peut être aussi envisagée.

Étude clinique

La confrontation anatomo-clinique a été régulièrement poursuivie grâce à la pratique systématique des ponctions-biopsies rénales.

L'amylose rénale constitue encore actuellement une des étiologies importantes de syndromes néphrotiques : 30 observations ont pu être rassemblées en un délai de 3 ans. A propos de ces 30 observations, nous avons pu préciser les moyens actuels de diagnostic de cette affection (23).

L'épreuve au rouge congo reste un excellent moyen d'orientation, mais l'interprétation des résultats est souvent difficile, car il y a des erreurs en plus et en moins. Seule, une disparition de colorants supérieure à 90 % en une heure permet de poser avec une quasi certitude le diagnostic de cette affection. Sinon, le diagnostic doit reposer sur l'étude histologique qui est d'ailleurs indispensable. La biopsie rectale est facile à pratiquer, sans

danger, et elle apporte dans un pourcentage important de cas la preuve histologique de la maladie. La biopsie rénale confirme ce diagnostic et précise l'importance et l'étendue des lésions.

La thrombose des veines rénales est une cause particulièrement intéressante des syndromes néphrotiques. Son diagnostic est difficile ; il repose sur les circonstances cliniques, sur la cavographie, sur le radiocinéma et, éventuellement, sur la ponction-biopsie de rein (35). En fait, il est parfois impossible de dire si la thrombose veineuse a été la cause ou la conséquence de la néphropathie. L'apparition d'une protéinurie massive au cours d'une pyélonéphrite chronique est un signe en faveur d'une thrombose veineuse rénale.

Sur le plan pratique, cette étiologie est importante à connaître, car elle contre-indique la corticothérapie. Selon les cas, le traitement est chirurgical ou purement médical par les anticoagulants.

Chimiothérapie des syndromes néphrotiques (2, 4, 5, 34, 39, 54, 55, 64)

Nous traitons depuis trois années les syndromes néphrotiques par les moutardes azotées et les antimétabolites. Les indications de traitement peuvent actuellement être schématisées de la façon suivante :

1. Au cours des syndromes néphrotiques purs et primitifs, avec glomérules normaux ou lésions purement pariétales, la chimiothérapie est indiquée quand la corticothérapie est contre-indiquée du fait du terrain (ulcus, bacilliose, troubles psychiques) ou du fait d'accidents d'hypercorticisme (traitements prolongés). Dans ces formes, la chimiothérapie permet dans la quasi-totalité des cas d'obtenir une rémission complète.

Dans ce même groupe de syndrome néphrotique, lorsque la corticothérapie est inefficace, d'emblée ou secondairement, la chimiothérapie obtient un pourcentage appréciable de résultats favorables.

2. Au cours des syndromes néphrotiques des glomérulonéphrites et dans les glomérulonéphrites prolongées, des rémissions partielles et même complètes ont été observées chez des malades pour lesquels les données cliniques et histologiques conduisaient à conclure à un pronostic spontané des plus sombres.

Nous avons pu préciser la technique d'emploi de la chimiothérapie : deux points importants ont été mis en évidence ces derniers mois :

(a) Le traitement doit être prolongé et suivi d'une cure d'entretien de 4 à 6 mois et parfois plus, en recourant au Chlorambucil ou à la 6-Mercaptopurine ou, éventuellement, à l'association des deux.

(b) Les résultats semblent en effet meilleurs lorsqu'on associe une moutarde azotée et un antimétabolite.

Les glomérulonéphrites chroniques sont une des causes principales des syndromes néphrotiques. Nous avons pu rassembler 50 observations de syndrome néphrotique par glomérulonéphrite en moins de 2 ans (40).

Le diagnostic repose essentiellement sur la ponction biopsie rénale qui révèle des proliférations endothéliales plus ou moins importantes associées ou non à des lésions des parois capillaires et des proliférations épithéliales. On ne retrouve pratiquement jamais à l'interrogatoire de ces sujets la notion d'une glomérulonéphrite antérieure. Par contre, les infections focales récidivantes nous ont paru jouer un rôle essentiel.

Contrairement à l'opinion jusqu'alors admise, nous ne sommes pas totalement désarmés au point de vue thérapeutique devant ce type de syndrome néphrotique. Trois ordres de traitements nous ont paru doués d'une action indiscutable et nous ont permis d'obtenir des rémissions partielles ou complètes :

(a) La cure de tous les foyers infectieux dentaires et amygdaliens doit être systématique. Ces foyers sont souvent latents et méconnus et demandent à être recherchés systématiquement.

(b) La corticothérapie peut encore être employée lorsque la prolifération est minime, à condition que cette thérapeutique n'entraîne ni poussée hypertensive, ni poussée azotémique. De fortes doses de delta-cortisone (identiques à celles préconisées dans les syndromes néphrotiques purs) nous ont permis d'obtenir des rémissions complètes dans un certain nombre de cas.

(c) Enfin, la chimiothérapie (moutardes azotées et antimétaboliques) peut être essayée lorsque la corticothérapie est contre-indiquée.

L'étude clinique des glomérulonéphrites aiguës et subaiguës a abouti à un démembrement du syndrome « glomérulonéphrite ». Le rôle du streptocoque hémolytique est loin d'être toujours évident et d'autres étiologies doivent être systématiquement envisagées. Sur le plan évolutif, il convient d'opposer formellement :

(a) Les glomérulonéphrites aiguës, dont la symptomatologie est patente et, dans la majorité des cas, guérissent sans laisser de traces.

(b) Les glomérulonéphrites subaiguës d'emblée pour lesquelles nous ne retrouvons presque jamais, dans les antécédents, d'épisodes francs de glomérulonéphrite aiguë et que, le plus souvent, évoluent inexorablement vers l'insuffisance rénale et l'hypertension artérielle.

Dans ce dernier groupe de malades, nous observons, de façon quasi constante, la présence de foyers infectieux chroniques amygdaliens et dentaires qui jouent peut-être un rôle important dans le déclenchement de la maladie. Nous faisons procéder actuellement, de façon systématique,

à l'éradication de ces foyers infectieux et, parallèlement, nous avons entrepris une enquête allergologique dans le but de déceler éventuellement une allergie bactérienne chez ces sujets (6, 7).

LES PROTÉINURIES ISOLÉES (41)

Les protéinuries isolées, avec ou sans microhématurie associée, constituent un très important problème en néphrologie en raison de leur fréquence et de la gravité de leur pronostic. Nous avons entrepris un travail d'ensemble sur ce sujet en effectuant :

- (a) La recherche systématique des foyers infectieux et leur cure chirurgicale.
- (b) Eventuellement, une enquête allergologique dans l'éventualité d'une allergie bactérienne.
- (c) Une biopsie rénale qui seule permet d'apprécier l'importance et la nature des lésions glomérulaires et qui parfois conduit à envisager un traitement soit par la delta-cortisone, soit par les moutardes azotées.

LES NÉPHRITES ASCENDANTES (36, 44, 67)

Depuis cinq ans, nous insistons sur l'importance du reflux vésico-urétéral dans le développement des néphrites interstitielles dites ascendantes. Nous avons montré que cette forme d'affection représentait un tiers des néphropathies chroniques. Nous en avons décrit le tableau clinique et la pathogénie.

Cliniquement, les néphropathies chroniques par reflux peuvent se traduire par un syndrome néphrotique, mais beaucoup plus souvent par une protéinurie isolée, une hypertension artérielle isolée, une azotémie ou un tableau de mal de Bright typique.

On peut dès la clinique, par l'interrogatoire, reconnaître l'existence d'une néphrite ascendante : on retrouve, en effet, dans le passé du malade, soit des antécédents d'infection urinaire ou d'accès fébriles récidivants de nature inconnue, soit bien plus souvent des troubles mictionnels anciens (douleur de reflux, mictions en deux temps, absence de besoin d'uriner), soit, enfin, une soif remontant à l'enfance, une énurésie tardive.

Le diagnostic de néphrite ascendante est très facile. Il est basé sur la cystographie rétrograde qui montre le reflux du liquide de la vessie vers le rein. Dans les cas litigieux, il faut pratiquer un radio-cinéma ou une cystoscopie et prendre la pression intra-vésicale.

Les néphropathies gravidiques (33, 63).

LES NÉPHROPATHIES GRAVIDIQUES (33, 63)

L'étude basée sur 600 dossiers des aspects cliniques d'une néphropathie gravidique permet de distinguer trois formes cliniques différentes :

- (a) La toxémie gravidique pure qui apparaît au milieu d'un contexte bien particulier et ne se renouvelle pas aux grossesses suivantes.
- (b) Une toxémie surajoutée qui survient en fait chez la femme porteuse d'une hypertension artérielle permanente aggravée ou révélée par la gestation.
- (c) Une toxémie récidivante qui se présente avec toutes les apparences d'une toxémie surajoutée.

Sur le plan physiopathologique, la rétention hydrosodée joue un rôle essentiel. L'hypertension artérielle paraît liée à l'ischémie placentaire, comme le montre toute une série d'arguments cliniques et expérimentaux.

Sur le plan thérapeutique, il est possible d'agir préventivement en luttant contre la rétention hydrosodée par le repos et le régime ou par l'emploi de différents diurétiques.

SUJETS NÉPHROLOGIQUES DIVERS

Le néphrogramme isotopique

Nous avons mis au point le premier appareil en Europe de néphrographie isotopique. Des centaines d'examens ont été effectués. Cette méthode nous permet de confirmer les résultats de l'artériographie ou d'en poser l'indication.

Malformations congénitales du tractus urinaire chez l'adulte (48)

Une étude d'ensemble des malformations découvertes chez l'adulte montre que celles-ci sont fréquentes puisqu'elles atteignent 10 à 12 % des sujets. Elles peuvent être minimes ou importantes. Les plus fréquentes de ces malformations ont été étudiées en détail.

Ces malformations congénitales comportent des complications communes dont les plus fréquentes sont l'infection urinaire et l'hypertension artérielle. 40 % des néphropathies seraient la conséquence de malformations congénitales.

Efficacité de la nitrofurantoïne sur l'infection urinaire

L'effet de la Nitrofurantoïne a été étudié sur 186 malades. Cette thérapeutique est efficace dans trois-quart des cas et ceci d'autant plus qu'il s'agit d'une première poussée d'infection urinaire et qu'il n'existe pas de causes favorisantes.

La nitrofurantoïne agit sur les différents germes habituellement rencontrés dans l'infection urinaire ; l'antibiogramme reflète assez bien la sensibilité du germe. La tolérance est généralement excellente, il faut cependant éviter les traitements prolongés chez les sujets ayant une insuffisance rénale du fait du risque de polynévrite (42-29).

Lithiase rénale (10, 38, 47)

Une étude de cent cas de lithiases rénales calciques et de coliques néphrétiques nous a permis de démontrer l'existence d'un lien entre ulcère gastroduodénal et lithiase rénale. Alors que la fréquence globale de la maladie ulcéreuse se situe aux environs de 2 % dans les populations témoins, nous trouvons plus de 15 % de maladie ulcéreuse chez les lithiaques urinaires. La signification de cette association a été discutée, deux hypothèses sont possibles :

(a) La lithiase calcique et la maladie ulcéreuse peuvent toutes deux dépendre d'une cause commune : l'hyperparathyroïdie.

(b) Plus vraisemblablement, l'ulcère gastroduodénal favorise la lithiase rénale par un double mécanisme : alcalose urinaire secondaire à l'hyperacidité gastrique et très souvent absorption chronique de poudre alcalines et calciques.

Reins et œdèmes (8)

L'œdème constitue la manifestation clinique la plus frappante de la néphropathie et, sur le plan pathogénique, le rein est un élément essentiel dans la genèse des œdèmes de toute origine puisque, chaînon terminal obligatoire, il conditionne nécessairement la rétention hydro-sodée de l'organisme.

Sur le plan pathogénique, il faut distinguer les œdèmes avec augmentation du volume plasmatique, toujours liés à un mécanisme rénal direct et les œdèmes avec diminution du volume plasmatique pour lesquels les facteurs en cause peuvent être très divers : hypoalbumémie, hyperaldostéronisme secondaire, troubles de la perméabilité capillaire. Une analyse précise de chacun de ces facteurs est indispensable pour préciser les indications thérapeutiques.

CONCLUSIONS

Le Centre de Recherches sur l'Hypertension Artérielle, créé à l'Association Claude Bernard, a pu pendant ses deux années de fonctionnement :

- 1 Montrer l'existence d'un facteur hypotenseur d'origine rénale dont l'importance est sûrement grande en clinique humaine.
- 2 Faire progresser la thérapeutique de l'hypertension artérielle humaine, en particulier, par la pratique régulière des artériographies rénales et la cure des anomalies artérielles ainsi dépistées.
- 3 Montrer la pathogénie d'un certain nombre de syndromes néphrotiques en réalisant des syndromes néphrotiques par thrombose de la veine rénale.
- 4 Fournir une nouvelle thérapeutique des syndromes néphrotiques et des glomérulonéphritiques subaiguës par les moutardes azotées et les anti-métabolites.
- 5 Démontrer l'existence des néphrites ascendantes par reflux.
- 6 Etudier, sur le plan clinique, les néphropathies gravidiques et établir leur classification.
- 7 Montrer le rapport qui existe entre ulcères gastroduodénaux et lithiases calciques.
- 8 Créer le premier appareil européen permettant la néphrographie isotopique.

- 19 HALPERN B.-N., LAGRUE G. et LAGRUE R. (Mme) L'absorption digestive des protéines alimentaires et son rôle en allergie. Rapport au 1^{er} Congrès International d'Allergie Alimentaire et Digestive. Vichy, Juin 1963.
- 20 HALPERN B.-N., LAGRUE G. et LAGRUE R. (Mme). Le rôle des facteurs enzymatiques digestifs dans le déterminisme des allergies alimentaires. *Médecine et Hygiène*, 21, 1963, 776.
- 21 HALPERN B.-N., MEYER PH., LAGRUE G. et MILLIEZ P. Augmentation du sodium artériel et artériolaire en fonction de la durée de l'hypertension expérimentale chez le lapin. *Comm. Soc. Néphrol.*, séance du 16-11-63.
- 22 Thèse inspirée à Mlle Marie-Françoise HUMEAU. Contribution à l'étude des syndromes néphrotiques récidivants. Paris 1963, 49 pp. dactyl.
- 23 LAGRUE G. Les moyens actuels de diagnostic et de traitement de l'amylose rénale. *Presse méd.*, 71, 1963, 1559.
- 24 LAGRUE G., LAUDAT PH. et MILLIEZ P. Action hypotensive des extraits de certaines urines humaines. *Excerpta Med.*, 67, abstr n° 221, p. 98, II^e Congrès Int. Néphrol., Prague, 1963.
- 25 LAGRUE G. et MEYER PH. Dosage biologique de l'angiotensinase plasmatique. Technique et premiers résultats. *Excerpta méd.*, 67, abstr n° 222, p. 98, II^e Congrès int. Néphrol., Prague, 1963.
- 26 LAGRUE G. et MEYER PH. Dosage biologique de l'angiotensinase plasmatique. Technique et premiers résultats. *Path. Biol.*, 11, 1963, 985.
- 27 LAGRUE G., SAMARCO P., MORARD J.-C. et BARIETY J. Essais de prévention des syndromes néphrotiques expérimentaux par les moutardes azotées et les antimétabolites. *Excerpta med.*, 67, abstr n° 220, p. 98, II^e Congrès int. Néphrol., Prague, 1963.
- 28 Thèse inspirée à Mlle Marie-Claire LAIGRE. Contribution à l'étude des hypertensions artérielles apparemment primitives, secondaires à une glomérulonéphrite. Paris 1963, 46 pp. polycop.
- 29 LHERMITTE F., FRITEL D., CAMBIER J., MARTEAU R., GAUTIER J.-C. et NOCTON F. Polyneurites au cours des traitements par la Nitrofurantoïne. *Presse méd.*, 71, 1963, 767.
- 30 Thèse inspirée à M. Philippe MEYER. Hypertension artérielle d'origine rénale. I. Hypertension expérimentale par ligature des artères rénales contribution à l'étude de la fonction hypotensive du rein. II. Hypertensions artérielles humaines d'origine rénale chirurgicalement curables. Paris, 1963, dactyl., 262.
- 31 MEYER P., BENHAMOU J.-P. et FAUVERT R. Tentative de classification des lésions kystiques du rein en fonction des lésions hépatiques associées. *J. Urol. Néphrol.* 10-11, 1963, 617.
- 32 MEYER P., LAGRUE G., HALPERN B.-N. et MILLIEZ P. Etude comparative de l'hypertension artérielle provoquée chez le lapin par différents procédés d'ischémie rénale. *C.r. Séanc. Soc. Biol.*, 157, 1963, 494.
- 33 MILLIEZ P. Aspects cliniques des néphropathies gravidiques. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 114, 1963, 919.
- 34 MILLIEZ P., FRITEL D., SAMARCO P., LAGRUE G., TCHERDAKOFF PH. et BARIETY. Traitement des syndromes néphrotiques et de certaines glomérulonéphrites par les moutardes azotées. *Excerpta méd.*, 67, abstr n° 263, p. 116, II^e Congrès int. Néphrol., Prague, 1963.
- 35 MILLIEZ P. et LAGRUE G. Syndromes néphrotiques et thromboses des veines rénales. Rapp. présenté au XXXIV^e Congrès fr. de Méd. Lyon, 1963. In: *Les Syndromes Néphrotiques*, 1 vol., Paris, Masson, p. 203.
- 36 MILLIEZ P., LAGRUE G. et FREJER M. La signification de l'énurésie en pathologie rénale. *Entretiens de Bichat (Médecine)*, Paris, Expansion Sc. Fr., 1963, p. 171.
- 37 MILLIEZ P., LAGRUE G. et MEYER PH. Action hypotensive de certains extraits rénaux. *Excerpta méd.*, 67, abstr n° 264, p. 117, II^e Congrès int. Néphrol., Prague, 1963.
- 38 MILLIEZ P., LAGRUE G. et NAUCIEL CH. Lithiase rénale et ulcus duodénaux. *Entretien de Bichat (Médecine)*, 1963, Paris, Expansion Sc. Fr., p. 265.

- 39 MILLIEZ P., SAMARCO P., FRITEL D., BARIETY J. et LAGRUE G. Résultats de la chimiothérapie prolongée au cours des glomérulonéphrites avec syndrome néphrotique. *J. Urol. Néphro.* 70, 1964, 156.
- 40 MILLIEZ P., SAMARCO P., LAGRUE G., TCHERDAKOFF PH., FRITEL D., BARIETY J. et SAFAR M. Les syndromes néphrotiques des glomérulonéphrites et leur traitement par les corticoïdes et les moutardes azotées. Rapp. présenté au XXXIV^e Congrès fr. de Méd. Lyon 1963. In : *Les Syndromes Néphrotiques*, 1 vol., Paris, Masson, 1963, p. 327.
- 41 MILLIEZ P., SAMARCO P., LAGRUE G., TCHERDAKOFF PH. et SAFAR M. Les protéinuries permanentes isolées. Confrontations anatomo-cliniques et essais thérapeutiques. *Acquisitions Méd. Récentes*, Paris, Expansion Sc. Fr., 1963.
- 42 MILLIEZ P. et TCHERDAKOFF PH. Traitement de l'infection urinaire par la Nitrofurantoïne. Etude de 186 malades. *Presse méd.*, n° 28, 8 juin 1963, 1421.
- 43 MILLIEZ P., TCHERDAKOFF PH. et BARIETY J. L'hérédité dans l'hypertension artérielle. *Excerpta méd.*, 67, abstr n° 265, p. 117, II^e Congrès int. Néphrol., Prague, 1963.
- 44 MILLIEZ P., TCHERDAKOFF PH., LAGRUE G. et DELTHIL M. (Mlle). Les néphrites ascendantes par reflux péso-urétéral chez les hypertendus. *Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker*, Paris, Flammarion, 1963.
- 45 MORARD J.-C., BARIETY J. et LAGRUE G. Pyélonéphrite lente provoquée chez le rat, par injections successives de sérum-antirein et de colibacilles. *Excerpta méd.*, 67, abstr n° 271, p. 120, II^e Congrès int. Néphrol., Prague, 1963.
- 46 MORARD J.-C., LAGRUE G., MEYER P. et BARIETY J. Etude morphologique des mucopolysaccharides acides de néphron. *Path. Biol.*, 11, 1963, 55.
- 47 Thèse inspirée à M. Charles NAUCIEL. La recherche de l'hyperparathyroïdisme primitif au cours des lithiases rénales. Paris 1963, 122 pp. polycop.
- 48 TCHERDAKOFF PH. et MILLIEZ P. Malformations congénitales du tractus urinaire chez l'adulte. *Rev. Prat.*, 13, 21 octobre 1963, p. 3273.

1964

- 49 BIRON P. et MEYER PH. Etude biochimique et physiologique de l'hypertension d'origine rénale. *Rev. Prat.*, 14, 1964, 2335.
- 50 FRITEL D., MEYER PH. et HODÁRA M. L'indication de l'artériographie rénale chez un hypertendu repose-t-elle sur des signes cliniques et urographiques. *Acquisitions méd. récentes*, Paris, Expansion Sci. fr., 1964, p. 281.
- 51 FRITEL D., MEYER PH. et REY L.-PH. Les troubles gastriques de l'insuffisance rénale. *Entretiens de Bichat* (sous presse).
- 52 HALPERN B.-N., MEYER PH., LAGRUE G. et MILLIEZ P. Augmentation du sodium des parois artérielles et artériolaires en fonction de la durée de l'hypertension artérielle. *J. Urol. Néphrol.*, 70, 1964, 143.
- 53 HALPERN B.-N., MILLIEZ P., MEYER PH. et LAGRUE G. Increase in sodium content in the arterial walls during experimental hypertension. *C.r. Séanc. Soc. Biol.*, 157, 1963, 909. *Nature, Lond.*, 301, 1964, 505.
- 54 LAGRUE G., BARIETY J., DE KERAUTEM Y., SAMARCO P., FRITEL D., DE BOISDEFRE B. et MILLIEZ P. Résultats de la chimiothérapie prolongée au cours des syndromes néphrotiques. *J. Urol. Néphrol.*, 70, 1964, 156.
- 55 LAGRUE G., BARIETY J. et MILLIEZ P. Moutardes azotées et antimétabolites dans le traitement des syndromes néphrotiques et de certaines néphropathies glomérulaires. *Actualités néphrol. Hôp. Necker.*, 1 vol., Paris, Flammarion, p. 219.
- 56 METHOT A.-L., MEYER PH., BIRON P., LAGRUE G. et MILLIEZ P. Inactivation de l'angiotensive II par le foie. *Rev. fr. Etud. clin. biol.*, 9, 1964, 529.
- 57 MEYER PH., LAGRUE G., ALEXADRE J.-M., DEVAUX C. (Mme) et MILLIEZ P. Nouveaux résultats sur l'activité hypotensive d'extraits de reins de porc. *Rev. fr. Etud. clin. biol.*, 9, 1964, 753.

- 58 MEYER PH., LAGRUE G., DEVAUX C. (Mme) ALEXANDRE J.-M. et MILLIEZ P. Recherches sur le facteur hypotenseur d'origine rénale. In : *Acquisitions méd. récentes*, Paris, Expansion Sci. fr., 1964, 173.
- 59 MEYER PH., LORAIN M.-F., MILIN J.-Y., METHOT A.-L., LAGRUE G. et MILLIEZ P. Absence de parallélisme entre rénine rénale et hypertension artérielle. *Rev. fr. Etu. clin. biol.*, 1964 (sous presse).
- 60 MEYER PH., MILIN J.-Y., DEVAUX C. (Mme), METHOT A.-L. et ALEXANDRE J.-M. Activité pressive plasmatique et dosage spécifique de l'angiotensine dans l'hypertension artérielle : résultats préliminaires. *J. Urol. Néphrol.*, 70, 1964, 712.
- 61 MILLIEZ P. L'interrogatoire d'un hypertendu. In : *Acquisitions Méd. récentes*, Paris, Expansion Sc. Fr., 1964, 273.
- 62 MILLIEZ P. et FRITEL D. Les phéochromocytomes atypiques. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 114, 1963, 1005.
- 63 MILLIEZ P., FRITEL D. et MEYER PH. Les pyélonéphrites gravidiques. *Actualités néphrol. Hôp. Necker*, 1 vol., Paris, Flammarion, 1964, 37.
- 64 MILLIEZ P., LAGRUE G., BARIETY J. et JACQUILLAT C. Chimiothérapie prolongée des syndromes néphrotiques. Entretiens de Bichat (sous presse).
- 65 MILLIEZ P., LAGRUE G. et MEYER PH. A propos d'une substance hypotensive d'origine rénale. *Bull. Acad. Méd.*, 147, 1963, 627.
- 66 MILLIEZ P., LAGRUE G., TCHERDAKOFF PH., MEYER PH. et SAMARCO P. Conclusions d'ensemble sur les hypertensions par lésions vasculaires rénales. *Soc. Cardiol.* (sous presse).
- 67 MILLIEZ P. et TCHERDAKOFF PH. Les néphrites ascendantes par reflux vésico-urétéral. *Acta Clinica Belgica* (à paraître).
- 68 MILLIEZ P. et TCHERDAKOFF PH. Résultats des interventions pour lésions de l'artère rénale au cours de l'hypertension artérielle. Analyse des facteurs de succès et des causes d'échec. In : *Acquisitions Méd. récentes*, Paris, Expansion Sc. Fr., 1964, 347.
- 69 MILLIEZ P., TCHERDAKOFF PH. et MEYER PH. L'hypertension artérielle par lésion des artères rénales (Rapport annuel), *J. Urol. Néphrol.*, 70, 1964, 699.
- 70 MILLIEZ P., TCHERDAKOFF PH. et MEYER PH. Problèmes de la recherche sur l'hypertension artérielle. Le progrès scientifique (à paraître).
- 71 PASQUALINI J.-R., MEYER PH., SAMARCO P., FRITEL D., JAYLE M.-F. et MILLIEZ P. Etude de divers corticostéroïdes dans un cas de syndrome de Conn. *Rev. fr. Etud. clin. biol.* (sous presse).
- 72 LAGRUE G., BARIETY J., MORARD J.-C., HALPERN B.-N. et MILLIEZ P. Les syndromes néphrotiques expérimentaux. Aperçus pathogéniques. *Path. Biol.* 12, 1964, 735.