

HYPERTENSION EXPERIMENTALE PAR LA DESOXYCORTICOSTERONE

THESE

soumise à la Faculté de Médecine

pour l'obtention du diplôme de

Doctorat (Ph.D.) en Médecine et Chirurgie Expérimentales

par

ROGER GUILLEMIN

UNIVERSITE DE MONTREAL

20 novembre, 1952

W

4

1158

1952

U.001

A

LUCIENNE ET CHANTAL

**AU PROFESSEUR HANS SELYE**

a qui je dois ma formation en médecine expérimentale,  
je présente ce travail qui eût été impossible sans son affectueuse  
confiance et la proximité de son étonnant génie scientifique

Les expériences rapportées dans cette thèse de Doctorat  
ont été effectuées grâce à une Bourse d' Etudes des  
RELATIONS CULTURELLES DU GOUVERNEMENT FRANÇAIS,  
Ministère des Affaires Etrangères, en 1950-1951,  
et à un octroi personnel de la  
JOHN AND MARY R. MARKLE FOUNDATION,  
New York, en 1952.

## REMERCIEMENTS

Malgré la modestie de la contribution qu'apporte une simple Thèse de Doctorat comme celle-ci, nous aurions été fort incapable d'en venir à bout sans l'aide constante et multiple, scientifique ou affective, que nos maîtres, nos amis ou nos collègues de l'Institut de Médecine et de Chirurgie expérimentales nous ont si largement dispensée.

Notre gratitude va d'abord au Professeur Hans Selye; il est à la base de notre carrière de laboratoire et nous sommes véritablement son " élève " .

Le Docteur J. Prévost, Chef du Service de Médecine à la Faculté, trouvera ici l'expression de notre reconnaissance à un titre non moins important s'il est peut-être plus personnel encore.

Nos remerciements vont au Docteur O. Helmer, Lilly Laboratories, Indianapolis pour nous avoir préparé l'angiotonine utilisée dans certaines de nos expériences, au Docteur E. Henderson, Schering Corporation, pour la désoxycorticostérone et le méthyl-androstenediol qu'il nous a si largement fournis, au Docteur A.D. Odell, C. Frosst and Co., Montréal pour la testostérone, et au Docteur Laurie, Merck and Co. Inc., Montréal pour la cortisone employée dans quelques unes de nos expériences.

Nous tenons enfin à remercier Melle. J. Hilton qui a assuré

le pénible travail de la dactylographie de ce texte, M. Kai Nielsen pour les microphotographies et Melle. L. Farley pour son excellente aide technique.

## RESUME

Après avoir présenté une revue générale et critique de la littérature sur l'hypertension et les lésions anatomo-pathologiques produites par la désoxycorticostérone, nous rapportons les résultats des expériences qui forment notre contribution personnelle à l'ensemble des travaux cités dans cette thèse. Ces résultats et notre interprétation du mode de l'action hypertensive de la désoxycorticostérone peuvent se résumer ainsi: l'hypertension à la désoxycorticostérone s'établit en trois phases successives d'étiologie et de traduction différentes:

Une première phase en rapport avec la dynamique des liquides circulants, qui ne s'accompagne d'aucune lésion du système réno-cardio-vasculaire et que nous avons appelée phase mécanique.

Une seconde phase où l'on ne peut plus incriminer ce facteur et où la pression étant déjà élevée, on ne trouve cependant aucune lésion vasculaire, pas plus au niveau du glomérule rénal qu'ailleurs. Pendant cette seconde période, le parenchyme rénal d'apparence morphologiquement normale est incapable d'inactiver par rapport aux conditions normales les substances hypertensives du type de l'angiotonine. C'est la période que nous avons appelée enzymatique.

Une troisième phase où les lésions d'angio-néphrosclérose classique accompagnent l'hypertension artérielle, la périartérite noueuse, la myocardite, les hémorragies cérébrales et que nous avons appelée période histologique.



Nous expliquons d'autre part pourquoi, à notre point de vue, l'hypertension, la néphrosclérose et l'hyalinose ne sont pas des effets toxiques de la désoxycorticostérone, mais des effets toxiques dûs à l'ion sodium, la désoxycorticostérone ne jouant qu'un rôle favorisant dans l'apparition de ces lésions et qui n'est que l'exagération de ses effets physiologiques sur le métabolisme tissulaire des électrolytes. Nous avons renforcé cette hypothèse en montrant qu'en présence de doses considérables de désoxycorticostérone et de sodium, l'administration d'une substance empêchant l'action du minéralo-corticoïde sur le sodium au niveau de la cellule inhibe les modifications pathologiques normalement ainsi produites.

Nous discutons finalement l'intérêt possible de ces résultats dans l'étiologie de l'hypertension essentielle et du traitement des hypertendus.

## TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS .....	i
RESUME .....	iii
CHAPITRE I	
Modifications histo-pathologiques et hypertension produites par l'acétate de désoxycorticostérone .....	1
CHAPITRE II	
Le sodium dans l'hypertension expérimentale et les lésions histo-pathologiques d'un traitement à la désoxycorticostérone..	29
CHAPITRE III	
Action de la désoxycorticostérone sur les liquides fixes et circulants de l'organisme .....	45
CHAPITRE IV	
Action vasculaire directe et périphérique de la désoxycortico- stérone .....	58
CHAPITRE V	
Hypertension méta-corticosurrénalienne et inhibition des effets hypertenseurs de la désoxycorticostérone.....	73
CHAPITRE VI	
Contribution personnelle Expérimentation .....	81
1. Etude de la tension artérielle, du volume sanguin et de l'histo-pathologie rénale au cours d'un traitement chronique à la désoxycorticostérone.....	81
2. Etude de la variation des réponses vaso-pressives à l'angiotonine en présence de désoxycorticosté- rone.....	90
3. Inhibition par une substance diminuant la permé- abilité des membranes, du syndrome d'hypertensi- on et d'hyalinose produit par le surdosage en acé- tate de désoxycorticostérone .....	104

4. Inhibition par le Phénergan des modifications du métabolisme des électrolytes dues au surdosage en désoxycorticostérone .....	117
5. Action d'une substance diminuant la perméabilité des membranes sur la polyurie due à l'absorption massive de sodium .....	123
6. Effets de l'administration du composé " L " de Reichstein sur le syndrome d'hypertension produit par le surdosage en désoxycorticostérone.....	127
7. Effets a posteriori d'un court traitement à la désoxycorticostérone et au sodium .....	131
8. Influence de la cortisone sur l'hypertension et les lésions rénales dues à un traitement à la désoxycorticostérone .....	136
9. Hypertension et hyalinose produites par traitement avec le méthyl-androstenediol .....	140
 CHAPITRE VIII DISCUSSION .....	 146
BIBLIOGRAPHIE .....	152

CHAPITRE 1.

MODIFICATIONS HISTO-PATHOLOGIQUES ET  
HYPERTENSION PAR L'ACÉTATE DE DESOXYCORTICOSTERONE

## MODIFICATIONS HISTO-PATHOLOGIQUES ET HYPERTENSION PAR L'ACETATE DE DESOXYCORTICOSTERONE

Selye a été le premier à établir et démontrer expérimentalement les rapports entre l'effet rénotrophique d'une hormone cortico-surrénalienne et l'apparition de néphrosclérose et d'hypertension artérielle (1) en administrant chez le rat puis chez le jeune poulet de hautes doses d'acétate de désoxycorticostérone.

Son premier travail fut rapidement confirmé par d'autres auteurs (2) et tous s'accordaient à reconnaître que l'acétate de désoxycorticostérone produisait chez le rat une augmentation du poids rénal due principalement à l'hypertrophie des cellules épithéliales des tubes distal et proximal, une hypertrophie du myocarde accompagnée de lésions du système vasculaire artériel et une augmentation de la pression sanguine jusqu'à des niveaux hypertensifs. Mais, dans cette première publication, un fait restait troublant: ces modifications du parenchyme rénal n'atteignaient jamais les capillaires du glomérule ni de la lame interne de la capsule de Bowman, mais restaient confinées aux tubes contournés (3). La souris était le seul animal qui ait montré une hypertrophie un peu plus marquée des couches de la capsule de Bowman (4) et les lésions artérielles étaient inconstantes.

C'est en expérimentant sur le jeune poulet que Selye montra (5)

- 
- |                            |                          |
|----------------------------|--------------------------|
| 1- Selye 163/40            | Guillemin 2005/49        |
| Selye 182/41               | Prado 2057/50            |
| Selye 203/42               | Friedman et coll. 926/48 |
| 2- Rodbard et coll. 672/42 | Green et coll. 720/48    |
| Summers 2012/48            | 3- Selye 182/41          |
| Hall 2013/46               | 4- Selye 203/42          |
| Friedman et coll. 2000/48  | 5- Selye 203/42          |

que l'injection sous-cutanée d'un mg d'acétate de désoxycorticostérone pendant une vingtaine de jours produisait des lésions glomérulaires typiques, absolument semblables à celles de la néphrosclérose humaine (6) et s'accompagnant régulièrement de lésions cardio-vasculaires.

Ces deux expériences aiguës furent confirmées par l'étude morphologique des modifications histologiques rénales et cardio-vasculaires obtenues (toujours chez le poulet) par un traitement chronique avec différents stéroïdes (7). Avec les petits mammifères de laboratoire et en particulier le rat, quelques expérimentateurs avaient auparavant, ou ont par la suite, suggéré qu'il était possible d'obtenir par un traitement chronique avec l'acétate de désoxycorticostérone une certaine hypertrophie rénale et cardiaque et même l'augmentation de la pression artérielle (8). Mais les mammifères sont particulièrement résistants aux effets du surdosage en désoxycorticostérone à moins qu'ils aient été soumis à une préparation, à un conditionnement particulier sur lequel nous aurons l'occasion de nous étendre longuement plus loin.

Rappelons une publication particulièrement discutée mais qu'une bibliographie complète se doit de mentionner ici et qui, d'autre part, est l'un des premiers travaux publiés sur les modifications cardio-vasculaires et hypertensives produites chez le rat par différents stéroïdes (9). Les auteurs y rapportent en effet que l'administration au rat intact pesant de 180 à 250 g d'hormones folliculoïdes, testoides, lutéoides et minéralo-corticoides produit une augmentation presque immédiate de la tension artérielle (augmentation d'environ

---

6- Selye et coll. 368/43

7- Selye 211/43

8- Friedman et coll. 2000/48

Green et coll. 720/48

Grollman et coll. 908/40

9- Grollman 908/40

20 mm. de mercure pendant les premières 24 heures) et que ces effets sont obtenus plus facilement avec de petites doses (0,5 mg. par jour) qu'avec de hautes doses (1 mg. par jour) de désoxycorticostérone par exemple. A notre connaissance, personne n'a jamais expliqué ni confirmé ces résultats surprenants et dans la suite de ce travail nous verrons au contraire combien est grande l'importance des facteurs conditionnants qui, à la périphérie, permettent la mise en évidence de l'action toxique fonctionnelle ou morphologique de certains traitements où les stéroïdes ont une part importante. Mentionnons pour terminer que les auteurs de cette publication suggéraient que l'effet hypertensif était vraisemblablement dû à une atteinte (?) rénale produite par les stéroïdes car l'hypertension pouvait être abolie par l'administration d'extraits de rein: le solvant du stéroïde ne pouvait d'ailleurs pas être incriminé parmi les facteurs de l'augmentation de la pression artérielle comme il a pu l'être dans d'autres expérimentations aiguës du même type (10).

Plusieurs laboratoires et en particulier celui de Selye étudièrent alors les rapports entre ces effets morphologiques ou fonctionnels et la formule chimique des différents groupes de stéroïdes - soit en utilisant comme réactif biologique le poulet dont nous avons signalé plus haut l'extrême sensibilité, soit le rat mâle "sensibilisé" par castration, néphrectomie unilatérale et addition de Na dans sa boisson (cf. chapitre II).

Les minéralo-corticoides (désoxycorticostérone, désoxycortisone) produisent régulièrement le syndrome hypertension-hyalinose que nous décrivons plus bas (11) alors que les autres stéroïdes sont soit inactifs folliculoïdes (12),

---

10- Silva et coll. 2016/52

Silva 2054/50

Silva et coll. 1378/50

11- Selye 203/42

Hall 2013/46

Guillemin 2005/49

Friedman et coll. 926/48

12- Albert et coll. 2060/42

Selye 247/49

Wrete 2061/45

soit inconstamment hypertensifs comme la progestérone, la 21-acétoxy prégnénone (13). Selye a rapporté l'effet rénotrophique des testoïdes (testostérone) (14) qui pouvait même inhiber la lésion rénale normalement produite par la désoxycorticostérone (15). Certains auteurs ont contredit ces résultats soit avec un animal particulièrement sensible (16), soit avec un testoïde particulier (17). Les glyco-corticoides (cortisone, hydrocortisone) peuvent produire une lésion rénale de dilatation des anses flocculaires dont les images histologiques (17a) ne correspondent pas à la lésion typique de la néphrosclérose, quoique s'accompagnant d'hypertension. Il s'agit vraisemblablement d'un mécanisme hypertensif différent de celui de la désoxycorticostérone puisqu'il agit même en l'absence de sodium (17b).

Les modifications histopathologiques produites dans ces expériences de Selye rapportées plus haut, chez le poulet traité à l'acétate de désoxycorticostérone, peuvent être ainsi résumées: les séreuses, péritonéale et pleurale, et le tissu cellulaire sous-cutané montrent un oedème considérable.

Le coeur est gros, augmenté de poids et l'histologie révèle deux causes à ces modifications morphologiques: d'une part une certaine dilatation myocardique, d'autre part une hypertrophie vraie des fibres musculaires dont les noyaux sont multipliés, globuleux, augmentés de volume, formant,

---

13- Selye 211/43  
Selye et coll. 368/43  
14- Selye et coll. 376/49  
Selye 153/39  
Selye 186/41  
Selye 1979/49  
Masson et coll. 1768/51

15- Selye et coll. 361/44  
Selye et coll. 362/44  
16- Van Bekkum 2055/51  
17- Skelton et coll. 1980/52  
Guillemin 2059/52  
17a Selye 1100/50  
17b Guillemin 2068/52  
Handler et coll. 1799/51



même des amas plasmodiques; entre les fibres musculaires, un liquide d'oedème et une infiltration plus ou moins dense de cellules lymphocytaires.

Les parois des vaisseaux sont épaissies, l'aorte et ses branches directes montrant plus particulièrement cet épaississement par remplacement du tissu fibreux aux dépens des fibres lisses, caractéristique, au début, de la périartérite et qui s'accompagne à un degré plus ou moins variable de proliférations de l'endothélium vasculaire.

Quant aux reins, ils présentent des changements macroscopiques et microscopiques particulièrement importants:

Augmentation de volume considérable, apparence granuleuse de la surface à l'inspection macroscopique, consistance oedemateuse du tissu rénal se traduisant par une augmentation de poids de près de 80%.

L'histologie montre une sorte d'agrandissement de l'image normale avec des tubes énormes, dilatés, la lumière centrale largement ouverte, bordée par des cellules épithéliales hyperplasiées et hypertrophiées montrant souvent un certain degré d'oedème aussi bien dans la portion proximale que distale du tubule

Les deux couches de la capsule de Bowman montrent des changements similaires avec prolifération hyperplastique et hypertrophie des cellules épithéliales, hyalinisation intense des artérioles glomérulaires; ces deux phénomènes aboutissent parfois à la disparition complète de la cavité capsulaire, le plus souvent aidée par l'apparition d'une substance hyaline colloïde éosinophile mise en évidence soit par les colorants acides, soit par le trichrome de Masson. Cette image classique de néphrosclérose est encore parfaite par l'apparition au niveau des glomérules hyalinisés de ces canalicules que l'on trouve parfois au niveau de l'espace interglomérulaire entre les proliférations hyalines épithéli-

ales dans les glomérulo-néphrites chroniques chez l'homme.

Le glomérule ainsi transformé montre un aspect très particulier: il est constitué par deux parties nettement distinctes grâce à leur colorabilité différente: le glomérule formé par de la substance hyaline se teinte en jaune au Van Giesen par exemple, la capsule formée par du collagène homogénéisé prend une teinte rouge vif. On peut voir en effet que le processus d'hyalinose débute dans les artérioles du floculus qui sont frappées de dégénérescence hyaline; les capillaires glomérulaires s'infiltrant de masses homogènes acidophiles, s'obstruent et finalement le floculus tout entier est transformé en un bloc de matière hyaline. La capsule s'épaissit à son tour, prend une allure homogène et, une fois qu'a disparu l'épithélium capsulaire, se soude avec le glomérule hyalin.

Une différence très importante de ces lésions du rein chez le rat avec l'hyalinose rénale que l'on connaît chez l'homme sous le nom de rein artério-scléreux, est l'atteinte concomitante du parenchyme rénal en même temps que dégénèrent les artérioles frappées de transformation hyaline, alors que chez l'homme le parenchyme rénal est encore parfaitement indemne quand apparaissent les lésions glomérulaires (18, p. 798). Il peut s'agir là de stades différents d'un même mécanisme lésionel ou bien d'une réaction différente due à la diversité des espèces.

Nous avons d'autre part montré (19) que les corticoïdes peuvent créer au niveau du parenchyme rénal une "lésion fonctionnelle" dont la seule traduction morphologique est la basophilie discrète de certains tubes contournés

et qui s'exprime par une diminution de la capacité normale de parenchyme rénal d'inactiver certaines substances vasopressives.

Nous discuterons plus loin (chap. IV & VI) la signification et l'importance que nous attribuons à ce rein anormal d'apparence normale dans la pathogénie de l'hypertension.

L'histopathologie de la lésion artérielle est particulièrement intéressante à étudier. La lésion artérielle chez le rat est essentiellement une réaction de périartérite noueuse (periarteritis nodosa)(20). Macroscopiquement, elle se traduit par l'apparition de petits nodules le long des paquets vasculaires du mésentère et du mésopancréas. Les lésions de périartérite apparaissent toujours dans un ordre bien défini, premièrement au niveau du myocarde dont nous discuterons plus loin les lésions en détail, deuxièmement au niveau du mésopancréas et du mésentère, troisièmement au niveau des artères cérébrales; les hémorragies pie-mériennes peuvent être très nombreuses, soit suffisamment étendues pour être vues à l'oeil nu, soit microscopiques. Les lésions sous-durales causant des hémorragies considérables sont un peu plus rares. Rappelons du point de vue topographique et de l'évolution dans le temps, que le système artériolaire du glomérule rénal est le premier appareil vasculaire atteint et la lésion typique du flocculus est celle du glomérule néphrosclérotique que nous venons de décrire plus haut.

Cependant, nous avons pu voir que dans le cas du syndrome d'hyalinose produit par l'administration de méthyl androstenediol (21), on peut obtenir

de lésions artérielles extrêmement intenses de divers territoires extra-rénaux (mésentère, mésopancréas) alors que le système artériel des glomérules est à peine, et dans quelques rares cas, atteint par les lésions classiques.

Les caractéristiques histopathologiques de ce syndrome d'hyalinose artérielle sont très constantes: il y a déposition de matière hyaline ou "fibrinoïde" sous l'intima des différents vaisseaux, spécialement au niveau des artères de petit et de moyen calibre. Cette substance amorphe infiltre fréquemment la média dont certaines parties peuvent même être complètement transformées en une substance hyaline d'apparence parfaitement homogène sans aucune structure décelable, colorée intensément par les teintures acides. L'histogénèse de ce syndrome d'hyalinose peut être reconstruite ainsi: la lésion typique commence dans une artère de petit calibre, fréquemment à une bifurcation (peut-être par un mécanisme de stress local prédisposant un tel endroit à cause de l'impact constamment renouvelé du flux sanguin). Dans les tous premiers stades, les cellules musculaires de la média s'arrondissent; elles contiennent souvent des granulations ou des bâtonnets basophiles, leur noyau présente une allure vésiculaire. Parfois, des filaments basophiles semblant former des ponts entre les noyaux des différentes cellules situées dans des couches différentes de la média. A ce moment, une couche fine de matière hyaline fibrinoïde apparaît sous l'intima; elle infiltre rapidement les cellules musculaires de la média. Plus tard, un tissu granulomateux se développe et envahit toute la média de la périphérie à l'intérieur. Des cellules géantes polynuclées vont bientôt apparaître; elles ne ressemblent pas tout à fait aux cellules géantes myocardiques d'Aschoff car elles sont plus petites et contiennent rarement plus de deux ou trois noyaux. Dans les cas extrêmement aigus, un grand nombre de

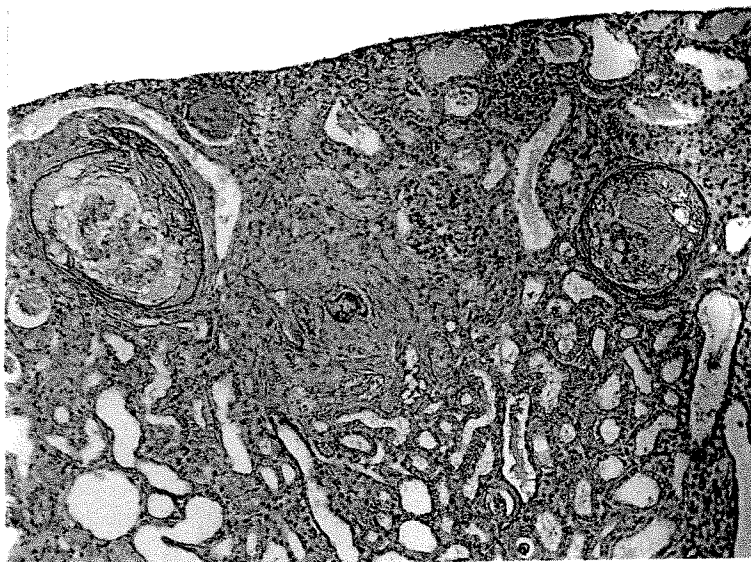


FIGURE 1.

Lésions typiques de néphrosclérose produites par un traitement au sodium et à la désoxycorticostérone.

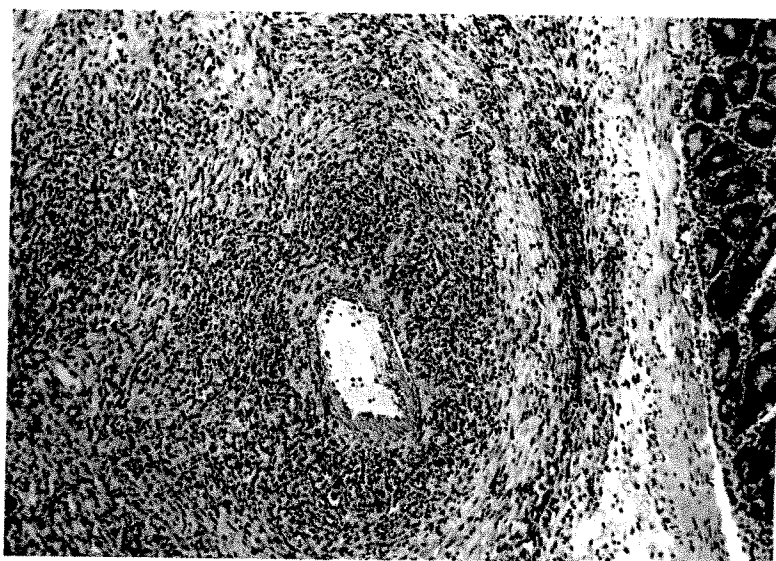


FIGURE 2.

Lésions typiques de périartérite des vaisseaux du mésentère produites par un traitement au sodium et à la désoxycorticostérone.

leucocytes polynucléaires envahissent le tissu de granulation mésartériel lui donnant l'apparence d'une réaction inflammatoire aiguë. Exceptionnellement cette réaction peut conduire à la suppuration. Cette réaction périartérielle est en général limitée à certains territoires vasculaires alors que les artérioles voisines ne sont pas envahies. A mesure que la lésion progresse, la couche sous-intimale de matière hyaline augmente en épaisseur et tend à envahir la média, tandis que le tissu de granulation adventice infiltre de plus en plus la média par l'extérieur. Quand l'envahissement vasculaire devient très important, l'endothélium tend à s'effriter et de nombreuses thromboses peuvent se produire. Elles prennent en général la forme de thrombi intra-muraux qui peuvent bloquer complètement la lumière vasculaire. On trouve assez souvent de ces thrombi intra-muraux dans le coeur et spécialement au niveau de l'oreillette droite; ils peuvent être soit libres dans la cavité auriculaire, soit pédiculés ou sessiles. Souvent on remarque des dépôts de fibrine, plus ou moins organisés, dans les cavités cardiaques ou à la surface des valvules. Une des causes les plus fréquentes de la mort chez ces animaux est la thrombose coronarienne.

Les lésions de périartérite noueuse peuvent présenter des images multiples. La lésion minimale montre un léger oedème de la paroi artérielle sans déposition de matière hyaline ou infiltration granulomateuse. Cependant, cette étape préliminaire s'accompagne souvent du gonflement des noyaux des fibres musculaires. Un autre type de lésion est dû à une intense infiltration plasmocytaire de la paroi des vaisseaux avec hyalinisation plus ou moins irrégulière de l'intima.

A un stade plus tardif de ce dernier type il y a formation d'un coussin,

d'un croissant, de matière hyaline sur l'une des parois de la lumière vasculaire dû à la déposition de matériel protéinique entre l'intima et l'élastique interne, ondulée et qui se colore intensément.

Il peut se produire aussi la déposition de matière hyaline par couches concentriques qui distendent l'élastique interne si bien qu'elle perd cette allure ondulée, vue dans les types précédents. Ce type de périartérite noueuse s'accompagne bien souvent de gonflements des cellules musculuses de la média et de la déposition dans l'adventice de grands macrophages contenant du pigment sanguin.

Un dernier type mixte et mitigé est obtenu par déposition de matière hyaline sous l'intima et prolifération intense d'un granulome au travers de l'adventice. Le tissu conjonctif alentour de l'artère est rempli par un granulome à cellules rondes dont le diamètre est souvent cinq à six fois plus grand que celui de l'artère qui l'entoure (22, p. 527).

Au niveau du myocarde, des groupes entiers de fibres musculaires peuvent présenter une image de complète dégénérescence correspondant à ce qu'on a appelé la "nécrose fibrinoïde." En même temps, chacune de ces plaques hyalines s'entoure d'un tissu de granulation plus ou moins dense spécialement autour des artérioles du myocarde. Au niveau de ces granulomes myocardiques on peut noter deux types de cellules anormales: la cellule géante polynucléée qui ressemble à la "cellule d'Aschoff" décrite chez l'homme pendant le rhumatisme articulaire aigu et la "cellule d'Anitschkow" appelée encore réticulocyte du myocarde, histiocyte du tissu cardiaque, myocyte myocardique ou encore, à cause de l'arrangement de la chromatine de son noyau, "cellules en

chenille" ou "caterpillar cell." A l'encontre de la cellule d'Aschoff localisée surtout au niveau du myocarde, la cellule d'Anitschkow peut se rencontrer dans la musculaire de l'estomac au niveau des artères des bronches ou même dans l'intima de certaines artérioles (23). Il est difficile de lui attribuer une valeur spécifique qui signerait la réactivité pathognomonique du tissu myocardique à l'intoxication ou au surdosage par les minéralo-corticoides; nous avons en effet trouvé cette cellule d'Anitschkow chez des animaux ne recevant pas de désoxycorticostérone, mais soumis à un stress chirurgical intense et longtemps prolongé (24). D'autres auteurs ont signalé la cellule d'Anitschkow dans les manifestations d'hypersensitivité anaphylactiques ou anaphylactoides (25).

Quant aux nodules d'Aschoff, ils sont de dimensions assez restreintes reconnaissables seulement au microscope et ils siègent de préférence dans les régions sous-endocardiques ou sous-épicaudiques du muscle où ils se groupent autour des petits vaisseaux. Parmi les éléments qui les composent on reconnaît en dehors des lymphocytes et des plasmocytes, des cellules assez volumineuses, parfois multinucléées du type macrophagique qui ont une disposition radiaire ou éventail par rapport à l'axe vasculaire. Les recherches de Darré et Albot (26, p. 490) ont démontré qu'il s'agit là d'une métamorphose des éléments histiocytaires. D'autres auteurs (27) sont au contraire d'avis qu'il s'agit là de formations histologiques dues à la dégénérescence des fibres myocardiques et non à la prolifération d'éléments collagènes interstitiels.

---

23- Zak 2063/47

Selye 239/46

24- Guillemin 2005/49

25- Rich et coll. 1080/43

Rich et coll. 1081/43

26- Roussy et coll. 2062/50

27- Murphy 2105/52



Souvent, et particulièrement sous l'influence d'un traitement chronique avec les hormones minéralo-corticoïdes, le tissu myocardique est parsemé de petites travées fibreuses, de surfaces cicatricielles, qui traduisent d'anciens foyers de dégénérescence ou de nécrose plus ou moins envahis par un tissu conjonctif scléreux qui rappelle la lésion de la myocardite interstitielle chronique. On rencontre parfois, mais plus rarement, des lésions d'allure aiguë ou suraiguë correspondant aux myocardites parenchymateuses ou dégénératives, où certaines fibres sont complètement dégénérées, réduites à un noyau sarcoplasmique entièrement dépourvu de fibrilles, d'accompagnement de dégénérescence vacuolaire et au milieu d'autres fibres dont les fibrilles paraissent dissociées, écartées les unes des autres par un sarcoplasme oedémateux (état hyperplasmique), alors que ne persistent que quelques fibres normales par champ.

Le péricarde bien souvent est rempli d'une plus ou moins grande quantité de liquide jaunâtre qui signe une péricardite fibrineuse (27a).

Toutes ces lésions s'accompagnent à un degré plus ou moins élevé d'augmentation du chiffre de la pression artérielle à des valeurs hypertensives (28).

Avant d'aller plus loin dans notre étude expérimentale et pathogénique des lésions de la périartérite noueuse et du syndrome "d'hyalinose", nous

---

27a-Selye 1100/50  
28- Selye 203/42  
Selye 1100/50  
Dontigny 541/48  
Hall 2013/46  
Guillemin 2005/49  
Guillemin et coll. 1510/51

Guillemin 1511/51  
Friedman et coll. 2000/48  
Masson et coll. 1343/50  
Hall et coll. 1822/49  
Dontigny 1988/49  
Dontigny et coll. 1989/48  
Masson et coll. 1768/51

voudrions montrer la similitude de l'allure histopathologique et du développement clinique de ces lésions avec celles de la maladie de Kùssmaul ou périartérite noueuse que l'on connaît chez l'homme. Nous allons montrer dans les pages qui suivent en étudiant la littérature publiée par les cliniciens et les anatomopathologistes, l'identité de la lésion de la maladie humaine avec celle reproduite par l'expérimentateur et que nous avons rapportée plus haut.

La périartérite noueuse a été décrite pour la première fois en 1866 par Kùssmaul et Maier (29). Ces auteurs avaient rapporté une maladie des artères, jusqu'alors inconnue, accompagnée de paralysies progressives et des symptômes du mal de Bright et que, frappés par les signes morphologiques des lésions vasculaires, ils avaient appelée "periarteritis nodosa." La maladie se caractérisait par une pseudo-cachexie fébrile accompagnée de signes d'inflammation des masses musculaires (myosite), de polynévrite et de l'apparition de petites nodosités dermiques ou hypodermiques. Le qualificatif de "marasme chlorotique" donné par ces premiers observateurs à la maladie clinique traduisait l'atteinte de l'état général, la formule sanguine anémique, l'évolution chronique trainante et fatale. L'anatomie pathologique montra que les nodules hypodermiques avaient pour axe central un vaisseau artériel ou artériolaire, thrombosé, aux tuniques épaissies. Les artérioles viscérales pouvaient montrer elles aussi des lésions analogues à celles trouvées au niveau des vaisseaux superficiels, lésions profondes qui expliquaient les infarctus du rein, la dégénérescence du tissu myosique, les ulcérations du tractus gastrointestinal, les modifications psycho-pathologiques possibles et les phénomènes cérébraux.

Bien que la description de Kü ssmaul et Maier ait été la première description complète de la maladie, de son tableau clinique de ses lésions, quelques observations antérieures paraissent pouvoir être rattachées à cette affection (29a). Depuis ces premiers cas, la littérature clinique sur la péri-artérite noueuse, maladie de Kü ssmaul, a augmenté d'une façon considérable et c'est maintenant par plusieurs milliers que se chiffre le nombre de cas rapportés (30).

Nous ne nous étendrons pas sur la symptomatologie de la péri-artérite noueuse telle que les médecins la connaissent et l'ont décrite chez l'homme (31). Nous allons par contre donner une description complète de l'examen morphologique, macroscopique et microscopique de la lésion pathognomonique qui montre une étonnante similitude d'avec la lésion expérimentale que nous avons rapportée plus haut. La description suivante est presque in extenso tirée d'une des meilleures observations rapportées par l'un des premiers cliniciens à avoir étudié systématiquement la maladie de Kü ssmaul (32).

Les nodules hypodermiques, cutanés ou muqueux, constituent la lésion caractéristique de la maladie. C'est une lésion nodulaire qui peut siéger

- 
- |                               |                          |
|-------------------------------|--------------------------|
| 29a-Matani et coll. 2069/1766 | Kaufman et coll. 2074/47 |
| Eppinger 2070/1887            | Sampson et coll. 2076/49 |
| Rokitansky 2071/1852          | Wold et coll. 964/49     |
| 30- Nicaud 2072/36            | Klemperer 1935/47        |
| Nicaud 1276/46                | Günther 2077/47          |
| Sedgwick et coll. 591/48      | Bomhardt 2083/08         |
| Maspetiol et coll. 2075/48    | Benda-Vespremi 2084/03   |
| Selye 239/46                  | 31- Noel 2018/52         |
| Noel 2018/52                  | Noel 2019/52             |
| Noel 2019/52                  | Nicaud 2072/36           |
| Giraud et coll. 82/48         | 32- Nicaud 2072/36       |
| Etinger et coll. 2073/48      |                          |

sur toutes les artères et qu'on peut trouver disséminée sur tout le système artériel, mais qui paraît toucher électivement les artères de petit calibre et spécialement les artérioles des téguments et des viscères. Les nodules hypodermiques se présentent comme des nodosités mobiles et douloureuses enchâssées dans le derme, de consistance dure. Un cordon est quelquefois perceptible au-dessus et au-dessous du nodule sur le trajet artériolaire, et on peut, dans quelques cas, constater l'apparition secondaire de nodules sur cette artériole induite. La grosseur des nodules est assez variable, mais dépasse rarement le volume d'un pois. On peut quelquefois assister à leur développement et voir croître leur volume. Ils donnent la sensation de grains durs, quelquefois douloureux, sans aucune réaction inflammatoire à leur niveau. Ces lésions ne sont pas toutes contemporaines; elles peuvent apparaître très irrégulièrement ou sous forme de poussées successives, localisées aux membres, au tronc, sous l'angle de la mâchoire, sur la face latérale du cou, au niveau de la face, dans la région frontale, sourcilière. On a signalé leur localisation fréquente sur la face antérieure des poignets, sur la face interne de la région tibio-tarsienne, sur la face interne des bras et des avant-bras.

Les nodules apparaissent ainsi très irrégulièrement, souvent en des régions très éloignées et, dans les formes chroniques, à des intervalles de temps quelquefois très longs, de sorte qu'on peut observer ensemble des nodules à un stade d'évolution très différent. C'est en général, pendant la phase de leur développement initial qu'il existe, à leur niveau, du prurit ou une légère douleur locale qui cesse quand ils ont atteint leur volume définitif.

Les nodules hypodermiques sont adhérents au derme, mais sont très mobiles sur les plans profonds. Ces éléments présentent quelquefois, dans les formes chroniques de la périartérite, une apparence vésiculeuse ou papulo-bulleuse et, plus rarement encore, bulleuse. Ces aspects paraissent beaucoup plus fréquents dans les formes aiguës.

Ces nodules sont révélateurs de la périartérite noueuse dont le diagnostic, étant donné le caractère négatif de toutes les recherches biologiques, ne peut être fait que par la biopsie d'un nodule hypodermique. L'étude histologique permet d'identifier et d'analyser deux ordres de lésions: les lésions artérielles et périartérielles typiques, caractéristique de la périartérite noueuse et les lésions dermiques qui en sont l'accompagnement.

#### Etude histologiques des lésions du nodule hypodermique.

1) Lésions artérielles. — Le nodule est constitué par une ou plusieurs artérioles superficielles de la peau. Sur la coupe du nodule, l'artériole apparaît comme un anneau plus ou moins épais dépassant notablement le diamètre d'une artériole normale. La cavité artérielle est souvent très diminuée de calibre; mais l'artère est rarement tout à fait oblitérée. L'épaississement artériel paraît assez inégal et le vaisseau donne souvent l'impression d'être rétracté; d'où l'aspect froncé de son bord libre et la réduction de la lumière qui contient cependant des globules sanguins. L'aspect des lésions varie suivant le degré d'évolution. Dans les lésions assez récentes des très fines artérioles, on voit l'adventice plus ou moins envahi par une abondante réaction leucocytaire qui forme autour du vaisseau une sorte de nappe concentrique.

Cette disposition peut être d'ailleurs très irrégulière et la réaction inflammatoire peut se masser sur un secteur limité de la périphérie du vaisseau. L'analyse la montre constituée par des polynucléaires abondants mêlés aux lymphocytes et ces cellules incluses dans l'épaisseur de l'aventice s'insinuent entre tous ses éléments. A ce premier stade, ces lésions de l'aventice périartériolaire caractérisent la maladie: au contraire, la média et l'intima paraissent à cette époque intactes ou hyperplasiées.

Plus tard, des lésions de type initial s'intriquent avec des lésions beaucoup plus avancées. On retrouve alors la même atteinte adventicielle, mais la réaction inflammatoire s'est transformée, elle est devenue mononucléaire, remplaçant la réaction initiale à la fois polynucléaire et lymphocytaire. Elle diminue encore dans les lésions plus anciennes, pour disparaître dans les lésions très avancées. L'aventice est alors transformée en une sorte de tissu fibroïde compact très étendu qui enserre comme dans un anneau la média elle-même très épaissie. Il existe à ce stade une sorte de gangue périartérielle quelquefois très large, constituée par un tissu conjonctif dense, parsemée de zones adipeuses à sa périphérie et infiltrée çà et là d'éléments inflammatoires de type subaigu, en trainées ou en placards.

Ces lésions adventicielles accompagnent les marques vraiment caractéristiques de ce stade d'évolution de la périartérite noueuse qui portent sur la tunique moyenne. Celle-ci, extrêmement épaisse, est constituée de trousseaux conjonctifs concentriques dont la distinction devient de plus en plus difficile, quand l'organisation progressive a transformé cette tunique en une sorte de substance qui paraît anhiste et qui prend alors un aspect homogène.

La tunique musculaire profondément altérée et dissociée, forme dans cette zone de grandes orbes concentriques discontinues. Les fibres musculaires circulaires, ont été, en effet, rompues sur de nombreux points et donnent alors des images d'arc de cercle séparées les uns des autres par des solutions de continuité plus ou moins vastes, comme si elles avaient éclaté sous l'effort de la poussée centrifuge des lésions en voie de transformation fibroïde. Les gaines élastiques de la média ne restent intactes qu'au stade initial; plus tard, du fait de l'épaississement de la média, l'intervalle qui sépare la gaine élastique interne de la gaine externe est très notablement augmenté, et ces gaines ne tardent pas à être distendues, rompues et plus ou moins complètement détruites. On ne trouve plus que quelques débris élastiques dispersés à un stade encore plus avancé. La lame élastique interne qui sépare l'intima de la média est souvent dédoublée et plissée et, entre les deux feuillets ainsi formés, tout l'espace intermédiaire est comblé par un tissu cellulo-conjonctif. Plus tard encore, la mésartère très épaissie paraît formée de trousseaux conjonctifs concentriques, et on peut voir dans ce tissu en voie d'organisation fibroïde de nombreux fibroblastes, facteurs de l'évolution scléreuse mêlés à des lymphocytes, aux débris des gaines élastiques, à des noyaux de cellules musculaires en voie de disparition et à quelques néo-vaisseaux capillaires.

L'intima présente des lésions moins constantes et plus tardives; sur quelques artérioles elle paraît intacte malgré les lésions avancées de l'aventice et de la média. Sur les artérioles plus malades, elle paraît augmentée de volume et plus irrégulière. Bien plus rarement, elle paraît se plisser ou s'é-

paissir par prolifération de ses éléments constitutants ou l'apport d'une intense réaction inflammatoire. Elle peut arriver ainsi insensiblement à oblitérer plus ou moins complètement le vaisseau. Quand l'oblitération est complète, elle est souvent achevée par thrombose au moins dans les fines artérioles. Dans les vaisseaux plus volumineux, la lumière vasculaire, quoique diminuée, n'est pas complètement oblitérée, et on peut y voir quelques globules sanguins.

En résumé, au centre d'une nappe de tissu inflammatoire d'allure subaiguë, on trouve une ou plusieurs artérioles, présentant une hypertrophie insolite due à l'épaississement fibroïde des tuniques externe et moyenne, la tunique interne étant très peu atteinte.

2) Lésions dermiques. — Les lésions artérielles précédentes caractérisant la maladie de Küssmaul. Il s'y ajoute des lésions du derme que l'étude histologique permet d'analyser au niveau même des nodules hypodermiques. Dans la zone moyenne du derme, il existe en effet des nappes lymphocytaires de densité et d'étendue variables présentant fréquemment un aspect nodulaire autour des plus fines terminaisons artérielles capillaires. Ces nodules constituent des lésions inflammatoires de péri-capillarite. A leur centre, les vaisseaux capillaires eux-mêmes présentent des lésions de capillarite caractérisées par l'existence de plusieurs couches concentriques de noyaux endothéliaux ou de petits noyaux remplis de cellules à noyaux de type endothélial.

Les vaisseaux artériels sous-dermiques, plus volumineux, présentent un épaississement très notable des tuniques externe et moyenne, avec intégrité relative de la tunique interne, lésions analogues à celles des troncs artériels du nodule hypodermique lui-même.



Outre ces lésions de capillarite et de péri-capillarite, il existe dans le derme des foyers de nécrose irrégulièrement disséminés. Ces foyers se présentent sous forme de nodules d'aspect filamenteux, souvent rayonnés ou fasciculés. A un fort grossissement, l'étude de ces foyers montre qu'ils intéressent strictement les faisceaux conjonctifs et fibreux et l'extrémité de ces fibres dégénérées se coiffe de cellules conjonctifs, de type macrophagique, dont les noyaux contigus forment une ébauche de cellule géante; ces images rappellent grossièrement l'aspect actinomycosique.

3) Evolution du nodule hypodermique. — L'évolution de ces lésions artérielles, péri-artérielles et dermiques qui caractérisent le nodule hypodermique, paraît assez variable:

Dans un premier mode, le nodule hyperdermique présente des modifications superficielles, l'épiderme s'amincit et prend une teinte hématique; un peu plus tard, après la chute de l'épiderme, le nodule se transforme en un petit cratère par où s'éliminent les éléments nécrosés, y compris les artérioles, sans lésion inflammatoire secondaire surajoutée. Sur l'ulcération ainsi réalisée après cette élimination, une croûte se forme qui disparaît à son tour en laissant une cicatrice très limitée.

Dans un second mode, l'évolution s'accompagne d'infection secondaire. Une petite collection puriforme contenant des microbes pyogènes banaux s'ouvre alors à l'extérieur comme un abcès.

Quelques nodules plus rares affectent une évolution particulière. Ils provoquent alors un décollement du derme, et sous celui-ci, à la place du nodule, mais sur une beaucoup plus grande étendue, se forme un véritable ex-

sudat qui donne aux lésions un aspect vraiment phlycténoïde. Cette évolution a pu être observée au niveau des régions palmaire et plantaire (33) dans une observation de périartérite noueuse à forme chronique. Ces placards phlycténoïdes se vident, par rupture de la pellicule épidermique qui les recouvre, d'un liquide jaunâtre assez visqueux ne contenant ni cellules ni microbes; ils se recouvrent ensuite d'abord d'une croûte très mince, puis d'un délicat revêtement épidermique sans laisser de trace durable.

Parmi les multiples symptômes du tableau clinique que, comme nous l'avons dit plus haut nous ne rapporterons pas en détail, mentionnons cependant les signes de lésions rénales:

Dans une observation de Debré (34) les urines contenaient une quantité importante d'albumine et de nombreuses hématies. Ce syndrome de néphrite hématurique faisait défaut dans une observation de Hutinel (35). Les symptômes rénaux étaient, au contraire, importants dans les deux observations de Ivens (36), mais étaient nuls dans une observation de Frommel (37).

L'atteinte du rein a été notée en particulier dans les formes aiguës à allure grave. Les troubles rénaux peuvent exister dès le début de la maladie, ou, au contraire, ne se montrer que plus tard en pleine période d'état et coïncider alors une aggravation de l'état général. L'ensemble des symptômes observés réalise le plus souvent le tableau de la néphrite hématurique. La tendance hémorragique est très variable suivant les cas observés et il n'y a souvent aucun

---

33- Macaigne et coll. 2078/32

34- Debré et coll. 2079/28

35- Hutinel et coll. 2080/30

36- Ivens 2081/24

37- Frommel 2082/26

rapport entre le caractère des éléments cutanés et l'apparition des hématuries. C'est ainsi que dans l'observation de Debré (34), où le syndrome de néphrite hématurique était très net, les lésions cutanées étaient surtout papuleuses, les lésions ecchymotiques étaient peu marquées. Au contraire, dans l'observation de Hutinel (35), il n'existait aucun signe urinaire et les éléments cutanés ont été avant tout caractérisés par une éruption purpurique d'éléments très abondants presque confluents et extrêmement disseminés. Il peut y avoir simplement albuminurie, mais un certain nombre de malades sont morts avec un syndrome urémique (38). Le tableau est quelquefois celui de la néphrite grave (39).

La participation rénale de la maladie clinique nous rappelle la lésion du rein (néphrite parenchymateuse, glomérulo-néphrite, néphrosclérose) que nous avons décrite plus haut dans le surdosage expérimental avec la désoxycorticostérone.

Les lésions vasculaires de périartérite noueuse, l'atteinte myocardique et rénale que reproduit l'expérimentation semblent bien ainsi être la réplique de tous les symptômes et manifestations morphologiques de la maladie humaine; nous discuterons plus loin (ch. VI) de l'importance de ce fait d'expérience pour l'interprétation étiologique de la maladie de Küssmaul et des syndromes qu'on y peut rattacher chez l'homme.

La lésion expérimentale que nous avons décrite plus haut due à l'injection d'hormone minéralo-corticoïde et dont nous avons démontré la ressemblance avec celle de la périartérite noueuse chez l'homme, maladie de

Küssmaul, est encore la lésion anatomo-pathologique que nous retrouvons dans deux autres maladies vasculaires: l'artérite temporale et la thrombo-angéite oblitérante ou maladie de Buerger.

La lésion anatomo-pathologique de l'artérite temporale ressemble tellement à celle de la maladie de Küssmaul qu'on peut considérer celle-ci comme un cas à topographie localisée, de celle-là. L'artérite temporale s'accompagne bien souvent d'ailleurs de lésions artérielles et artériolaires d'autres régions du système vasculaire, en particulier des artères cérébrales et myocardiques (40).

La maladie de Buerger, thrombo-angéite oblitérante, se caractérise surtout par l'obscurité de ses facteurs étiologiques, héréditaires, raciaux et géographiques. Sa lésion primitive est essentiellement une prolifération de l'intima des artères des extrémités avec des réactions inflammatoires de la média et de l'adventice. Secondairement, quelques thrombi muraux se forment qui petit à petit s'organisent, sont envahis par des cellules géantes contenant du pigment sanguin; ils montrent alors le granulome typique que nous avons décrit aussi bien dans les lésions de périartérite noueuse expérimentale que dans la maladie de Küssmaul (41).

---

40- Andersen 2085/47  
Cohen et coll. 2086/48  
Crosby et coll. 2088/48  
Harrison et coll. 2089/48  
Hausz et coll. 2090/49  
Jennings 2091/48  
Robertson 2092/47  
41- Cecil 2093/43

Leriche 2097/46  
Maillet et coll. 2100/47  
Plauchu et coll. 2101/47  
Ricard 2102/47  
Albanese 2094/43  
Carajannopoulos 2095/28  
Franco 2096/36  
Leger et coll. 2098/47  
Wertheimer et coll. 2103/47

L'endartérite oblitérante, encore appelé endartérite proliférative, et qui correspond à un épaissement, une hyperplasie de l'intima ne doit pas rentrer parmi les phénomènes pathologiques que nous venons de décrire, puisque loin d'être une maladie systémique elle correspond à un mode normal d'oblitération progressive de la lumière des vaisseaux artériels qui peuvent perdre leur nécessité fonctionnelle et anatomique au cours de l'évolution de l'organisme, comme par exemple le canal artériel à la naissance, les artères des gonades et des organes sexuels secondaires chez les vieillards ou encore les petites artères alentour d'un granulome inflammatoire ou de l'ulcère gastrique. Cette endartérite proliférative ne s'accompagne jamais de signes d'inflammation ni de granulome périartériel (42).

Ainsi l'anatomie pathologique de la périartérite noueuse maladie de Küssmaul montre que non seulement le substratum histologique de chaque lésion rappelle jusqu'à l'identité les changements expérimentaux produits par injections de minéralo-corticoides; leur topographie et leur évolution sont étonnement similaires dans le syndrome expérimental, quoique chez l'homme les lésions cutanées aient une importance symptomatologique plus marquée que chez l'animal. Dans les deux cas, les artères rénales, splanchniques, myocardiques et cérébrales sont affectées par le processus inflammatoire et si le système vasculaire rénal est plus ou moins lésé, alors s'élève la pression artérielle. Plusieurs auteurs, cliniciens et expérimentateurs, ont d'ailleurs établi et ont insisté sur, l'identité de la lésion anatomo-pathologique et évolutive des

syndromes cliniques et expérimentaux (43).

Similitude encore avec les lésions et les manifestations fonctionnelles obtenues dans l'hypertension expérimentale d'origine rénale.

Dans sa publication princeps avec Lynch, Hanzal et Summerville, Goldblatt (44) posait le problème de l'étiologie rénale possible de l'hypertension artérielle et montrait chez l'animal expérimental que la constriction partielle de l'artère rénale reproduisait la maladie hypertensive de l'homme. La constriction modérée d'une artère rénale avec néphrectomie contro-latérale produisait l'équivalent de la phase bénigne de l'hypertension artérielle humaine; la constriction intense aiguë des deux artères rénales ou de l'une d'elles avec néphrectomie contro-latérale reproduisait l'hypertension maligne et son syndrome caractéristique; la constriction modérée des deux artères rénales produisait à la longue une hypertension chronique à évolution lente, mais irréversiblement progressive.

La somme de travaux suscités par les publications originales de Goldblatt est vraiment considérable. Chacun a d'ailleurs confirmé les observations premières et beaucoup ont apporté des faits nouveaux dans l'étude de ce

---

43- Ralston et coll. 963/49  
Guillemin 2005/49  
Ettinger et coll. 2073/48  
Kaufman et coll. 2074/49  
Sampson et coll. 2076/49

Wold et coll. 964/49  
Selye 239/46  
Selye 1100/50  
Selye 2106/51  
44- Goldblatt et coll. 962/34

nouveau chapitre de la physiopathologie expérimentale de l'hypertension artérielle (45). Signalons à cause de leur intérêt technique et de leurs implications théoriques d'une particulière importance les publications de Selye et de ses collaborateurs sur le rein endocrine (46).

Là encore, nous pourrions reprendre chaque élément de la discussion anatomo-pathologique que nous avons présentée plus haut sur les lésions de l'animal traité à la désoxycorticostérone. Si le rein dont l'artère principale est ligaturée partiellement peut ne pas présenter de lésions suivant le degré de cette constriction comme cela est toujours le cas pour le rein endocrine (47), le rein contro-latéral quand il a été épargné chirurgicalement présente toujours des lésions plus ou moins étendues de sclérose glomérulaire avec destruction du flocculus et hyalinisation de ce qui reste de l'espace de Bowman, dégénérescence parenchymateuse plus ou moins diffuse et particulièrement localisée dans le cortex, parfois des infarctus profonds, toujours des lésions de périartérite des artères du premier et du second ordre (48). Chez ces animaux dont la pression artérielle est élevée à un chiffre hypertensif et où une étude de la

- 
- |                                |                         |
|--------------------------------|-------------------------|
| 45- Martin 462/46              | Rodbard 1172/41         |
| Dontigny 541/48                | Cruz-Coke 1177/46       |
| Blalock 561/40                 | Goldblatt 1107/37       |
| Corcoran 599/47                | Goldblatt 1292/47       |
| Goldblatt et coll 607/41       | Goldblatt 2009/40       |
| Milliez et coll. 642/48        | Page 821/35             |
| Best et coll. 1166/49          | Page 667/38             |
| Robbard et coll. 672/42        | Page 822/39             |
| Rogoff et coll. 1111/39        | 46- Selye 233/46        |
| Blalock et coll. 1103/37       | Selye 245/47            |
| Corcoran et coll. 785/41       | Selye 252/48            |
| Corcoran et coll. 784/31       | Selye et coll. 374/47   |
| Introzzi 683/38                | Selye et coll. 371/46   |
| Page 756/48                    | Robert et coll. 2107/52 |
| Braun-Menendez et coll. 775/46 | 47- Selye 252/48        |
| Grollman 801/46                | 48- Goldblatt 2108/46   |
| Goldblatt 883/48               |                         |

fonction rénale montre toujours une déficience importante, les lésions artérielles dans d'autres organes sont les mêmes que celles que nous avons vues précédemment: périartérite et endartérite coronariennes avec infarctus du tissu myocardique, periartérite mésentérique considérable (49), lésions artérielles des méninges s'accompagnant d'oedème et d'hémorragies cérébrales (50). Les lésions d'artériolite nécrotisante sont répandues dans presque tous les organes qui montrent des taches pétéchiales avec ou sans foyers hémorragiques; ces lésions hémorragiques sont particulièrement fréquentes dans le tractus gastro-intestinal, le pancréas et on les voit aussi dans l'endocarde, le péricarde, l'aorte, les surrénales et leur capsule, les ganglions lymphatiques, les muscles et en particulier le diaphragme (51).

Cela nous conduit enfin à la similitude entre les lésions expérimentales produites par l'acétate de désoxycorticostérone et celles de l'hypertension artérielle humaine (52); et il en est ainsi, que l'on reconnaisse à cette hypertension artérielle de l'homme une origine rénale (53) ou que l'on

- 
- |                                |                          |
|--------------------------------|--------------------------|
| 49- Selye 252/48               | Guillemin 1992/52        |
| 50- Selye 233/46               | 53- Richardson 22/43     |
| 51- Goldblatt 883/48           | E.-Martin et coll. 19/48 |
| Goldblatt 962/34               | E.-Martin 1895/50        |
| Braun-Menendez et coll. 775/46 | Selye et coll. 371/46    |
| Selye 233/46                   | Higbee 601/44            |
| Goldblatt 2108/46              | Ralston et coll. 963/49  |
| 52- Selye 239/46               | Kennedy et coll. 602/45  |
| Selye 1100/50                  | Gasul et coll. 604/49    |
| Selye et coll. 371/46          | Semans 603/44            |
| Guillemin 2005/49              | Heck 534/49              |
| Guillemin et coll. 2066/50     |                          |
| Guillemin 1511/51              |                          |
| Guillemin et coll. 1510/51     |                          |



constate simplement les lésions de l'hypertension dite essentielle (54).

Ainsi, nous pensons bien avoir montré qu'il y a avait autre chose qu'un intérêt purement académique dans l'étude des lésions produites par le surdosage en hormones minéralo-corticoides. La ressemblance des lésions obtenues avec celles que l'on connaît dans les maladies humaines dites du collagène, dans le syndrome d'hyalinose et de néphrosclérose, dans l'hypertension essentielle nous a montré que l'approche endocrinienne de la pathogénie de ces maladies que l'on a toujours considérées comme essentielles ou "cryptogénétiques" pouvait être riche de conséquence. Nous n'avons à dessein introduit dans ces pages aucune interprétation histo-pathogénique: nous le ferons dans la dernière partie de cet ouvrage.

---

54- Braasch 659/41  
Schroeder 688/42  
Rinehart et coll. 1003/41  
Ogden et coll. 1184/46

Deschamps et coll. 1173/47  
Ploot 752/48  
Blalock 1103/37

CHAPITRE II

LE SODIUM DANS L'HYPERTENSION EXPERIMENTALE ET LES  
LESIONS HISTO-PATHOLOGIQUES D'UN TRAITEMENT A  
LA DESOXYCORTICOSTERONE

LE SODIUM DANS L'HYPERTENSION EXPERIMENTALE ET LES  
LESIONS HISTO-PATHOLOGIQUES D'UN TRAITEMENT A  
LA DESOXYCORTICOSTERONE

Selye et Stone (1) montrent que les lésions cardio-vasculaires dues à l'acétate de désoxycorticostérone peuvent être reproduites chez le poulet par l'administration de ClNa seul, sans désoxycorticostérone et que d'autre part l'acétate de désoxycorticostérone sensibilise cet animal à des doses minimales de sel, l'un et l'autre procédé expérimental s'accompagnant d'œdème généralisé, de dilatation cardiaque, d'hypertrophie rénale tubulaire et de sclérose glomérulaire.

La même année, Selye et Pentz (2) montrent que l'administration de chlorure de sodium augmente considérablement la toxicité de l'acétate de désoxycorticostérone chez les petits mammifères de laboratoire. Ces résultats ont été confirmés par de nombreux expérimentateurs (3). On a alors étudié l'action de différents électrolytes pendant un traitement à l'acétate de désoxycorticostérone (4). Un grand nombre de sels ont été passés en revue, administrés dans l'eau de boisson à des animaux implantés avec des pellets

- 
- 1- Selye et coll. 368/43
  - 2- Selye et coll. 360/43
  - 3- Green 718/48  
Green et coll. 719/48  
Green 720/48  
Friedman et coll. 925/48  
Friedman et coll. 926/48  
Dontigny 541/48  
Dontigny 1988/49

- Diaz et coll. 663/39
- Braun-Menendez 2002/50
- Braun-Menendez 2109/50
- Page et coll. 749/46
- Guillemin 2005/49
- Guillemin 1511/51
- Herlant et coll. 1442/51
- 4- Selye et coll. 356/45

d'acétate de désoxycorticostérone, qui avaient subi une néphrectomie unilatérale et étaient soumis à un régime synthétique de base, identique pour tous les groupes expérimentaux.

Les sels suivants ont été donnés: sulfate de sodium, chlorure d'ammonium, chlorure de calcium, chlorure de potassium, bicarbonate de sodium, phosphate acide d'ammonium, chlorure de magnésium, chlorure de sodium, chlorure de sodium avec chlorure d'ammonium, chlorure de sodium avec chlorure de potassium, chlorure de sodium avec citrate d'ammonium, salicylate d'ammonium, citrate d'ammonium, acétate de potassium.

Les conclusions ont été que chlorure de sodium sensibilise le rat à l'apparition de différentes lésions caractéristiques du surdosage à l'acétate de désoxycorticostérone (néphrosclérose, nodules myocardiques, pseudo-Aschoff, périartérite noueuse, hypertension, etc.). L'ion Na et non l'ion Cl est le responsable de cette sensibilisation car les différents chlorures essayés n'agissent pas comme le chlorure de sodium alors que d'autres sels de sodium ont montré la même action toxique (5), l'anion d'accompagnement dans le sel considéré n'ayant que peu d'importance à part sa toxicité spécifique possible (HCN). Si l'hypertension et les lésions vasculaires sont précipitées par l'administration d'eau salée à 1% comme boisson, elles sont par contre complètement prévenues si les animaux sont maintenus à un régime strictement privé

---

5- Braun-Menendez 2110/50  
Friedman et coll 925/48  
Knowlton et coll. 2010/47  
Perera 1377/50  
Selye et coll. 356/45  
Skahen et coll. 2114/48

Briskin et coll. 2112/43  
Friedman et coll. 2000/48  
Green 431/48  
Green et coll. 719/48  
Landis et coll 2113/47  
Friedman et coll. 926/48

de sel, quelque soient les doses de minéralo-corticoides injectées et si longtemps que soit poursuivi le traitement (6). C'est là toute la littérature sur la "sensibilisation" aux minéralo-corticoides (7). L'impossibilité de reproduire l'hypertension à la désoxycorticostérone en l'absence de sodium a été confirmée par Braun-Menendez (8) et involontairement par d'autres expérimentateurs dont l'incapacité de produire le syndrome d'hyalinose par les minéralo-corticoides s'explique par la pauvreté du régime en sodium, par l'absence de sensibilisation alors que la dose de corticoides administrée est faible ou le traitement de courte durée (9). Nous avons déjà signalé qu'il pouvait exister des différences parfois très considérables dans la sensibilité des différentes espèces animales aux effets toxiques qui accompagnent le surdosage en Na et minéralo-corticoides.

Le poulet (10) et le rat (11) sont particulièrement sensibles à ces actions; cependant même chez le rat, en étudiant diverses souches on peut trouver des différences de résistance et de susceptibilité (12): les rats de la souche Sherman sont plus résistants que ceux de la souche Wistar aux effets de la désoxycorticostérone. Cette résistance se montre par l'augmentation de la longueur nécessaire du traitement pour produire les mêmes modifications, de la fonction et de la morphologie du rein. Curieusement l'auteur de ce travail note qu'il n'y

- 
- |                                    |                           |
|------------------------------------|---------------------------|
| 6- Selye et coll. 381/49           | Leathem et coll. 2125/43  |
| Guillemin 2068/52                  | Knowlton et coll. 2010/46 |
| 7- Selye 1100/50                   | Carnes et coll. 2121/41   |
| 8- Braun-Menendez et coll. 2115/50 | Harrison 2122/46          |
| Braun-Menendez 2110/50             | 10- Selye 203/42          |
| 9- Bechgaard 992/49                | Selye 222/43              |
| Sayers 2118/49                     | 11- Selye 163/40          |
| Braun-Menendez et coll. 2124/44    | Selye 182/41              |
| Gaudino 593/44                     | 12- Friedman 7/48         |

a pas de modification dans la sensibilité au développement de l'hypertension artérielle et, fait important que nous retrouverons plus loin, il précise que le développement de l'hypertension précède toute interférence avec la fonction rénale révélée par les chiffres des différentes clearances. Le chien, le cobaye, le hamster, le singe, la souris et le chat ont, en présence de sodium dans leur régime (nourriture et boisson), montré à degrés plus ou moins marqués les lésions caractéristiques d'hyalinose artérielle après le surdosage en désoxycorticostérone (13).

Quelques auteurs ont dit avoir obtenu de l'hypertrophie rénale des lésions du parenchyme rénal et de l'hypertension chez le rat après administration de désoxycorticostérone sans supplément de sodium à leur régime normal (14). Mais quand le contenu exact en sodium des régimes est donné on s'aperçoit qu'ils étaient particulièrement riches en sel. Par contre, d'autres (15) ont rapporté qu'ils avaient pu produire de l'hypertension artérielle chez le rat, sans surdosage en désoxycorticostérone ou avec quelque autre minéralo-corticoïde, mais simplement par un traitement de six semaines avec 2% de sodium dans l'eau de boisson. L'autopsie montrait un certain degré d'hypertrophie du cœur et des reins en accord avec le poids corporel et avec les chiffres de l'hypertension, mais aucune lésion de néphrosclérose ou d'hyalinose n'a jamais été rapportée. Nous avons repris ces expériences (16) en donnant à des animaux non sensibilisés, c'est à dire, n'ayant pas subi la néphrectomie unilatérale, une solution de chlorure de sodium à 2% comme boisson pendant quatre semaines. Nous

---

13- Hall 2013/46  
Selye 239/46  
Selye 1100/50  
Selye et Hall 330/43  
Lamy et coll. 2119/49  
Carmona et coll. 2120/51

14- Green et coll. 720/48  
Friedman et coll. 1152/49  
Friedman et coll. 2001/49  
Friedman 2000/48  
15- Sapirstein 1215/50  
16- Guillemin 2123/52

n' avons pas remarqué d' augmentation importante de la pression artérielle et en tout cas aucune lésion ni du rein ni du myocarde n' a été notée.

Signalons que l' administration du sodium dans la boisson n' est pas le seul moyen de provoquer hypertension et lésions cardio-vasculaires: le sodium ajouté en excès à la nourriture permet d' obtenir les mêmes lésions cardio-vasculaires du syndrome d' hyalinose — au moins chez le poulet qui, comme nous l' avons vu plus haut, est un animal particulièrement sensible — (17).

La présence du sodium est encore nécessaire pour que puisse être mise en évidence l' action hypertensive immédiate de la désoxycorticostérone chez l' homme hypertendu ou chez le chien hypertendu spontanément ou par la méthode de Goldblatt (17a). Nous reviendrons d' ailleurs plus bas sur ces expériences. De même, les réadministrations successives de sodium dans la boisson font-elles à chaque fois, monter le chiffre de la pression artérielle des animaux antérieurement traités à la désoxycorticostérone — cf. infra, hypertension méta-corticosurrénalienne, chap. V. (17b).

Plusieurs auteurs ont rapporté l' effet diurétique du traitement combiné de désoxycorticostérone et de sodium et l' on a même parlé de " pseudo diabète insipide" produit par la désoxycorticostérone (18). Nous reviendrons plus loin dans notre chapitre sur les modifications des liquides dices et circulants de l' organisme par la désoxycorticostérone, sur le syndrome de polydypsie et de polyurie: mais nous voudrions rappeler ici qu' il ne semble pas

---

17- Kare et coll. 2127/48  
17a- Perera 2134/47  
Perera et coll. 702/44  
Perera et coll. 502/47  
Rodbard et coll. 672/42  
17b- Guillemin 2135/52

18- Ragan et coll. 53/40  
Winter et coll. 52/43  
Selye 277/40  
Winter et coll. 2126/42  
Ferrebee 2020/41  
G... 510/40

être dû à la désoxycorticostérone seule et que cette action qui était attribuée au stéroïde dépend de la présence de sodium soit dans le régime soit dans le liquide de boisson (19). Les travaux de Braun-Menendez en particulier montrent que si le rat est soumis à un régime complètement dépourvu de sel ou pauvre en sodium, l'administration de désoxycorticostérone ne produit aucune augmentation ni de la quantité d'eau ingérée ni de la diurèse. Si l'on ajoute du chlorure de sodium (4%) dans le régime, la désoxycorticostérone produit alors une légère augmentation de l'absorption d'eau. C'est uniquement quand la seule boisson possible pour l'animal est une solution de chlorure de sodium à 0,8 ou 1%, que l'absorption et l'élimination de ces liquides peuvent augmenter d'une façon considérable par la désoxycorticostérone (20). Ce même expérimentateur a récemment étudié les modifications de l'absorption de boisson et de la diurèse du rat traité à la désoxycorticostérone et ayant libre accès à la fois à une solution salée à 1% et à de l'eau ordinaire (21). Vers le deuxième ou troisième jour du traitement à la désoxycorticostérone, les animaux commencent d'augmenter leur consommation de la solution saline alors que diminue leur absorption d'eau. Cet appétit pour le sodium existe pendant tout le temps du traitement avec la désoxycorticostérone et même pendant plusieurs jours après qu'on arrête l'injection de cette hormone et est un exemple couramment cité contre la généralisation de la loi de Richter. En effet, pour Richter (22), les modifications possibles de l'appétit dans des conditions dangereuses ou pathologiques sont un mécanisme

---

19- Braun-Menendez 2110/50  
Braun-Menendez 2109/50  
Braun-Menendez 2115/50  
Ragan 53/40

Rice et coll. 51/43  
20- Braun-Menendez 2110/50  
21- Braun-Menendez 2110/50  
22- Rice et coll. 51/43



de défense contre les circonstances anormales. L'animal recherche en effet telle nourriture ou boisson qui est la moins toxique pour lui ou qui lui permet de lutter au mieux contre tel processus pathologique expérimental auquel il est soumis; il diminue d'autant et en même temps, l'absorption de ces substances qui sont, au contraire, nocives ou dangereuses pour sa survie.

Le rat soumis au traitement à la désoxycorticostérone et qui peut à volonté boire du sodium ou de l'eau ne suit donc pas cette loi téléologique puisqu'au contraire l'augmentation de son appétit pour le sodium favorise et accélère le développement des lésions rénales et d'hypertension. La même constatation est faite chez le chien qui, recevant de la désoxycorticostérone, boit des quantités tellement considérables d'une solution salée plutôt que d'eau qu'il a aussi à sa disposition qu'en quelques jours se développent chez lui des paralysies progressives d'hypopotassémie (23) qui peuvent d'ailleurs être fatales par parésies des muscles respiratoires (24). Nous avons mentionné l'étiologie possible de ces paralysies en les qualifiant d'hypopotassémiques: en effet, il suffit d'injecter dans les veines de ces chiens quelques centimètres cubes d'une solution iso- ou hypertonique de chlorure de potassium pour qu'en quelques minutes les animaux retrouvent leur tonus et leur excitabilité musculaire normale et que disparaissent les signes parétiques ou paralytiques (25). Nous reviendrons plus loin sur cette hypothèse du rôle de l'hypopotassémie

---

23- Ferree et coll. 2020/41  
Hegnauer 62/43  
Darrow 64/44  
24- Muntwyler et coll. 60/44

Selye 247/47  
25- Ferree et coll. 2020/41  
26- Braun-Menendez 2110/50

dans l'explication étiologique des lésions causées par le traitement combiné de sodium et de désoxycorticostérone.

Autre attaque à la loi de Richter, les résultats d'une expérience de Braun-Menendez (26) dans laquelle on donne à des rats traités à la désoxycorticostérone, libre accès à trois flacons, d'eau distillée, de solution isotonique de chlorure de sodium, et de chlorure de potassium. L'administration à ces animaux de désoxycorticostérone pendant huit jours produit une augmentation considérable de l'absorption de la solution chlorurée sodique et ne change pratiquement pas celle de l'eau distillée ou de la solution de potassium. Le même investigateur rapporte dans le même travail (26) une autre expérience dans laquelle il donne à plusieurs groupes de rats le choix entre de l'eau distillée et des solutions aqueuses, à 0,7 M de chlorure de sodium, chlorure de potassium, chlorure de calcium, chlorure de magnésium, chlorure d'ammonium. Dans un autre groupe de la même expérience on donne des solutions à la même concentration (0,7 M) de phosphate de sodium, sulfate de sodium, bicarbonate de sodium, chlorure de sodium, citrate de sodium et de l'eau distillée. Le traitement à la désoxycorticostérone dans le premier groupe augmente dès les premiers jours l'absorption de la solution de chlorure de sodium et de chlorure d'ammonium, alors que diminue la soif pour l'eau distillée et la solution de chlorure de magnésium. Dans le second groupe c'est encore l'absorption de chlorure de sodium qui est la plus importante suivie immédiatement de celle de phosphate de sodium avec la constatation que, à mesure qu'avance le traitement à la désoxycorticostérone, augmente l'absorption du chlorure de sodium aux dépens de la solution de phosphate de sodium.

Quel est le rôle du sodium dans le développement des lésions fonctionnelles et organiques du traitement combiné: désoxycorticostérone — Na?

Nous avons mentionné plus haut (cf. p. 31) que l'administration de désoxycorticostérone (et de minéralo-corticoides en général) chez l'animal dont le régime était complètement privé de sodium ne produisait aucune des lésions fonctionnelles ou organiques, caractéristiques du surdosage DCA— Na. D'autre part, l'administration concomitant de sels acidifiants —  $(\text{NH}_4)\text{Cl}$ ,  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ ,  $(\text{NH}_4)\text{NO}_3$ ,  $\text{CaCl}_2$  — qui agissent en facilitant l'excrétion du sodium (27) prévient le développement du syndrome d'hypertension et d'hyalinose dû au surdosage en désoxycorticostérone et Na (28). Même explication pour l'action identique des thiocyanates (29).

Certaines substances diminuant la perméabilité des membranes inhibent le développement du syndrome pathologique dû au surdosage de désoxycorticostérone et de sodium; le mécanisme invoqué est, là encore, l'empêchement de la participation du sodium (30). Les résines à échange cationique utilisées par les cliniciens pour aider à l'élimination du sodium dans les cas de décompensation cardiaque, d'œdèmes cardiaques (31) n'ont pas été étudiées à notre connaissance dans le syndrome d'hyalinose expérimentale par les minéralo-corticoides.

La présence du Na semble ainsi absolument nécessaire pour

---

27- Selye 1100/50

28- Selye et coll. 370/45

Selye et coll. 335/45

Selye et coll. 356/45

29- Perera 1377/50

30- Guillemin 1511/51

Guillemin 1510/51

31- Beck et coll. 2128/51

Bonner 2121/52

qu' apparaissent les symptômes fonctionnels et morphologiques de l' intoxication à la désoxycorticostérone. Avant d' en tirer quelque hypothèse pathogénique, voyons, inversement, quels sont les effets de la désoxycorticostérone sur le métabolisme normal des électrolytes et plus particulièrement de Na et de K.

Loeb et ses collaborateurs (32) ont étudié les modifications du métabolisme électrolytique chez le chien soumis à un traitement à la désoxycorticostérone avec ou sans supplément de chlorure de potassium. Ils ont montré que la désoxycorticostérone produisait une augmentation de la concentration du sodium sérique et une diminution de celle du potassium; la chute du potassium sérique étant d' ailleurs moins marquée chez les animaux qui, avec la désoxycorticostérone, recevaient le supplément de chlorure de potassium. Ces modifications s' accompagnaient d' ailleurs de changements dans l' équilibre des diverses phases liquides de l' organisme sur lesquels nous reviendrons plus loin.

Pendant cette étude un tableau clinique de faiblesse musculaire, d' abaissement du tonus et de paralysie progressive aboutissant même à la mort par paralysie des muscles respiratoires, apparut chez tous les animaux recevant la désoxycorticostérone seule. Le syndrome parétique n' apparaissait pas ou était beaucoup moins marqué chez les chiens recevant le chlorure de potassium.

L' analyse chimique du tissu musculaire pendant toute la période de traitement a montré une diminution considérable du taux de sodium intracellulaire; l' intensité de la chute de sodium intracellulaire était parallèle

à l'intensité des phénomènes paralytiques. D'autre part, chez les animaux recevant avec la désoxycorticostérone du chlorure de potassium et chez qui n'apparaissent pas les paralysies, le taux de potassium intra-cellulaire reste normal; de plus, le calcul de la quantité de sodium intra-cellulaire présent dans les muscles des animaux paralysés indique que chez ceux-là environ 30% du potassium du tissu musculaire a été remplacé par du sodium. En tenant compte des concentrations du sodium et du chlorure dans le sérum et dans le tissu musculaire après extraction des graisses, les mêmes auteurs (33) arrivent à la conclusion que le remplacement du potassium par le sodium se fait à peu près sur une base de 1 pour 1, un atome de sodium entrant dans la cellule musculaire pour un atome de potassium qu'elle perd. De plus, l'action protectrice du chlorure de potassium contre les paralysies est indépendante de la concentration sérique du sodium; il semble que l'on puisse parler des effets de l'hormone sur les électrolytes intra-cellulaire comme une action par laquelle le potassium perdu par les cellules est remplacé par le sodium plutôt que comme d'un effet par lequel une concentration élevée de sodium extra-cellulaire produirait un déplacement du potassium intra-cellulaire. En d'autres termes, dans ces expériences, il semble que le sodium ne pénètre dans la cellule que quand et parce qu'elle perd du potassium.

Ces effets de la désoxycorticostérone sur le métabolisme des électrolytes ont été confirmés par de très nombreux expérimentateurs (34) avec

---

33- Ferrebee et coll. 2020/41

34- Darrow 64/44

Darrow 1872/50

Hegnauer 62/43

Muntwyler et coll. 60/44

Zwemer et coll. 564/37

Davis et coll. 1797/51

Green et coll. 1706/51

Perera et coll. 1865/50

Locke et coll. 1719/51

Zwemer et coll. 585/36

différentes techniques et en particulier avec l'emploi du Na et du K radioactifs (34a). Ils ont d'autre part été vérifiés chez l'homme (35). Rappelons ici, sans nous étendre plus longuement que ces modifications de la balance électrolytique par la désoxycorticostérone sont l'inverse de ce que cliniciens et expérimentateurs ont démontré dans l'insuffisance surrénale, aiguë ou chronique, soit après surrénalectomie expérimentale soit dans la maladie d'Addison (36).

Pour Loeb ces résultats s'interprètent en attribuant à la désoxycorticostérone un rôle d'abaissement du seuil rénal pour l'ion potassium; l'augmentation de l'excrétion du K abaisse alors la concentration sérique du potassium et modifie l'équilibre entre le K extra-cellulaire et intra-cellulaire aux dépens de la cellule qui se charge en Na (37).

Ainsi le facteur commun de toutes ces conditions expérimentales ou cliniques semble bien être le sodium et non le corticoïde administré: les troubles du métabolisme électrolytique de l'insuffisant surrénalien s'ils sont corrigés par la désoxycorticostérone le sont aussi par l'absorption de sodium; les lésions d'hyalinose, hypertension, néphrosclérose produites par le traitement combiné DCA + Na n'apparaissent pas en l'absence du sodium qui seul,

---

34a-Gaudino et coll. 1225/49  
Overman et coll. 1729/51  
Overman et coll. 1801/51  
Franke et coll. 1810/51  
Overman et coll. 1728/51  
35- Elkinton et coll. 1873/50  
Zieler et coll. 1264/48  
Perera et coll. 1865/50  
Thorn et coll. 91/37  
Locke et coll. 1719/51  
Hoagland et coll. 547/48

36- Loeb 2028/40  
Selye 247/49  
Snyder et coll. 1800/51  
Franke et coll. 1810/51  
Davenport 2129/41  
Monnet 2130/41  
Rowntree et coll. 2131/31  
Hegnauer et coll. 2037/36  
Muntwyler et coll. 2040/40  
Thorn et coll. 2035/39  
37- Ferrebee et coll. 2020/41

dans certaines conditions expérimentales peut les reproduire. Les minéralo-corticoides ne joueraient en fait qu'un "rôle favorisant", facilitant les effets physiologiques ou pathogéniques de l'ion sodium.

Or, si au premier temps de l'hypertension par les minéralo-corticoides, l'augmentation de la pression artérielle peut être rapportée à des variations du volume des liquides circulants, comme nous le verrons plus loin (38), et à une variation parallèle du sodium extra-cellulaire (39), il n'en est plus de même au stade de lésions rénales et d'hyalinose où l'on est en présence d'une hypertension sèche (40): tous ces faits nous ont conduit à postuler l'action pathogénique intra-cellulaire de l'ion de sodium. Constatant que le sodium intra-cellulaire augmentait sous l'influence du traitement à la désoxy-corticostérone, Loeb, comme nous le rappelions plus haut (41), l'expliquait par l'abaissement du seuil rénal de l'élimination du potassium; l'augmentation du sodium intra-cellulaire n'étant en somme qu'un phénomène de compensation purement osmotique pour la perte du K. Sans être en contradiction avec cette interprétation, nous avons cependant avancé une hypothèse pour un mode d'action différent (42): il est de plus en plus probable que les minéralo-corticoides augmentent la perméabilité des membranes; des observations anciennes (43), très controversées d'ailleurs, qui rapportaient cette action semblent être confirmées

- 
- 38- Guillemin 2005/49  
39- Braun-Menendez 2109/50  
    Braun-Menendez 2110/50  
    Guillemin 2005/49  
40- Guillemin et coll. 2066/50  
41- Ferrebee et coll. 2020/41

- 42- Guillemin 1511/51  
    Guillemin et coll. 1510/51  
43- Fine et coll. 1257/42  
    Freed et coll. 1255/41  
    Hechter et coll. 1119/42  
    Hechter et coll. 1321/41

par les études récentes sur l'antagonisme entre minéralo- et gluco-corticoides (44). Nous nous sommes alors demandé si les minéralo-corticoides agissant au niveau de la membrane de la cellule ne facilitaient pas l'entrée intra-cytoplasmique de l'ion sodium et particulièrement au niveau du tube contourné proximal pour lequel on connaît leur action morphologique élective; ainsi s'expliquait ce "rôle favorisant" que nous leur attribuions plus haut envers l'action pathogénique du Na et ainsi pouvaient-ils faire du rein un organe hypertenseur. Nous avons alors pu montrer que l'administration concomitante de désoxycorticostérone et de sodium avec une substance diminuant la perméabilité des membranes ((3277 R.P. ou chlorhydrate de (1-diméthyl-amino-2'-méthyl, l'éthyl-N-)dibenzo-para-thiazine)) rétablissait les choses à la normale en ce sens que nous avons inhibé les modifications fonctionnelles (hypertension) et morphologiques (périartérite noueuse, néphrosclérose) qui normalement sont produites par le surdosage en minéralo-corticoides (45). De plus, nous avons montré que l'administration du 3277 R.P. inhibait ou tendait à ramener vers la normale les modifications du métabolisme des électrolytes, sériques et tissulaires normalement produites par la désoxycorticostérone (46).

De tels résultats ne nous permettent pas de démontrer la justesse de notre hypothèse de travail; ils sont cependant en parfait agrément avec elle puisque les effets fonctionnels, morphologiques et métaboliques prévus ont été obtenus. Une publication récente du laboratoire de Szent-Györgyi (47)

---

44- Coutu 1373/50

Coutu et coll. 1517/50

Seifter et coll. 1472/49

Seifter et coll. 2132/49

Ducommun 2133/52

Selye 1100/50

45- Guillemain 1511/51

Guillemain et coll. 1510/51

46- Koch et coll. 1991/52

47- Hadju et coll. 2022/52



étudie l'effet de la désoxycorticostérone libre sur le " staircase phenomenon" ou " phénomène de l'escalier de Bowditch qui se produit quand après une pause mécanique on excite le myocarde isolé de la grenouille. Là encore, les auteurs expliquent leurs résultats par un effet de la désoxycorticostérone sur " l'atmosphère ionique" du cytoplasme, action médiée par une augmentation de la perméabilité de la membrane cellulaire produite par le stéroïde.

Il ne semble donc pas impossible de concevoir avec cette théorie que les effets pathologiques produits par le surdosage en désoxycorticostérone ou en minéralo-corticoides ne sont en somme que l'augmentation anormale de ces propriétés physiologiques de rétention tissulaire du sodium dans les conditions que crée l'expérimentateur. Comme nous l'avons dit plus haut et comme nous pensons l'avoir amplement illustré, l'activité pathogénique nous semble liée beaucoup plus à l'ion sodium qu'à la présence, même en excès, de molécules de la désoxycorticostérone. Les minéralo-corticoides en excès permettent d'une façon anormale l'entrée du sodium dans la cellule, l'ion Na étant l'agent responsable en dernier lieu des modifications métaboliques et fonctionnelles qui en découlent, nous ne pensons pas que l'on puisse parler d'intoxication par les minéralo-corticoides ou d'effets toxiques de la désoxycorticostérone.

Il n'y a d'effets toxiques que du sodium, facilités par des doses anormales de désoxycorticostérone: rappelons ici en résumé que des doses massives de désoxycorticostérone ne se traduisent par aucune lésion en l'absence de sodium et qu'inversement le sodium peut produire les lésions que

nous avons décrites au long plus haut, en l'absence complète de désoxycorticostérone. Or nous ignorons tout de ce que peut produire dans le protoplasme des cellules vivantes la substitution de sodium, au potassium qui y est physiologiquement l'ion intra-cellulaire. Cette substitution pourrait conduire à des changements du métabolisme enzymatique tels qu'ils permettraient peut être d'aborder sous un jour nouveau la formation des substances responsables de l'hyalinose.

CHAPITRE III.

ACTION DE LA DESOXYCORTICOSTERONE SUR  
LES LIQUIDES FIXES ET CIRCULANTS DE L'ORGANISME

ACTION DE LA DESOXYCORTICOSTERONE SUR  
LES LIQUIDES FIXES ET CIRCULANTS DE L'ORGANISME

La polyurie et la polydipsie sont vraisemblablement les deux phénomènes fonctionnels qui ont, avant toute autre manifestation, frappé les premiers expérimentateurs et cliniciens qui étudiaient les effets physiologiques ou physiopathologiques de l'injection de désoxycorticostérone (1).

Loeb et son groupe (2) montrent en effet que contrairement à ce qui se passe chez l'animal surrénalectomisé l'injection de 25 mg par jour de désoxycorticostérone au chien normal ne produit ni accumulation importante de liquide extra-cellulaire ni déficience myocardique mais déclenche un syndrome de polydipsie et de polyurie extrêmement net, ressemblant à celui du diabète insipide. Ils montrent que la soif de ces animaux est augmentée du simple au double après quelques jours de traitement, que l'excrétion d'une urine de densité inférieure à la normale l'accompagne et que ces phénomènes polydipsiques et polyuriques ne peuvent pas être rattachés à une rétention anormale de sodium et d'eau, dans les tissus. Dès ces premiers travaux, Loeb remarquait que l'administration de sodium dans l'eau de boisson (ClNa, 40 à 80 mEq par 24 heures) augmente nettement l'absorption de la boisson et l'excrétion urinaire. C'est au cours de cette partie de l'expérience qu'on observa pour la première fois l'apparition de paralysies progressives, rappelant la "paralysie familiale périodique", dis-

---

1- Ragan et coll. 53/40  
Winter et coll. 52/43  
Rice et coll. 51/43

Mulinos et coll. 89/41  
Kuhlman et coll. 2025/39  
2- Ragan et coll. 53/40

paraissant quand on donne du potassium et que nous avons rapportées plus haut (cf. chapitre II). L'hormone anti-diurétique du lobe postérieur administrée à ces animaux montre que le principe anti-diurétique rétro-hypophysaire n'a que peu d'effet sur le syndrome polydipsie-polyurie du chien traité au sodium et à la désoxycorticostérone.

De ce premier travail on pouvait déjà tirer les conclusions suivantes: le syndrome polydipsie-polyurie produit par l'acétate de désoxycorticostérone chez le chien (et chez le rat) était augmenté d'une façon considérable par l'administration d'eau salée au lieu d'eau ordinaire; ce syndrome, malgré sa ressemblance d'avec le diabète insipide s'en différenciait par le fait que l'hormone anti-diurétique du lobe postérieur était peu active contre lui et que d'autre part la restriction de boisson et de tous les liquides alimentaires ingérés pendant 24 heures ne se traduisait pas par une déshydratation importante de l'organisme comme on le voit dans le diabète insipide (4).

Il semblait donc s'agir beaucoup plus d'un syndrome d'augmentation primitive de la soif se traduisant secondairement par le tableau polyurique, permettant ainsi à l'animal de lutter efficacement contre la rétention excessive de sodium due au surdosage en hormone minéralo-corticoïde. L'écoulement anormalement rapide d'une quantité supérieure à la normale d'une urine à faible tension osmotique pouvait en effet, tendre à contrebalancer l'augmentation par la désoxycorticostérone de la réabsorption du sodium au niveau des tubules (5).

---

3- Ragan et coll. 53/40  
Gaunt et coll. 1271/49

4- Ragan et coll. 53/40  
5- Green et coll. 719/48

Le traitement à la désoxycorticostérone chez le chien porteur d'un diabète insipide augmente la sévérité du syndrome de polydipsie-polyurie dû à une lésion rétro-hypophysaire (6). Pas plus dans ces conditions que chez l'animal normal recevant de la DCA, ces auteurs montrent que n'agit l'hormone anti-diurétique du lobe postérieur même quand la pitressine est donnée à des doses beaucoup plus élevées que celles qui ramènent à une élimination normale un chien porteur de diabète insipide.

L'effet favorable de la désoxycorticostérone sur la survie de l'animal bilatéralement néphrectomisé rapporté par Selye (7) a été critiqué (8), puis confirmé (9) par plusieurs auteurs qui en particulier ont étudié l'effet de la désoxycorticostérone chez l'animal bilatéralement néphrectomisé et surrénalectomisé d'une part et chez l'animal normal soumis à l'intoxication par l'eau d'autre part (10). Nous ne nous arrêtons qu'à cette partie de l'expérience pour rapporter que la désoxycorticostérone augmente la survie du rat intoxiqué par le gavage de 12 à 15 cc d'eau distillée et que cet effet semble bien être dû à la stimulation de la diurèse par la désoxycorticostérone. (11).

Braun-Menendez a d'ailleurs rapporté récemment que le syndrome de polyurie-polydipsie chez le rat qui reçoit de la désoxycorticostérone

---

6- Winter et coll. 52/43

7- Selye 172/40

Selye et coll. 358/41

8- Winkler et coll. 2136/42

Durlacher et coll. 2137/42

Bondy et coll. 453/47

9- Gaunt 2026/43

Birnie et coll. 2138/47

Birnie et coll. 2/48

Birnie et coll. 927/48

Gaunt et coll. 1271/49

10- Birnie et coll. 927/48

11- Gaunt 2026/43

Gaunt 1271/49

soit en implantation soit en injection sous-cutanée est complètement aboli si les animaux reçoivent un régime dépourvu de chlorure de sodium (12). En fait, ce n'est que si la seule boisson possible est de l'eau salée à 0,8 ou 0,9% que se développe chez le rat ce pseudo diabète insipide. Nous avons rapporté plus haut comment, quand le rat traité à la désoxycorticostérone peut choisir entre de l'eau salée et de l'eau ordinaire il augmente la quantité de sodium qu'il absorbe en choisissant électivement la solution saline; c'est alors que se développe le syndrome polyurique caractéristique et nous nous sommes longuement étendus dans les pages précédentes sur les résultats de cette expérience, qui infirment la loi de Richter en précipitant l'apparition des lésions rénales et la mort de l'animal par hypertension et hyalinose néphro-cardio-vasculaire (cf. chapitre II).

Le volume sanguin et le volume des liquides extra-cellulaires sont augmentés par la désoxycorticostérone chez l'addisonien et l'homme normal comme l'ont rapporté bon nombre de cliniciens (13). Plusieurs expérimentateurs ont confirmé ces résultats chez le chien normal et surrénalectomisé (14) et chez le rat (15). Dans des expériences présentées partiellement ailleurs (16) et que nous rapportons in extenso dans cette thèse (cf. chapitre VI),

- 
- 12- Braun-Menendez 2109/50  
Braun-Menendez 2002/50  
13- Clinton et coll. 88/43  
Loeb 2139/42  
Perera et coll. 702/44  
Perera et coll 502/47

- 14- Swingle et coll. 2031/41  
Clinton et coll. 2140/41  
Gaudino et coll. 1225/49  
15- Selye et coll. 313/40  
Braun-Menendez et coll. 2003/49  
16- Guillemain 2005/49

nous avons pu montré que l'administration de désoxycorticostérone chez le rat sensibilisé par néphrectomie unilatérale et dont la boisson est une solution saline à 1% produit une augmentation du chiffre du volume sanguin dès les tous premiers jours du traitement à la désoxycorticostérone. L'étude chronologique de ces variations pendant que se continue le traitement aux minéralocorticoïdes, nous a montré qu'après un clocher immédiat le volume sanguin de ces animaux retourne rapidement à la normale pour ne plus montrer d'altération après quelques semaines. Ces mêmes résultats nous ont été confirmés par Braun-Menendez et ont été rapportés par d'autres (17). Un fait qui nous a paru intéressant dans ces expériences est la parfaite corrélation des courbes de modification du volume sanguin et de la tension artérielle. La mesure quotidienne de la pression artérielle chez ces animaux nous a permis de mettre en évidence une phase hypertensive extrêmement précoce et qu'à notre avis nombre d'expérimentateurs avait manquée parceque leurs premières mesures de la pression artérielle étaient beaucoup plus tardives que celles que nous avons préconisées et utilisées (18). Certains de ces expérimentateurs en particulier (19) disent bien que l'hypertension à la désoxycorticostérone quand elle se développe ne le fait qu'après que l'on a vu l'absorption liquidienne revenir à la normale et, qu'en fait, le chiffre maximal de l'absorption liquidienne est obtenu chez un animal dont la tension artérielle est encore normale, celle-ci n'atteignant des

- 
- 17- Braun-Menendez 504/50  
Green et coll. 718/48  
Gaudino et coll. 1225/49  
18- Grollman et coll. 908/40  
Selye 203/42  
Selye 222/44

- Selye 227/44  
Selye et coll. 332/44  
Hall et coll. 701/46  
Dontigny 541/48  
19- Green et coll. 719/48



niveaux hypertensifs que beaucoup plus tard. Dans cette même publication et dans une autre encore (20), Green et ses collaborateurs disent que le supplément de sodium donné dans l'eau de boisson n'est même pas nécessaire pour tenir l'hypertension artérielle. Nous avons vu précédemment comment il fallait considérer ces résultats (cf. chapitre II).

Nous avons donc pu montrer que dans les tous premiers jours d'un traitement à la désoxycorticostérone l'hypertension artérielle, ou en tous cas un chiffre de tension artérielle supérieure à la normale est possible et que la courbe des variations de ce chiffre de la tension artérielle est parallèle à celle des chiffres de modification du volume sanguin. Un point important que nous ne ferons que mentionner ici dans ce chapitre où il n'est pas de mise d'en discuter plus longuement et sur lequel nous reviendrons plus bas, est le fait que ces modifications du volume sanguin dans cette première phase de l'hypertension à la désoxycorticostérone sont les seules variables que nous avons pu mettre en évidence alors qu'en particulier l'histologie du parenchyme rénal est absolument normale. Le sodium plasmatique d'autre part ne semble pas à lui seul expliquer les variations du volume sanguin: les variations concomitantes de la natrémie sont difficilement significatives à l'analyse statistique et leur courbe, quoique identique à celle du volume sanguin, présente cependant un déphasage qui montre à lui seul qu'il n'y a pas pour l'une et l'autre un seul mécanisme explicatif. La rétention hydrique y joue un rôle important car la polydipsie de ces animaux absolument parallèle

aux variations du volume sanguin peut atteindre jusqu'à 250 cc par 24 heures et par animal (21).

On a reconnu qu'il devait exister un rapport entre la cortico-surrénale et la distribution de l'eau dans les différents compartement de l'organisme depuis que fut mise en évidence dans les cas d'insuffisance surrénalienne l'hémoconcentration qui est maintenant devenue classique (22). Divers investigateurs (23) ont alors suggéré que cette hémoconcentration était vraisemblablement en rapport avec une diminution du volume plasmatique, ce qui était confirmé par la suite grâce à la mesure directe du volume plasmatique (24). De plus, le traitement avec des doses optimales de désoxycorticostérone chez l'animal surrénalectomisé rétablit le volume du plasma à la normale (25). Comme on connaissait bien les modifications des électrolytes du sérum pendant l'insuffisance surrénalienne (26), qu'on avait montré qu'ils étaient l'inverse de ce qu'on obtenait par le surdosage avec la désoxycorticostérone (voir bibliographie du chapitre antérieur), on chercha s'il existait des variations simultanées et concomitantes des électrolytes et de l'eau dans les tissus de l'animal en insuf-

---

21- Guillemin 2005/49  
22- Banting 2027/26  
Lucas 2028/26  
23- Selye 149/38  
Swingle et coll. 2033/33  
24- Swingle 2034/34  
Thorn et coll. 2035/39  
Clarke et coll. 2030/47  
Gaudino et coll. 1225/49

Overman et coll. 1870/51  
25- Thorn et coll. 2035/39  
Loeb 2029/40  
Clarke et coll. 2030/47  
26- Banting et coll. 2027/26  
Lucas 2028/26  
Silvette 2036/34  
Hegnauer et coll. 2037/36

fisance surrénalienne ou surdosé en désoxycorticostérone (27). L'étude du volume de l'eau tissulaire chez l'animal en insuffisance surrénalienne basée sur l'assomption que l'ion Cl se distribuait d'une façon régulière et uniquement dans l'espace extra-cellulaire montra en effet qu'il y avait dans ces conditions un mouvement de l'eau des espaces interstitiels vers le volume intra-cellulaire (28).

Des études récentes (29) avec des moyens plus précis ont étudié les modifications de l'eau dans différents volumes des liquides fixes et circulants de l'organisme et ont cherché à les rapprocher des modifications du métabolisme des électrolytes et du fonctionnement rénal.

Ils ont ainsi mesuré simultanément le volume des liquides extra-cellulaires (espace de l'inuline), le volume total de l'eau (espace de l'eau lourde,  $D^{2}O$ ), le volume des liquides intra-cellulaires, le volume occupé par le sodium radioactif et le potassium radioactif ( $^{24}Na$ ,  $^{42}K$ ), le volume du plasma, l'espace du thiocyanate et étudié les fonctions rénales chez le chien traité à la désoxycorticostérone, avec de l'extrait cortical et chez le chien en insuffisance surrénalienne après surrénalectomie bilatérale. Ils ont ainsi montré que la désoxycorticostérone produit une diminution du volume des liquides intra-cellulaires, une augmentation de l'espace des liquides extra-cellulaires. Les concentrations du sodium et du potassium intra-cellulaires é-

---

27- Muntwyler et coll. 2040/40  
Darrow et coll. 2039/39  
Harrison et coll. 2038/38  
Hegnauer et coll. 2037/36  
Silvette 2036/34

28- Darrow et coll. 2039/39  
Harrison et coll. 2038/38  
Muntwyler et coll. 2040/40  
29- Gaudino et coll. 1225/49

taient l'une et l'autre élevées au moment de la réponse maximale à l'agent thérapeutique. Pendant le syndrome d'insuffisance surrénalienne, par contre, le volume des liquides intra-cellulaires augmente alors que l'espace occupé par les liquides extra-cellulaires diminue. Les mêmes auteurs font remarquer que la relative stabilité du volume plasmatique, comparée aux variations beaucoup plus grandes que montrait, avec d'autres méthodes, l'espace occupé par les liquides extra-cellulaires n'en fait pas un index sensible des variations de ces derniers. Quant à l'espace mesuré par le thiocyanate, il ne suivait pas les chiffres correspondants à celui occupé par l'inuline.

Les mêmes auteurs rapportent encore que toutes les variations produites par le surdosage en désoxycorticostérone sont transitoires et que le volume sanguin, le volume extra-cellulaire, le volume intra-cellulaire modifiés par le stéroïde, tendent à revenir à la normale malgré la continuation du traitement; nous avons nous-mêmes fait et rapporté la même constatation (cf. chapitre VI)(30).

Comment pouvons-nous expliquer que les minéralo-corticoides puissent à la fois retenir de l'eau dans l'organisme et en faciliter l'excrétion (31)? Nous savons que les minéralo-corticoides, en particulier la désoxycorticostérone, produisent une rétention de sodium dans l'organisme (cf. chapitre II): ceci conduit à une rétention osmotiquement correspondante d'eau, à une augmentation du volume des liquides extra-cellulaires, et même à l'oedème.

Dans les premiers temps du traitement à l'hormone minéralo-corticoïde, si l'animal n'a pas à sa disposition ou si on ne lui administre pas par tubage une grande quantité d'eau, cette rétention sodium— eau pourra masquer et dépasser l'effet diurétique d'inhibition de la réabsorption tubulaire de l'eau et résultera en une diminution du volume des urines. Si le traitement est continué cependant, la rétention du sodium va s'accompagner d'augmentation de la sensation de soif qui va conduire l'animal à ce syndrome de "pseudo diabète insipide" que nous avons décrit plus haut, syndrome qui semble vraisemblablement dû à une augmentation de la soif et à l'inhibition par le corticoïde de la réabsorption tubulaire de l'eau. Si bien que quand ces conditions expérimentales sont réalisées et que les deux facteurs peuvent fonctionner simultanément, on peut avoir chez le même animal une rétention d'eau, c'est à dire une augmentation du volume des liquides extra-cellulaires et une diurèse aqueuse augmentée en même temps. Ainsi il semble bien qu'on peut expliquer l'observation que nous rappelions plus haut et que les minéralo-corticoides peuvent à la fois favoriser la diurèse aqueuse et produire une rétention d'eau.

On peut dire ainsi et c'est par là que nous terminerons ce chapitre sur les effets de la désoxycorticostérone sur les liquides fixes et circulants de l'organisme, que la diurèse normale de l'organisme qui répond à une surcharge en eau dépend à la fois des hormones cortico-surrénaliennes minéralo-corticoides et du principe anti-diurétique de l'hypophyse postérieure: les agents ou conditions qui augmentent la diurèse ne peuvent agir que si l'animal possède des minéralo-corticoides; d'où les déficiences de la diurèse normale ou expérimentale

(test de Robinson, Power et Kepler) que l'on connaît parmi les symptômes de l'insuffisance surrénalienne; l'excrétion d'eau chez l'animal normal même quand il est déshydraté est encore augmentée par l'administration de minéralocorticoïdes (32).

On peut démontrer des effets des hormones corticales sur l'excrétion de l'eau qui ne semblent avoir aucune relation avec le métabolisme ou l'excrétion des électrolytes. Deux actions des hormones minéralo-corticoïdes semblent responsables de leurs effets directs sur la diurèse aqueuse: premièrement, leur présence est nécessaire pour l'existence d'un taux normal de filtration glomérulaire (33). Deuxièmement, les minéralo-corticoïdes inhibent la réabsorption tubulaire de l'eau au niveau du tube distal et ceci est la qualité "sine qua non" de leur action diurétique: la réabsorption tubulaire de l'eau est supérieure à la normale chez l'animal en insuffisance surrénalienne et inférieure à la normale chez l'animal intact surdosé en minéralo-corticoïdes (34). Une cause probable de l'augmentation de la réabsorption tubulaire de l'eau chez l'insuffisant surrénalien est soit une accumulation de, soit une susceptibilité augmentée, aux substances circulantes anti-diurétiques d'origine post-hypophysaire (35). On a en effet mis en évidence de telles substances à effet anti-diurétique dans les urines du chat surrénalectomisé (36), dans le sérum sanguin des

---

32- Silvette et coll. 2024/38  
Osborn et coll. 2141/49  
Mulinos et coll. 89/41  
Winter et coll. 2126/42

33- Gaunt et coll. 1271/49  
Harrison et coll. 2142/39  
Margitay-Becht et coll. 2143/38  
McGavack et coll. 2144/46  
Gersh et coll. 2145/39  
Sanderson 2146/46  
Talbott et coll. 2147/42

34- Margitay-Becht et coll. 2143/38  
McGavack et coll. 2147/42  
Waterhouse et coll. 2148/48  
Silvette et coll. 2024/38  
Sanderson 2146/46  
Gersh et coll. 2145/39  
Harrison et coll. 2142/39  
Boss et coll. 2149/49  
35- Birnie et coll. 2150/49  
36- Martin et coll. 2151/39

rats surrénalectomisés (37) ou des malades atteints de maladie d'Addison (38). D'autre part, on a pu montrer que quand les hormones cortico-surréaliennes sont absentes on a une augmentation considérable de la sensibilité à l'hormone anti-diurétique du lobe postérieur de l'hypophyse (39). Ainsi s'expliqueraient les difficultés de la diurèse aqueuse que l'on connaît chez l'insuffisant surréalien. Une distinction importante doit cependant être faite entre les rôles inverses de l'hormone anti-diurétique du lobe postérieur de l'hypophyse et celui des hormones cortico-surréaliennes: la pitressine est sécrétée à des taux variables et semble répondre d'une manière très sensible aux différences d'états d'hydratation de l'organisme (40). Nous n'avons à l'heure actuelle aucune évidence pour montrer que des fluctuations légères de la charge liquidienne de l'organisme altèrent concomitamment et proportionnellement la sécrétion des minéralo-corticoides de la surrénale. En fait, et dans des limites assez grandes, une augmentation de la sécrétion de l'hormone anti-diurétique rétro-hypophysaire peut antagoniser les effets d'un surdosage en minéralo-corticoides et maintenir une balance aqueuse et une diurèse aqueuse à peu près normales (41). Cependant, l'hormone anti-diurétique rétro-hypophysaire est beaucoup moins effective pour inhiber ce syndrome polyurie-polydipsie dû au surdosage en désoxycorticostérone qu'elle ne l'est envers le véritable diabète insipide d'origine rétro-hypophysaire ou hypothalamique (42). Ceci n'est que la contre partie de l'augmentation des effets anti-diurétiques de la pitressine chez l'animal surrénalectomisé.

---

37- Birnie et coll. 2150/49

38- Gaunt 1271/49

39- Birnie et coll. 2150/49

40- Selye 247/49

41- Silvette et coll. 2024/38

42- Gaunt et coll. 1271/49

Ainsi les hormones cortico-surréaliennes seraient essentielles pour la diurèse aqueuse à quelque niveau que ce soit, mais la régulation fine des échanges de l'eau dépendrait de facteurs qui contrôlent la soif et la sécrétion des hormones anti-diurétiques du lobe postérieur de l'hypophyse. Quand dans un organisme le taux des corticoïdes et celui de l'hormone anti-diurétique du lobe postérieur sont diminués ou même nuls comme dans le cas de l'hypophysectomie complète, la diurèse rapide est impossible (43) quoique rétablie parfaitement par l'administration de minéralo-corticoïdes (44). Ceci démontre une fois de plus le rôle essentiel dans l'excrétion de l'eau à grand volume, des hormones corticales, quelque soit la nature de leurs interactions avec l'hormone anti-diurétique. Peut-être même dans le diabète insipide par lésions rétro-hypophysaire ou hypothalamique l'action des hormones corticales non-inhibées par l'hormone anti-diurétique pituitaire est-t-elle un des facteurs contributif important à la polyurie de ce syndrome.

---

43- Chen et coll. 2152/43  
Joseph et coll. 2153/43  
Pickford et coll. 2154/45

Walker 2155/39  
44- Joseph et coll. 2153/44  
Gaunt et coll. 1271/49



CHAPITRE IV.

ACTION VASCULAIRE DIRECTE ET PERIPHERIQUE  
DE LA DESOXYCORTICOSTERONE

ACTION VASCULAIRE DIRECTE ET PERIPHERIQUE  
DE LA DESOXYCORTICOSTERONE

De nombreux auteurs, cliniciens et expérimentateurs ont invoqué l'explication possible d'une action directe des minéralo-corticoïdes sur le tonus ou la réactivité vasculaire. L'hypotension artérielle des Addisoniens et de l'animal surrénalectomisé rétablie à la normale par la désoxycorticostérone en sont un exemple bien connu pour lequel ce mode d'action a été invoqué (1). Chez le chien, le prétraitement à la désoxycorticostérone a montré une certaine protection contre l'hypotension produite normalement par le traumatisme (2) ou l'irradiation avec une lampe à arc (3), de même que l'extrait cortical total inhibe l'hypotension due au shock par le tourniquet (4); cependant, l'effet vaso-presseur des corticoïdes dans ces expériences aiguës est rarement très remarquable.

Un meilleur exemple d'action directe et périphérique des corticoïdes sur le système cardio-vasculaire nous semble donné par les résultats qu'ont obtenus en clinique les investigateurs qui ont administré la désoxycorticostérone avec ou sans sodium aux malades atteints d'hypotension orthostatique (5). Dans les conditions rapportées par ces deux publications, la désoxycorticostérone en traitement combiné avec le sodium a rétabli à la normale cette

- 
- 1- Thorn et coll. 407/40  
de Gennes et coll. 691/41  
Selye 247/49  
2- Lambret et coll. 2156/41  
3- Graham 2157/43

- 4- Bourque et coll. 2158/45  
5- Gregory 2160/45  
Luft et coll. 1116/49  
Luft et coll. 2159/48

hypotension orthostatique et a même produit de l'hypertension. Mais Luft remarque cependant qu'il est difficile d'éliminer dans l'explication de l'amélioration des symptômes de l'hypotension posturale et de l'anémie artérielle orthostatique, les effets de la désoxycorticostérone sur le débit rénal et le taux de la filtration glomérulaire d'une part et sur l'augmentation du volume sanguin de l'autre part (6).

Plusieurs auteurs ont montré que chez le sujet normal (7) et chez l'addisonien traité à la désoxycorticostérone (8) on peut obtenir une augmentation de l'indice oscillométrique et une diminution de la différentielle par augmentation de la pression diastolique.

Ceci pourrait fort bien être en rapport avec l'augmentation de la force de contraction périventriculaire nécessitée par l'élévation du volume sanguin chez ces individus en hypo-glyco-corticoidisme ou en hypo-suurénalisme et chez qui l'on connaît l'action particulièrement intense de la désoxycorticostérone (9) sur la rétention liquidienne et électrolytique.

Il a été d'autre part rapporté que la contractilité des artères et des veines mésentériques est très augmentée chez le rat chroniquement traité avec la désoxycorticostérone quand on examine les vaisseaux du mésentère in vivo et Chambers (11) avait publié antérieurement que les hormones cortico-

---

6- Luft et coll. 1116/49  
7- Asmussen et coll. 2041/39  
Asmussen et coll. 2042/39  
Raab 674/42

8- Decourt 450/46  
9- Selye 1100/50  
10- Selye 2161/49  
11- Chambers 1073/48

surrénales en injection intraveineuse augmentent la vasomotricité des artéiotes terminales méso-appendiculaires, comme le font l'angiotonine, l'adrénaline, la stimulation sympathique ou une hémorragie aiguë. Curieusement, c'est là la seule affirmation que nous ayons trouvée dans toute la littérature d'un effet direct des corticoïdes sur le tonus vasculaire et encore ne s'accompagne-t-elle dans cette publication en particulier d'aucun protocole expérimental précis et ne semble-t-elle avoir pour base que l'ensemble des expériences faites par Chambers en collaboration avec Shorr (12) sur les artères du méso-appendice. D'ailleurs les résultats des deux publications que nous venons de rapporter nous semblent beaucoup plus en rapport avec l'augmentation par les corticoïdes de la sensibilité des vaisseaux à des substances vaso-pressives du type de l'angiotonine ou de l'adrénaline qu'avec un effet vasopresseur direct des corticoïdes.

Rappelons ici que nous avons démontré plus haut que les différents territoires vasculaires ne semblent pas également sensibles aux effets hyalinisants de la désoxycorticostérone. L'expérimentation chez le rat nous a montré que les artères de moyen, de petit calibre et les artéiotes, du cœur, du pancréas, du rein, du mésentère et du cerveau sont les plus sensibles, et cela approximativement dans l'ordre dans lequel nous venons de les mentionner. Les autres vaisseaux, c'est à dire les artères musculaires par exemple, et d'autre part les veines sont particulièrement résistants à cet effet de la désoxycorticostérone (13). Les capillaires semblent bien ne jamais

---

12- Chambers 1073/48  
Chambers et coll. 1074/47  
Shorr 833/47

13- Selye 360/43  
Selye et coll. 285/44  
Selye et coll. 333/43

être atteints spécialement ou spécifiquement sauf au niveau du système vasculaire du glomérule où nous savons d'autre part que la pression artérielle est très élevée, de par la disposition anatomique du branchement artériel rénal. Il semble bien qu'il existe une corrélation directe entre l'irritation locale due au flux sanguin et à la pression localement élevée (comme on le voit par exemple au niveau des fourches artérielles du mésentère ou du flocculus rénal) et l'apparition précoce et sélective à leur niveau des lésions que nous avons décrites antérieurement dans notre chapitre I.

Sans qu'ils l'aient cependant affirmée, d'autres ont apporté à l'appui de la thèse de l'action directe des corticoïdes des faits plus intéressants. Ce sont les "hypertensions sèches" des addisoniens traités à l'acétate de désoxycorticostérone (14) et les cas d'hypertension suivis de maladie d'Addison (15). En effet, à côté des augmentations de pression et même de l'hypertension artérielle obtenues parfois chez les addisoniens traités à la désoxycorticostérone + sodium et en relation avec les déséquilibres électrolytiques et liquidiens (cf. chapitres II et III), d'autres augmentations tensionnelles peuvent s'observer, de symptomatologie bien différente: il s'agit là d'hypertension manifeste portant surtout sur la systolique apparaissant pré-

---

14- de Gennes et coll. 691/41  
de Gennes et coll. 692/47  
de Gennes et coll. 689/47  
Thorn et coll. 407/40  
McCullagh et coll. 403/40  
Soffer et coll. 671/48  
Luft et coll. 1850/50

Loeb et coll. 2162/39  
15- Perera 21/45  
Laureau 19/48  
E.-Martin 1895/50  
E.-Martin 2050/51  
Nicaud et coll. 1110/44

coement après la greffe ou l'implantation des comprimés de désoxycorticostérone, évoluant rapidement sur un mode absolument sec, ne s'accompagnant ni d'oedème ni d'augmentation du poids et sur laquelle le régime sans sel n'a pas ou peu d'influence. Parfois, sur ce fond d'hypertension bien établie et croissante, apparaissent des phénomènes paroxystiques; le plus souvent cette hypertension est variable, influencée par les conditions psychosomatiques. De Gennes rapporte (16) d'autre part qu'elle peut s'atténuer au moment des rechutes de la maladie d'Addison qui ne parvient pas toujours à l'abaisser. L'évolution est essentiellement à caractéristiques vasomotrices, le plus souvent avec insuffisance cardio-rénale. Parfois (16), le tableau métabolique de la maladie d'Addison persiste, non-influencé par le traitement à la désoxycorticostérone: l'état général est mauvais, l'amaigrissement est continu et cet addisonien moribond est un hypertendu. La majorité des auteurs de ces observations ont envisagé au moins comme explication hypothétique qu'il pourrait s'agir là d'effet direct sur le tonus vasculaire, de la désoxycorticostérone. Mais plusieurs cependant (17) avaient remarqué que les addisoniens qui répondaient par cette hypertension sèche à l'implantation des comprimés de désoxycorticostérone avaient des troubles plus ou moins marqués de la fonction rénale. Nous allons revenir plus tard sur ce point particulier que personnellement nous considérons comme très important.

Des résultats identiques ont été remarqués dans ces quelques rares cas, véritables expérimentations que nous présente la Nature, d'hyper-

---

16- de Gennes 689/47  
17- Perera 21/45

de Gennes 689/47

tendus devenus secondairement addisoniens et ré-hypertendus par la thérapeutique à la désoxycorticostérone (18). Dans une très remarquable observation par Etienne-Martin et ses collaborateurs (19) on a pu relever pendant une période évolutive de quatre ans cinq cycles successifs d'hypertension sèche, à la suite chaque fois d'une implantation sous-aponévrotique de désoxycorticostérone. Or, point très important sur lequel nous reviendrons plus loin, dans toutes ces observations quelque était l'explication pathogénique qu'on donnait au rôle de l'implantation de désoxycorticostérone dans l'évolution du processus hypertensif, les auteurs ont constamment rapporté une lésion rénale très souvent macroscopiquement décelable d'ailleurs. Dans une de ces publications (20), l'examen anatomo-pathologique a pu montrer que l'un des reins présentait de grosses lésions vasculaires de panartérite avec hyalinisation et que certaines plages du parenchyme étaient tout à fait identiques à ce que Selye a décrit sous le nom de rein endocrine (21).

Ce point est particulièrement frappant quand on pense à la constance des lésions rénales concomitantes de l'hypertension obtenue sous l'influence d'un traitement combiné à la désoxycorticostérone et au sodium. Nous touchons ici à l'un des points les plus critiques et les plus discutés: l'hypertension vient-elle avant la néphrosclérose ou celle-ci est-elle la conséquence de celle-là, en d'autres termes la désoxycorticostérone peut-elle agir directement sur le système cardio-vasculaire ou son effet hypertensif est-il toujours et en tout cas médié par le parenchyme rénal, normal ou pa-

---

18- Perera 21/45  
E.-Martin 2050/51  
Laureau 19/48

19- E.-Martin 2050/51  
20- E.-Martin 2050/51  
21- Selye et coll. 374/47

thologique? L'un des investigateurs de cette question (22) exprimait ce dilemme par les termes suivants: " Nous sommes incapables de préciser si les corticoïdes agissent d'abord sur la pression sanguine et mettent en route le 'cercle vicieux' grâce aux lésions vasculaires rénales qui résultent de cet état hypertensif dû à la désoxycorticostérone ou bien si les corticoïdes augmentent d'abord la production par le rein des substances vaso-pressives qui seront la seule raison d'élévation de la pression sanguine. Quand nous produisons chez l'animal l'hypertension et la néphrosclérose par la désoxycorticostérone, nous avons remarqué que les deux phénomènes semblent se développer simultanément. Il est ainsi impossible de préciser actuellement laquelle, de la lésion rénale ou de l'hypertension, apparaît en premier."

Quelques expérimentateurs ont cherché à résoudre ce problème en étudiant l'effet hypertensif possible de la désoxycorticostérone chez l'animal bilatéralement néphrectomisé et maintenu en vie par un moyen quelconque (23). Dans les conditions de ces deux expériences, les animaux (rats) après la néphrectomie bilatérale étaient maintenus en vie par dialyse péritonéale; Van den Bossche rapporte n'avoir jamais trouvé de lésions d'hyalinose dans le myocarde et le mésopancréas des animaux traités à la désoxycorticostérone après néphrectomie bilatérale, ni n'avoir jamais noté d'hypertension artérielle dans ces conditions. Nous mêmes, n'avons pas non plus trouvé de lésions cardio-vasculaires typiques dans ces conditions; cependant, nous avons rapporté qu'il était possible d'obtenir chez l'animal bilatéralement

---

22- Selye 252/48

23- Van den Bossche 97/48

Van den Bossche 1099/49

Guillemin 2005/49

Guillemin 10/49



néphrectomisé et maintenu en vie par la dialyse péritonéale des chiffres hypertensifs vraisemblablement en rapport avec l'augmentation concomitante du volume sanguin (24).

L'interprétation et la valeur de telles expériences sont à notre avis très criticables. Les animaux ainsi maintenus en vie artificiellement sont souvent dans un état de shock très grave qui peut laisser beaucoup de doutes sur la valeur de toute étude de leur réactivité vasculaire. Les variations de volume des liquides circulants peuvent être énormes, suivant les conditions plus ou moins parfaites de la dialyse péritonéale; l'urémie plus ou moins latente de ces animaux peut enfin être un autre facteur de modification de leur réactivité vasculaire. Pour montrer comme de telles procédures expérimentales créent des conditions tellement éloignées de l'état physiologique et dont l'interprétation est si difficile, rappelons ici qu'un expérimentateur a récemment rapporté que le chien maintenu en vie par dialyse péritonéale ou par le rein artificiel pendant une trentaine de jours ne montrait aucune modification de sa tension artérielle (25) alors que dans le même journal un autre investigateur (26) affirmait qu'il était possible de produire les lésions d'hypertension et d'hyalinose cardio-vasculaires par le même procédé de lavage péritonéal chez le chien bilatéralement néphrectomisé, néphrectomisé et surrénalectomisé et ceci en l'absence complète de traitement à la désoxycorticostérone.

---

24- Guillemin 2005/49  
25- Leonard 2166/51

26- Grollman 2165/51  
Grollman 2164/49

Nous avons par la suite abordé ce problème de l'action péri-phérique des corticoides avant toute lésion du parenchyme rénal en étudiant la corrélation possible entre chiffres hypertensifs et histopathologie rénale, l'un et l'autre suivis quotidiennement dès les tous premiers jours et pendant les semaines consécutives d'un traitement à la désoxycorticostérone (27). Nous avons ainsi mis en évidence une élévation de la pression artérielle qui devient rapidement hypertension dès les premiers jours de traitement à la désoxycorticostérone. Cette hypertension qui tend à redescendre vers le 10<sup>e</sup> jour après être restée à un niveau à peu près stable jusque vers le 15<sup>e</sup> jour remonte par la suite aux chiffres très hypertensifs qui accompagnent toujours l'apparition des lésions de néphrosclérose. Nous avons pu montrer que jusque vers le 10<sup>e</sup> jour du traitement à la désoxycorticostérone, malgré le chiffre élevé de la pression artérielle, il n'était possible de mettre en évidence aucune lésion rénale. La seule modification que nous avons pu relier à l'élévation de la tension artérielle était une augmentation du volume sanguin que nous avons rapportée plus haut (cf. chapitre III). C'est ce que nous avons appelé la phase mécanique de l'hypertension à la désoxycorticostérone. Il ne fait ainsi aucun doute que l'on peut dissocier l'hypertension de la lésion rénale pendant le surdosage à la désoxycorticostérone au moins pendant les premiers temps de ce traitement. En d'autres termes, nous pouvons dire que l'hypertension peut apparaître avant toute lésion morphologiquement décelable par les méthodes usuelles.

Nous avons par la suite montré que les minéralo-corticoides comme la désoxycorticostérone pouvaient inhiber ou diminuer le pouvoir qu'a normale-

ment le parenchyme rénal d'inactiver les substances vaso-pressives d'origine rénale telles que l'hypertensine (28). Précisons bien que cette action de la désoxycorticostérone a été mise en évidence en absence de toute lésion morphologique rénale, glomérulaire ou tubulaire; au maximum, nous avons remarqué (29) qu'il pouvait exister au niveau de la partie distale du tube contourné proximal une basophilie qu'on ne voit pas normalement chez l'animal des groupes de contrôle, ni même dans les premiers jours de traitement à la désoxycorticostérone. Cette basophilie du tube contourné proximal nous semble ainsi être la seule traduction morphologique de ce que nous avons appelé la lésion fonctionnelle du parenchyme rénal dans cette période du traitement à la désoxycorticostérone. D'autre part, nous avons montré que l'effet obtenu après injection d'angiotonine chez l'animal traité à la désoxycorticostérone, disparaissait complètement après néphrectomie bilatérale (30). Ceci nous permettait d'avancer que la désoxycorticostérone n'agit pas directement sur les vaisseaux pour les sensibiliser aux substances vaso-pressives d'origine rénale, et que d'autre part, la désoxycorticostérone n'influence pas l'inactivation extra-rénale de l'angiotonine. C'est ce que nous avons appelé la phase enzymatique de l'établissement de l'hypertension à la désoxycorticostérone.

Quelque temps après nos publications sur ce sujet, un autre investigateur (31) a lui aussi conclu que le traitement à la désoxycorticostérone n'augmentait pas d'une façon significative chez le chien et chez le rat la ré-

---

28- Guillemin et coll. 2066/50  
Guillemin et coll. 2067/50  
29- Guillemin 2005/49

30- Guillemin et coll. 2066/50  
31- Masson et coll. 1343/50

activité vasculaire à l'adrénaline, à la rénine et à l'angiotonine. Cependant, dans ce travail la part d'inactivation rénale de l'angiotonine exogène, ou endogène (après l'injection de rénine) n'était pas envisagée, les conditions d'administration de la désoxycorticostérone loin d'être uniques et standardisées; la longueur dans le temps, de la base du clocher d'hypertension n'a pas été étudiée et quoique l'auteur rapporte que les chiffres qu'il a obtenus n'étaient pas statistiquement significatifs à l'analyse mathématique devant le tout petit nombre d'animaux utilisés, nous remarquons qu'ils sont tout à fait du même ordre que ceux que nous avons rapportés sur un plus grand nombre d'animaux.

D'autres investigateurs ont étudié la sensibilisation à l'injection de rénine, d'angiotonine ou d'adrénaline par l'administration antérieure d'une solution alcoolique ou dans le propylène glycole de désoxycorticostérone quelques minutes ou quelques heures avant l'injection de la substance vaso-pressive (32). Ils ont ainsi obtenu une augmentation de l'effet hypertenseur d'une dose connue d'hypertensine ou de rénine. Ces résultats curieux, car ils ne semblaient pas dans la ligne de ce qu'on connaît de l'effet hypertenseur de la désoxycorticostérone qui demande un temps de traitement beaucoup plus long pour agir (33), ont été par la suite expliqués quand on s'est rendu compte que la simple administration des solvants utilisés, sans le stéroïde, produisait les mêmes modifications de la réactivité vasculaire (34). Le seul effet immédiat et direct de la désoxycorticostérone sur le système vasculaire est celui que nous avons rapporté plus haut (35) où l'addition de désoxycorticostérone libre dans

---

32- Silva et coll. 1378/50  
Silva 2054/50  
Silva et coll. 2016/52  
33- Selye 1100/50

34- Silva 1378/50  
Jarpa et coll. 1251/49  
35- Hadju et coll. 2022/52

les liquides de perfusion rétablit la réponse normale du myocarde à l'excitation faradique et supprime le phénomène de l'escalier de Bowditch; encore Szent-Györgyi remarque-t-il qu'il faut plusieurs minutes pour que se montrent les effets de la désoxycorticostérone; le mécanisme d'action ou du moins l'hypothèse explicative est bien différente d'une action pressive puisque, comme nous l'avons vu plus haut (chapitre II), il s'agirait d'une action de surface, le minéralo-corticoïde rétablissant l'état normal de l'atmosphère ionique intracellulaire qui est la condition " sine qua non " de la réponse normale du myocarde au stimulus électrique dans l'expérience précitée. Vraisemblablement faut-il rapprocher de ce mécanisme l'effet synergique de la désoxycorticostérone avec l'adrénaline sur le coeur isolé de la grenouille et de certains poissons (36).

Un traitement chronique à la désoxycorticostérone chez l'homme normal a pu augmenter la réponse artérielle à l'injection d'adrénaline (37). Il y a plusieurs années déjà que divers investigateurs avaient rapporté que si la désoxycorticostérone n'a pas d'action hypertensive par elle-même chez le sujet normal, elle produit au contraire une augmentation rapide et importante des chiffres de la tension artérielle chez l'homme hypertendu. Perera (38) étudie l'action pressive de 5 mg d'acétate de désoxycorticostérone injectée sous la peau deux fois par jour pendant une semaine à dix sujets normaux et dix hypertendus essentiels. Il n'y a de changement significatif de la pression artérielle au repos chez aucun des sujets normaux, alors que tous les

---

36- Rabbeno 2167/50

Rabbeno 2168/50

37- Raab et coll. 2169/50

Sarre 2170/44

38- Perera 1068/48

Perera 502/47

Perera et coll. 702/44

hypertendus montrent une augmentation très nette des chiffres diastoliques et systoliques. Cette élévation de la pression chez les hypertendus est immédiate, dès les tous premiers jours ou même le premier jour et ne peut pas être rapportée aux changements de l'équilibre hydrique et électrolytique, car les mêmes variations absolues et relatives en sont retrouvées chez les sujets normaux traités à l'acétate de désoxycorticostérone et dont la tension n'est pas modifiée.

En utilisant comme solvant le propylène-glycole, Goldman et Schroeder (39) avaient déjà dès 1938 publié l'action hypertensive immédiate de l'injection intra-veineuse d'acétate de désoxycorticostérone uniquement chez les sujets hypertendus, alors qu'ils n'avaient pas des réponses chez des sujets normaux; dans l'un et l'autre groupe, ils avaient étudié la pression artérielle, diastolique et systolique, l'indice ascillométrique, le débit cardiaque et la pression veineuse. Tout récemment (40) ils ont retrouvé ces résultats de même que l'action parallèle mais moins intense de la progestérone.

Cet effet hypertenseur de la désoxycorticostérone chez l'hypertendu essentiel est complètement aboli si les malades sont maintenus à un régime dépourvu de sodium (41). Ceci est pour nous une preuve de plus du rôle pathogénique essentiel du sodium dans tous les phénomènes vaso-presseurs que l'on peut produire en présence de désoxycorticostérone. Rappelons ici que l'inactivation par la désoxycorticostérone des mécanismes de détoxifi-

---

39- Goldman et coll. 1226/38  
40- Goldman et coll. 909/47  
41- Bricaire et coll. 2171/48  
Luft et coll. 1117/49

Perera 1068/48  
Perera et coll. 502/47  
Perera et coll. 1069/47

cation rénale des substances vaso-pressives du type de l'angiotonine que nous avons rapportée (42) a été obtenue en présence d'un surdosage en sodium (cf. chapitre II). Ces effets de la désoxycorticostérone chez l'hypertendu sont à rapprocher de ceux obtenus par l'administration de la désoxycorticostérone chez le rat porteur d'un rein endocrine (43) ou ayant reçu une injection de sérum néphrotoxique (44), chez le chien hypertendu par constriction d'une ou des deux artères rénales (45), ou chez le chien spontanément hypertendu (45). Rappelons ici l'importance du phénomène du conditionnement rénal ou de la sensibilisation dans le développement d'une hypertension à la désoxycorticostérone; l'un et l'autre terme impliquent la présence d'une altération, assez non-spécifique d'ailleurs des fonctions du parenchyme rénal pour que se développe avec facilité et régularité l'hypertension aux minéralocorticoïdes (46).

Shorr et ses collaborateurs (47) avaient conclu que la réactivité des vaisseaux périphériques est dépendente du cortex surrénalien parce que la surrénalectomie totale diminue la réponse vaso-pressive à l'injection intraveineuse de VEM. Ils ont montré par la suite que le maintien des animaux surrénalectomisés avec le sodium en l'absence de désoxycorticostérone ou d'autre corticoïde rétablissait à la normale la réponse des vaisseaux du mésopendice à l'injection de VEM (48). D'autre part, leurs études in vitro de l'influence des corticoïdes sur la formation du VEM ont montré que la désoxy-

---

42- Guillemin et coll. 2066/50

43- Selye et coll. 260/-

44- Knowlton et coll. 682/46

45- Rodbard et coll. 672/42

46- Selye 239/46

Selye 1100/50

47- Discussion in Wakerlin et coll.

847/48

48- Shorr et coll. 833/48

corticostérone influençait la synthèse du VEM, ce qui expliquait leurs résultats antérieurs et éliminait l'hypothèse de l'action directe des corticoïdes sur le tonus et la réactivité vasculaire (47).

Les actions identiques de la désoxycorticostérone sur la synthèse hépatique des alpha-2-globulines et en particulier de l'hypertensinogène (48) expliquent aussi à notre avis la diminution de réactivité vasculaire à la rénine après surrénalectomie (49) et son rétablissement à la normale par la désoxycorticostérone (50).

Si bien que l'hypotension de l'insuffisance surrénalienne, son rétablissement à la normale par les hormones corticales et en particulier la désoxycorticostérone ne semblent pas devoir s'expliquer par un phénomène immédiat, simpliste et direct pour lequel nous n'avons aucune preuve, mais bien par une action composite et médiate sur des systèmes que l'on peut assimiler à des substrats et où les corticoïdes semblent être comme des activateurs d'enzymes ou des co-enzymes nécessaires à la transformation de ces substrats en la substance effective considérée.

- 
- 47- Shorr et coll. 831/48  
Shorr et coll. 832/48  
48- Gaudino 593/44  
Gaudino 640/44  
Gaudino 651/44  
Lewis et coll. 414/42  
49- Goldblatt 883/48

- Goldblatt 1107/37  
Collins et coll. 660/38  
Blalock et coll. 1103/37  
Gaudino 640/44  
50- Gaudino 651/44  
Selye 1100/50



CHAPITRE V.

HYPERTENSION META-CORTICOSURRENALIENNE ET  
INHIBITION DES EFFETS HYPERTENSEURS DE LA DESOXY-  
CORTICOSTERONE

HYPERTENSION META-CORTICOSURRENALIENNE ET  
INHIBITION DES EFFETS HYPERTENSEURS DE LA DESOXY-  
CORTICOSTERONE

Par le terme "méta-corticosurrénaliennne" nous entendons, en rapprochement d' avec la terminologie de Houssay, l' hypertension présente après plusieurs semaines ou plusieurs mois d' arrêt du traitement chez un animal qui a reçu des extraits ou des hormones du cortex surrénal pendant un temps suffisamment court pour n' avoir pas créé de lésions morphologiquement décelables au cours de ce traitement.

Selye a en effet observé (1) qu' un surdosage transitoire d' hormone somatotrophique ou d' extrait lyophilisé du lobe antérieur de l' hypophyse avec de la désoxycorticostérone pendant une période de deux semaines, qui en soi-même ne produisait pas de lésions rénales, avait été suivi dans cent pour cent des cas du syndrome classique de néphrosclérose, périartérite noueuse et hypertension, plusieurs mois après la cessation du traitement hormonal. Nous avons par la suite montré qu' un traitement de courte durée à la désoxycorticostérone et au sodium pouvait après l' arrêt du traitement conduire à la mort de 90% des animaux sur une période s' étendant de cinq à dix mois avec le syndrome classique formé d' hypertension considérable, de périartérite noueuse, de néphrosclérose, de lésions du myocarde, d' encéphalopathie (2). Divers auteurs (3) rapportaient en même temps des résultats confirmant les nôtres.

---

1- Selye 2106/51

2- Guillemin 2135/52

Guillemin et coll. 2173/51

Guillemin et coll. 2174/52

3- Friedman et coll. 1152/49

Prado et coll. 2057/50

Herbert-Carrington et coll. 1547/50

Cependant, l'un d'eux (4) dit avoir obtenu une hypertension permanente après l'arrêt du traitement de désoxycorticostérone chez le rat soumis à un régime normal (c'est à dire sans supplément en sodium) et recevant pour boisson de l'eau ordinaire. Dans notre expérience, cette hypertension méta-cortico-surrénalienne n'a pu être maintenue que si les animaux recevaient comme boisson une solution de NaCl à 1%. Si au contraire, comme nous l'avons vu maintes fois (5), au moment de l'arrêt du traitement à la désoxycorticostérone les animaux sont soumis à un régime strictement dépourvu de sodium (riz et eau plus suppléments vitaminiques) nous n'avons jamais vu se développer d'hypertension dans cette seconde période; par contre, l'administration subséquente de sodium se traduit toujours par une élévation tensionnelle qui disparaît quand on cesse l'apport de Na. La seule façon d'expliquer les résultats de Friedman nous semble être d'admettre que la nourriture de ses animaux et leur régime en général contenaient des quantités non-négligeable de sodium. D'autres auteurs (6) ont rapporté une chute de l'hypertension artérielle après arrêt de l'injection de désoxycorticostérone chez l'animal hypertendu par un traitement combiné à la désoxycorticostérone et au sérum néphrotoxique.

Ainsi un surdosage temporaire en hormones minéralo-corticoides et en sodium peut-il donner lieu à un dérangement fonctionnel sans traduction morphologique et créer ainsi une modification à potentiel pathogénique qui, une fois réalisée, peut déclencher l'évolution d'une maladie mortelle alors que tout signe d'hyperfonctionnement cortico-surrénalien ou de surdosage en hormones corticales aura disparu depuis bien longtemps. Relevons là encore

---

4- Friedman et coll. 1152/49

6- Knowlton et coll. 1147/49

5- Guillemin 2068/52

le rôle primordial et semble-t-il essentiel de la présence du sodium dans l'apparition de telles lésions. Dans une autre espèce animale, rappelons que chez le chien hypertendu par la désoxycorticostérone la tension artérielle peut rester très élevée pendant plusieurs semaines après l'arrêt du traitement hormonal (7).

Nous voudrions dans la deuxième partie de ce chapitre mentionner brièvement les traitements, interventions ou conditions expérimentales qui peuvent inhiber l'hypertension à la désoxycorticostérone ou qui, au moins, ont été rapportés comme telles.

Nous avons longuement discuté plus haut le rôle important du sodium dans la genèse des lésions dues au surdosage en désoxycorticostérone ou en minéralo-corticoides et nous avons déjà mentionné qu'en l'absence de sodium, un surdosage même très longuement prolongé de désoxycorticostérone ne se traduisait jamais par aucune lésion fonctionnelle (hypertension) ou morphologique (néphrosclérose, périartérite noueuse) (8).

Le rétablissement à la normale de la kaliémie n'empêche pas l'apparition des lésions classiques du surdosage en désoxycorticostérone et en sodium chez le poulet (9), chez le souris (10) ou chez le rat (11) quoique certains auteurs aient prétendu l'inverse (12).

---

7- Rodbard et coll. 672/42

8- Selye et coll. 381/49

9- Selye et coll. 368/43  
Selye 211/43

10- Masson et coll. 1063/43

11- Procopio et coll. 2175/52  
Selye et coll. 356/45

Knowlton et coll. 2010/47

Jarpa et coll. 2176/47

12- Darrow 64/44

Darrow et coll. 2177/42

Durlacher et coll. 2137/42

Peschel et coll. 1735/51

L'administration par contre de solutions hypertoniques de chlorure de potassium peut prévenir les lésions cardio-vasculaires normalement causées par la désoxycorticostérone (13). Ceci pourrait bien être en rapport avec la déplétion en sodium due à la diurèse anormalement élevée que produisent les solutions concentrées de chlorure de potassium.

Ce résultat est à rapprocher de l'effet inhibiteur de l'administration de solutions de chlorure d'ammonium rapporté et confirmé par plusieurs auteurs (14). Quelques résultats négatifs peuvent s'expliquer par des erreurs de posologie (15).

Le sulfate d'ammonium, le nitrate d'ammonium et le chlorure de calcium semblent agir de même en augmentant la diurèse et la déperdition du sodium (16).

Nous avons déjà rapporté plus haut que l'administration d'anti-histaminiques, en l'occurrence un dérivé du noyau phéno-para-thiazine (3277 R.P.) pouvait inhiber l'hypertension due au surdosage concomitant de désoxycorticostérone et de sodium (17). Par contre, l'observation d'après laquelle certains anti-histaminiques causeraient des lésions identiques à celles de la désoxycorticostérone chez le rat (18) n'a pas été confirmée. Les mêmes auteurs rapportaient d'autre part que l'hypertension par la désoxycorticostérone

- 
- 13- Bacchus 1714/51  
14- Selye et coll. 370/45  
Selye et coll. 356/45  
Selye et coll. 335/45  
15- Hall et coll. 2177/50

- 16- Selye et coll. 356/45  
17- Guillemin 1511/51  
Guillemin et coll. 1510/51  
18- Allardyce et coll. 2178/51

peut être inhibée par l'adjonction au régime d'acide ascorbique, confirmés en ceci par d'autres (19), d'histidine ou de vitamine E (20).

L'hypophysectomie totale chez le rat semble protéger complètement contre les lésions rénales et cardio-vasculaires dues à la désoxycorticostérone et au sodium; elle n'aurait cependant pas d'action sur l'hypertension et la polyurie (21) de ce syndrome.

La thyroïdectomie, quoique moins complètement que l'hypophysectomie, protège le rat contre le syndrome d'hyalinose et d'hypertension dû à la désoxycorticostérone (22).

En ce qui concerne l'influence du sexe, et quoique on ait rapporté quelques exceptions (23), le rat mâle est beaucoup plus résistant à l'établissement du syndrome d'hypertension et d'hyalinose par la désoxycorticostérone que le mâle castré ou la femelle (24). Les mêmes auteurs ont d'ailleurs rapporté que l'administration de testoïdes comme la méthyl-testostérone pouvait inhiber ces effets toxiques de la désoxycorticostérone en traitement combiné avec le sodium (25). Divers auteurs semblent avoir rapporté des résultats contraires (26) et nous mêmes avons rapporté dans cette thèse qu'une substance androgénique, le méthyl-androstenediol, loin de protéger contre les lésions dues à la désoxycorticostérone pouvait au contraire créer lui même un syndrome

- 
- 19- Heroux et coll. 1535/51  
20- Allardyce et coll. 1125/48  
Allardyce et coll. 2178/51  
21- Salgado et coll. 2179/52  
Salgado et coll. 2183/52  
22- Selye 2184/52  
23- Green et coll. 720/48

- 24- Selye et coll. 360/43  
Selye et coll. 333/43  
Selye et coll. 382/44  
25- Selye et coll. 362/44  
Selye et coll. 361/44  
26- Van Bekkum et coll. 2055/51  
Skelton 1980/52

de néphrosclérose et de périartérite noueuse (27).

Les ressemblances de beaucoup de manifestations fonctionnelles et morphologiques du surdosage en désoxycorticostérone avec ce que nous connaissons dans le rhumatisme articulaire aigu ont conduit à essayer d'inhiber le syndrome d'hyalinose expérimentale par les salicylates sans résultats très concluants d'ailleurs (28).

L'administration par gavage d'une solution à 25% de dextrose diminuerait le syndrome d'hyalinose, d'hypertension et d'hypertrophie produit par la désoxycorticostérone (29). D'autres observations de ce laboratoire en particulier (30) ont montré que l'effet hypertenseur de la désoxycorticostérone ne dépendait pratiquement pas du contenu du régime en hydrates de carbone ou en protéines, mais essentiellement du sodium; il est possible que l'inhibition par les solutions concentrées de dextrose (29) était due à l'effet diurétique de ce sucre, donc à la déperdition de sodium.

L'administration intra-veineuse de glucosides cardiaques inhiberait chez le rat le syndrome d'hyalinose produit par le surdosage en désoxycorticostérone, sodium et thyroxine (31). Nous avons déjà mentionné que certains facteurs génétiques peuvent jouer un rôle de protection contre les lésions produites par la désoxycorticostérone puisque quelques souches de rats semblent moins sensibles que d'autres à ces effets (32).

---

27- Guillemin 2059/52

28- Selye et coll. 356/45

29- Berman et coll. 2180/45

30- Prado et coll. 1071/47

31- Kupperman et coll. 2181/50

32- Friedman 7/48

Selye a rapporté (33), confirmé en cela par d'autres expérimentateurs (34) que, si la cortisone et les gluco-corticoides en général inhibaient les lésions d'hyalinose et de périartérite dues au surdosage en minéralo-corticoides et en sodium au niveau des artères, du mésopancréas, du myocarde, ils n'avaient pas cependant d'action inhibitrice au niveau du parenchyme rénal et au contraire semblait potentialiser les effets néphro-sclérotiques des minéralo-corticoides (35).

Nous nous sommes alors demandés si cette action au niveau du parenchyme rénal n'était pas due aux effets faiblement minéralo-corticoïde que l'on connaît à tout gluco-corticoïde et en particulier à la cortisone puisqu'il n'existe pas de gluco-corticoïde pur pas plus qu'il n'existe de minéralo-corticoïde intégral (36). S'il en était ainsi, l'administration de cortisone en l'absence de sodium chez le rat antérieurement traité à la désoxycorticostérone et au NaCl pouvait peut-être éliminer l'effet minéralo-corticoïde que nous incriminons; dans ces conditions pourrions nous inhiber avec la cortisone les lésions rénales et l'hypertension dues à la désoxycorticostérone. Les résultats que nous rapportons dans cette thèse de la série d'expériences que nous avons faites avec cette hypothèse de travail (37) montrent que ce synergisme de la cortisone vis à vis des minéralo-corticoides au niveau du parenchyme rénal ne dépend pas de la présence ou de l'absence

---

33- Selye 1100/50  
Selye 2182/50  
Selye 2106/51

34- Friedman et coll. 2185/50  
Friedman et coll. 1881/50  
Friedman et coll. 1671/51  
Masson et coll. 1768/51

Studer 2186/50

35- Selye 1100/50

36- Selye 247/49

Bornstein et coll. 2187/51

Marrian 2204/51

Wirz 2188/51

37- Guillemin 2068/52



du sodium puisque l'administration de la cortisone chez le rat complètement privé de sel a produit de l'hypertension et même augmenté les lésions rénales dues à la désoxycorticostérone. Sans qu'on l'ait reliée à ses propriétés minéralo-corticoides possibles, cette indépendance des actions hypertensives de la cortisone vis à vis du sodium avait déjà été signalée (38).

CHAPITRE VI.

CONTRIBUTION PERSONNELLE

EXPERIMENTATION

ETUDE DE LA TENSION ARTERIELLE, DU VOLUME SANGUIN  
ET DE L'HISTO-PATHOLOGIE RENALE AU COURS D'UN TRAITEMENT  
CHRONIQUE A LA DESOXYCORTICOSTERONE

L'examen de l'histo-pathologie rénale dès les premiers temps de surdosage avec les corticoides était un des moyens d'étudier les corrélations entre le développement des lésions rénales et de l'hypertension que l'on observe pendant le surdosage en désoxycorticostérone. Les travaux antérieurs n'avaient en effet analysé la lésion histologique du parenchyme rénal qu'à des périodes très avancées du surdosage en minéralo-corticoides (1). Nous avons d'autre part cru bon d'étudier les variations possibles du volume sanguin sous l'influence d'un traitement chronique à la désoxycorticostérone. Divers auteurs (2) avaient montré que l'hypertension à la désoxycorticostérone s'accompagnait d'une augmentation considérable de l'absorption liquidienne et nos travaux antérieurs (3) avaient montré que chez l'animal bilatéralement néphrectomisé certaines hypertensions accompagnaient l'augmentation du volume sanguin, ce qui confirmait d'autre part les travaux de Braun-Menendez (4) et pouvait expliquer les résultats de Grollman (5). Il était ainsi vraisemblable que l'augmentation de l'absorption liquidienne concomitante du développement de l'hypertension pouvait avoir quelque répercussion sur le chiffre de

- 
- 1- Herlant et coll. 1442/51  
Selye 203/42  
Dontigny 541/48  
Friedman et coll. 2001/49  
Friedman et coll. 926/48  
2- Green 718/48  
Green et coll. 719/48  
Green et coll. 720/48

- Braun-Menendez 2002/50  
Selye 222/44  
3- Guillemin 2005/49  
4- Braun-Menendez et coll. 991/48  
Braun-Menendez et coll. 989/47  
Braun-Menendez 2109/50  
5- Grollman 848/48  
Grollman et coll. 1096/43

la valeur absolue ou relative du volume sanguin et du volume des liquides extra-cellulaires chez l'animal traité à la désoxycorticostérone.

Notre protocole expérimental a été le suivant:

#### MATERIEL ET METHODES -

42 rats mâles blancs et noirs pesant de 200 à 250 g ont été divisés en 6 groupes de 5 rats et 2 groupes de 6 rats. Tous les animaux ont été néphrectomisés à droite et ont reçu pour boisson pendant toute la durée de l'expérience une solution à 1% de NaCl. Les 6 premiers groupes ont reçu respectivement pendant 3 jours, 5 jours, 7 jours, 10 jours, 15 jours et 21 jours 10 mg d'acétate de désoxycorticostérone injectés sous la peau en solution dans 0,2 cc d'huile végétale (Mazola), les deux derniers groupes correspondant à des animaux témoins qui ne recevaient que le solvant (huile Mazola). Le régime des animaux était le Purina standard de ce laboratoire qui procure environ 15% de son poids total en protéines.

La tension artérielle a été mesurée chez tous ces animaux pendant 5 jours avant le début du traitement expérimental, puis a été mesurée chaque jour par la méthode indirecte pléthysmographique sous légère anesthésie à l'éther. Le volume sanguin a été mesuré dans chaque groupe au moment de sacrifier les animaux. A l'autopsie, après examen macroscopique, on a prélevé le rein et le coeur pour examen histologique après les avoir fixés au Bouin-Hollande.

Le volume sanguin a été mesuré par la méthode suivante que nous avons modifiée, de Braun-Menendez et Covian (6):

Le rat est anesthésié légèrement pour quelques minutes au Nembutal.

1). On retire 1 cc de sang à la jugulaire, avec une seringue à tuberculine héparinisée.

Centrifuger ce sang dans un tube à hématocrite suivant la technique habituelle, ce qui donne d'emblée la valeur de l'hématocrite.

Prélever 0,2 cc de ce plasma, et le diluer dans 1 cc de solution d'oxalate de K à 0,1/100. Ce plasma dilué est le standard pour la lecture au photomètre à 620 m $\mu$ .

2). On injecte dans la même jugulaire, 1 cc d'une solution de T-1824 (bleu Evans) contenant 1 mg de T-1824.

3). Six minutes après, 1 cc de sang est retiré de la jugulaire et centrifugé de nouveau dans un tube à hématocrite. Nouvelle lecture de l'hématocrite, et prélèvement de 0,2 cc de plasma (dilué dans 1 cc d'oxalate de K 1/100), dont on apprécie la teneur en T-1824 au photomètre à 620 m $\mu$ .

Les lectures sont faites au Coleman (620 m $\mu$ ) avec les tubes Coleman Std. 10.

Cette méthode nous a, dans ces conditions, donné des chiffres remarquablement constants chez les animaux normaux. Si nous rapportons les valeurs absolues obtenues, à 100 cm<sup>2</sup> de la surface corporelle, le rapport volume sanguin /100 cm<sup>2</sup> de surface corporelle est égal à  $6 \pm 0,5$ . Si nous établissons le rapport à 100 g du poids corporel, le chiffre obtenu est  $10 \pm 0,7$ . Ce sont ces rapports que nous considérons comme les chiffres normaux.

Ils sont un peu supérieurs à ceux des publications de Braun-Menendez, probablement à cause de notre base de temps plus longue que la

sienne et qui permet ainsi une diffusion légèrement plus importante du bleu Evans.

La surface corporelle a été calculée d'après une formule voisine de celle de Meeh telle que:

$$S = 11,35 (P^{0,66})$$

où la surface S est donnée en cm carrés et P, le poids corporel, en grammes.

### RESULTATS -

Les tableaux 1 et 2 et la figure 1 nous montrent qu'il existe une augmentation du volume sanguin calculée soit par rapport au poids corporel soit par rapport à la surface corporelle dont la courbe de variation est parallèle à celle des modifications de la pression artérielle jusqu'au 7<sup>e</sup> jour à partir duquel les valeurs du volume sanguin ne sont plus statistiquement différentes de celles du groupe normal. Le tableau 1 et la figure 1 montrent que la pression artérielle qui aux environs du 7<sup>e</sup> jour a marqué un léger fléchissement quand le volume sanguin est retourné à la normale, continue d'augmenter vers des chiffres nettement hypertensifs et statistiquement significatifs par rapport aux contrôles, dès le 15<sup>e</sup> et 21<sup>e</sup> jour. Ceci montre que, contrairement à ce qui avait été publié précédemment (7) nous avons pu, grâce à notre étude quotidienne de la pression artérielle, mettre en évidence une légère tendance à l'élévation tensionnelle dès les deux premiers jours du traitement à la dèsoxycorticostérone. Cette élévation se révèle même une véritable hypertension

---

7- Grollman 908/40  
Hall et coll. 701/46  
Gollan et coll. 515/48  
Friedman et coll. 926/48

Gaudino 640/44  
Dontigny 541/48  
Selye 203/42

GROUPES		VS/100 cm <sup>2</sup>	VS/100 GM	T.A.	Na mgm/ 100 cc
I	DCA 3 jours	6,84 ± 0,03	11,9 ± 1,51	137 ± 2,5	332,7
II	DCA 5 jours	7,26 ± 1,51	12,7 ± 0,17	150 ± 0,34	337,4
III	DCA 7 jours	6,01 ± 1,17	10,8 ± 0,34	143,8 ± 12,0	334,0
IV	DCA 10 jours	6,68 ± 0,11	11,6 ± 0,11	141,6 ± 1,0	344,5
V	DCA 15 jours	6,58 ± 0,02	11,48 ± 0,01	158 ± 10,1	336
VI	DCA 21 jours	-	-	163,3 ± 5,0	-
VII Contrôles (huile) 15 jours 9 animaux		6,22 ± 0,14	10,58 ± 0,66	1,117 ± 8,5	330,5

TABLEAU 1.

VOLUME SANGUIN, TENSION ARTERIELLE ET  
NATREMIE AU COURS D'UN TRAITEMENT CHRONIQUE  
A LA DESOXYCORTICOSTERONE

LEGENDES POUR TABLEAU 2 ET FIGURE 1.

TABLEAU 2 - Analyse statistique des résultats rapportés dans le tableau 1.

FIGURE 1 - Courbes de variations du volume sanguin et de la tension artérielle au cours d'un traitement chronique à la désoxycorticostérone.

GROUPES		VS/100 cm <sup>2</sup>	T.A.
I	DCA 3 jours	$p_{I.VII} < 0,01$	$p_{I.VII} \geq 0,05$
II	DCA 5 jours	$p_{II.VII} < 0,01$	$p_{II.VII} = 0,01$
III	DCA 7 jours	$p_{III.VII} > 0,1$	$p_{III.VII} = 0,1$
IV	DCA 10 jours	$p_{IV.VII} \geq 0,05$	$p_{IV.VII} = 0,1$
V	DCA 15 jours	$p_{V.VII} \geq 0,1$	$p_{V.VII} < 0,01$
VI	DCA 21 jours	-	$p_{VI.VII} < 0,01$
VII	Contrôles	-	-

TABLEAU 2.

TENSION ARTERIELLE ET VOLUME SANGUIN

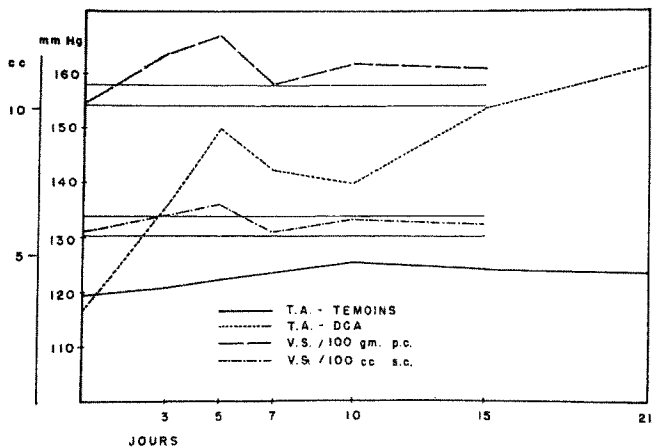


FIGURE 1.

Legendes: cf. p.85



aux 3e, 4e et 5e jours. Après la chute tensionnelle entre le 7e et le 15e jour, les chiffres obtenus au 15 et au 20e jour correspondent, et dans leur valeur et dans leur apparition dans le temps, à ceux publiés par d'autres auteurs (8).

#### EXAMEN HISTOLOGIQUE -

L'histologie du rein des 3e et 5e jours est absolument normale: parenchyme normal, sans la moindre altération glomérulaire ou tubulaire, tout au plus un oedème très discret au 5e jour des tubules et du tissu interstitiel.

L'histologie des 7e et 10e jours montre encore des images normales avec cependant une légère affirmation de cette tendance oedemateuse du tissu rénal que nous avons signalée antérieurement.

Au 15e jour, l'histologie une fois de plus ne montre aucune lésion de sclérose glomérulaire. Mais nous trouvons constamment au niveau de certains tubes une image anormale extrêmement discrète: auprès de glomérules parfaitement normaux et au milieu de tubes contournés proximaux d'apparence histologique normale, certains d'entre eux sont devenus nettement basophiles; à côté de l'éosinophilie classique, ils ont une teinte grisâtre au centre d'une coupe parfaitement colorée et les noyaux de leurs cellules intensément assombris par l'hémotoxyline. La bordure en brosse se détache parfois et les cellules semblent vouloir se chevaucher, ce qui donne des images de noyaux accolés ou superposés, dans des cellules ayant tendance à s'hypertrophier. Mais ce qui est surtout caractéristique, c'est leur basophilie.

Quant au 21e jour, l'image rénale est devenue nettement pathologique. C'est la classique néphrosclérose avec son atteinte glomérulaire et ses lésions des tubes. On observe quelques lésions de périartérite dans les petits vaisseaux du mésentère, du mésopancréas et dans le myocarde.

#### DISCUSSION ET CONCLUSIONS -

Cette expérience démontre qu'avec les conditions expérimentales que nous avons utilisées, l'hypertension à l'acétate de désoxycorticostérone chez le rat se développe en trois phases d'étiologie et de traduction différentes, dont l'ordre respectif est bien précisé et dont les conditions expérimentales peuvent seulement faire varier la rapidité d'apparition:

- 1) Jusque vers le 10e jour, on constate une augmentation rapide de la pression qui suit les variations du volume sanguin. Cette première phase en rapport avec la dynamique des liquides circulants, sans qu'aucune autre altération puisse être mise en évidence, peut être appelée phase mécanique.
- 2) Une seconde phase du 10e au 20e jour environ, où l'hypertension persiste, oscillante et avec une continuelle tendance à la hausse, mais n'est plus en rapport avec des variations quelconques du volume sanguin qui est revenu à la normale. L'histologie ne montre aucune lésion glomérulaire mais une tendance à la basophilie de certains tubes contournés dont les cellules s'hypertrophient. Il n'y a pas de lésions anatomo-pathologiques du système cardio-artériel.
- 3) Enfin, une troisième phase classique et bien connue, celle de la néphrosclérose: la fréquence et l'intensité de ces lésions néphrosclérotiques condition-

ment l'importance de l'hypertension qui est alors organique et irréversible et s'accompagne des lésions myocardiques et artérielles classiques. On sait que l'hypertension par ischémie rénale se traduit par les mêmes images. Ici, aucune pince n'a été posée sur l'artère rénale. Seulement, petit à petit, alors que l'hypertension avait déjà atteint des chiffres très élevés, des lésions tubulaires d'une part, des glomérules, des néphrons d'autre part sont apparues. Nous avons maintenant un rein hypertenseur, un rein qui secrète des substances vaso-pressives: c'est un Goldblatt histologique.

ETUDE DE LA VARIATION DES REPONSES  
VASO-PRESSIVES A L'ANGIOTONINE EN PRESENCE DE  
DESOXYCORTICOSTERONE

Tout notre intérêt s'est alors porté sur cette seconde phase où nous avons une hypertension sans lésion rénale. Quelle en pouvait être la pathogénie?

On a l'habitude de considérer depuis les travaux de Goldblatt et de son école dans tous les cas où l'on interfère avec l'hémodynamique normale du rein, celui-ci, par son organe histologique endocrine, secrète d'emblée des substances vaso-pressives et en particulier fabrique des protéines enzymatiques du type de la rénine dont l'action sur les substrats globuliniques (hypertensinogène) se traduit par des polypeptides vaso-presseurs comme l'angiotonine.

A ce sujet, citons seulement au milieu d'une vaste littérature la thèse d'agrégation de Dumont (9), la dernière édition de l'ouvrage de Braun-Menendez traduit par Dexter (10) et une publication de Goldblatt (11) qui démontre la présence d'angiotonine dans le sang circulant des animaux hypertendus. On sait la critique qu'y a fait Ogden et l'hypothèse personnelle qu'il a apportée sur les temps étiologiques de l'hypertension chez l'homme (12).

Or, ces substances vaso-pressives d'origine rénale sont inactivées ou détoxifiées tout spécialement au niveau du rein (13), ce qui explique par exemple la quasi impossibilité de produire l'hypertension rénale chez l'a-

---

9- Dumont 1015/46

10- Braun-Menendez et coll. 775/46

11- Gollan et coll. 515/48

12- Ogden et coll. 1184/46

13- Braun-Menendez et coll. 775/46

Page et coll. 2008/48

Page 822/39

nimal dont un seul des deux reins est ischémié, l'autre ayant un parenchyme et des fonctions entièrement normales (14). Il faut, soit mettre une pince au dessus des deux artères rénales (15), soit faire une néphrectomie unilatérale (16), ou subtotale (17), soit léser plus ou moins le parenchyme rénal par de hautes doses de sel (18), de sérum néphrotoxique (19) ou de sels d'uranium (20) par exemple; c'est le problème de la "sensibilisation" que nous avons déjà revu plus haut.

Les hypothèses que nous avons formulées pour expliquer l'hypertension de cette seconde période qui ne s'accompagne pas de lésions rénales et au cours de laquelle on ne peut plus invoquer de variations de la dynamique des liquides circulants, ont été les suivantes:

- 1) Action directe de l'acétate de désoxycorticostérone sur les vaisseaux.
- 2) Potentiation par l'acétate de désoxycorticostérone au niveau des vaisseaux, des effets vaso-presseurs des substances vaso-pressives d'origine rénale.
- 3) Sécrétion de substances vaso-pressives par le rein et blocage dû à l'acétate de désoxycorticostérone, des réactions de détoxification de ces substances hypertensives par le parenchyme rénal.

Le plan expérimental suivant nous permettait d'étudier chacune de ces possibilités:

- 
- |                                |                              |
|--------------------------------|------------------------------|
| 14- Goldblatt et coll. 607/41  | 17- Chanutin et coll. 781/32 |
| Goldblatt et coll. 2009/40     | 18- Selye et coll. 368/43    |
| Braun-Menendez et coll. 775/46 | Selye et coll. 371/46        |
| 15- Goldblatt et coll. 2009/40 | 19- Knowlton 682/46          |
| 16- Goldblatt et coll. 962/34  | 20- Moses et coll. 1406/50   |
| Selye 239/46                   |                              |

## MATERIEL ET METHODES -

36 rats femelles piebald, pesant de 100 à 160 gm ont été répartis en 6 groupes. Trois de ces groupes reçoivent pendant 9 jours 10 mg d'acétate de désoxycorticostérone en solution huileuse sous la peau; les animaux de ces mêmes groupes ont pour boisson de l'eau salée à 1%. Les animaux des trois autres groupes ne reçoivent aucune injection et boivent de l'eau ordinaire. On injecte à tous les animaux dans la jugulaire une dose d'angiotonine proportionnelle au poids (0,5 cc/100 gm d'une solution dans le sérum physiologique dont un semi cc correspond à 0,526 u. d'angiotonine). L'angiotonine est injectée au matin du 12<sup>e</sup> jour de l'expérience.

Tous les animaux de 4 de ces groupes sont néphrectomisés à droite 24 heures avant la première injection de désoxycorticostérone. Deux de ces groupes qui ont donc subi une néphrectomie unilatérale se verront enlever chirurgicalement 10 à 12 heures avant l'injection d'angiotonine le rein restant (néphrectomie bilatérale), un de ces groupes ayant été traité à la désoxycorticostérone, l'autre lui servant de contrôle. Il reste ainsi deux groupes, dont l'un traité à la DCA, l'autre lui servant de témoins où les animaux possèdent leurs deux reins.

Nous avons suivi les variations de la pression artérielle après injection d'angiotonine. Cinq lectures sont faites avant l'injection de la substance hypertensive, la tension artérielle est mesurée sous anesthésie à l'éther par la méthode pléthysmographique, toutes les 30 secondes pendant 6 à 8 minutes.

REMARQUES -

La quantité d'angiotonine injectée variant de 0,3 à 0,8 cc a été calculée d'après un rapport de proportionnalité directe au poids, tel que 0,5 cc de la solution précisée plus haut (0,5 cc = 0,526 u) corresponde à 150 g  $\pm$  5 de poids corporel. Le titre en angiotonine de la solution utilisée avait été déterminé empiriquement puis fixé à ce chiffre à la suite d'expériences préliminaires au cours desquels nous avons cherché la "dose utile optimale" d'angiotonine nécessaire pour obtenir une variation tensionnelle suffisante et pas trop élevée (moyenne de 5 cm Hg).

La dose d'angiotonine calculée est mesurée dans une seringue à tuberculine graduée au 1/10 de cc, et la solution à injecter est maintenue constamment à 30 à 35° C. L'injection se fait très rapidement dans une jugulaire, à contre courant sanguin.

Le tableau I donne les résultats de cette expérience exprimés de la façon suivante:

Nous avons fait la moyenne des cinq premières lectures avant l'injection de l'angiotonine. Le premier chiffre, en millimètres de mercure (mm Hg), exprime la hauteur du clocher tensionnel après l'injection d'angiotonine; c'est donc la différence entre le chiffre de base et celui de l'hypertension maximale ( $\Delta h$ ).

Le second chiffre exprimé en secondes, traduit le temps nécessaire depuis le sommet hypertensif pour que la courbe tensionnelle croise le chiffre moyen des cinq premières lectures normales ( $\Delta t$ ).

La moyenne par groupe de ces résultats correspond aux chiffres que nous présentons. Cette méthode est celle qui nous a semblé la plus judicieuse pour l'interprétation des résultats bruts, car si elle tient compte des variations de chaque animal elle les rapporte d'autre part et surtout au niveau pré-hypertensif de cet animal, ce que ne nous permettait guère la méthode arithmétique ordinairement employée pour la présentation des différents résultats d'un groupe expérimental, contre laquelle aurait existé de plus le grief de ne pouvoir appliquer l'analyse statistique.

RESULTATS -

Les résultats de cette expérience sont rapportés dans le tableau 1.

GROUPES		$\Delta h$ mm Hg	$\Delta t$ secondes
I	0 rein	$40 \pm 7,5$	$300 \pm 50$
II	0 rein + DCA	$47,1 \pm 2,9$	$270 \pm 41$
III	1 rein	$46 \pm 8,7$	$170 \pm 45$
IV	1 rein + DCA	$41 \pm 2,7$	$240 \pm 39$
V	2 reins	$46 \pm 3,1$	$125 \pm 19$
VI	2 reins + DCA	$46,7 \pm 11,6$	$150 \pm 44$
		$p_{\Delta h} > 0,05$ III.IV	$p_{\Delta t} > 0,02$ III.IV

TABLEAU 1.

**ACTION DE LA DESOXYCORTICOSTERONE SUR LA  
REPONSE A UNE INJECTION D'ANGIOTONINE**

$\Delta h$  = hauteur du clocher hypertensif en mm HG  
 $\Delta t$  = durée de l'hypertension en secondes



La comparaison des résultats des groupes I (0 rein + angiotonine) et II (0 rein + DCA + angiotonine) devait nous préciser si l'acétate de désoxycorticostérone permettait une potentiation au niveau vasculaire des effets vaso-presseurs d'une dose standard d'angiotonine, et aussi, par l'étude dans le temps de la réaction vaso-motrice, si l'acétate de désoxycorticostérone pouvait influencer la détoxification extra-rénale de l'angiotonine, seule raison chez l'animal sans reins de la limite d'action de cette drogue.

Les résultats de III (1 rein + angiotonine) et IV (1 rein + DCA + angiotonine) montreraient si la présence de l'acétate de désoxycorticostérone changeait la réponse vaso-pressive dont l'allure dépend principalement de l'inactivation rénale dans ces deux groupes. En confrontant ces résultats avec ceux du groupe II (0 rein + DCA + angiotonine) nous pouvions obtenir un fait supplémentaire pour ou contre la similitude de deux entraves apportées à la détoxification de l'angiotonine, néphrectomie totale ou corticoïdes sur un rein restant.

Quant aux groupes V (2 reins + angiotonine) et VI (2 reins + DCA + angiotonine), nous leur demandions une simple valeur indicative, sans grand intérêt mais qui nous renseignerait cependant (vu l'absence presque complète de travaux similaires au nôtres avec l'angiotonine chez le rat), sur l'effectivité du parenchyme rénal du rat pour inactiver notre dose standard d'angiotonine.

Si notre hypothèse de travail était exacte, nous pouvions nous attendre dans les groupes traités à l'acétate de désoxycorticostérone, à des

réponses à l'angiotonine plus élevées, mais surtout plus allongées sur l'axe du temps, la potentialité hypertensive de l'angiotonine y étant respectée plus longtemps.

Les résultats sont ce que nous avons ainsi prévu, mais l'analyse statistique nous interdit de leur attribuer une signification absolue. Nous avons en effet des erreurs standard importantes et les facteurs de probabilité  $p$  des groupes III (1 rein + angiotonine) et IV (1 rein + DCA + angiotonine) sont dénués de toute signification statistique. Nous avons cependant considéré ces résultats comme intéressants; sans l'affirmer, ils n'infirmement pas notre hypothèse de travail et leur étude critique nous orientait encore sur la ligne que nous avons tracée.

#### DISCUSSION -

Neuf jours de traitement à l'acétate de désoxycorticostérone nous avaient à peine fait quitter la période des variations du volume sanguin. Nous pouvions donc élever contre ces résultats la critique d'un système vasculaire à l'inertie augmentée par un volume sanguin anormal et peut-être aussi par le fait que nous n'avons pas encore atteint après neuf jours cette seconde phase d'hypertension que nous voulions étudier.

Nous avons alors répété l'expérience précédente après 12 jours de traitement à l'acétate de désoxycorticostérone (10 mg par jour en solution huileuse en une injection par jour), l'expérimentation aiguë avec l'angiotonine étant faite le lendemain de la dernière injection (13e jour). Grâce aux faibles différences pondérales des animaux choisis dans ce sens, nous avons donné

une dose standard unique d'angiotonine, soit 0,626 u d'angiotonine dans 0,5 cc d'une solution dans le sérum physiologique.

RESULTATS -

Ces résultats sont rapportés dans le tableau 2.

GROUPES		$\Delta h$ mm Hg	$\Delta t$ secondes
I	1 rein	$43 \pm 4,5$	$105 \pm 16$
II	0 rein + DCA	$34,2 \pm 7,3$	$112,5 \pm 14$
III	1 rein	$35,8 \pm 10,7$	$78 \pm 20$
IV	1 rein + DCA	$64 \pm 11,7$	$198 \pm 71$
		$p_{\Delta h} < 0,01$ III.IV	$p_{\Delta t} < 0,01$ III.IV
		$p_{\Delta h} > 0,9$ I.II	$p_{\Delta t} > 0,9$ I.II
		$p_{\Delta h} > 0,7$ II.IV	$p_{\Delta t} > 0,9$ II.IV

TABLEAU 2.

**ACTION DE LA DESOXYCORTICOSTERONE SUR LA  
REPOSE HYPERTENSIVE A UNE INJECTION D'ANGIOTONINE**

$\Delta h$  hauteur du clocher hypertensif en mm Hg  
 $\Delta t$  durée de l'hypertension en secondes

L'analyse statistique des résultats des groupes III (1 rein + angiotonine) et IV (1 rein + DCA + angiotonine) nous a donné des  $p$  inférieurs à 0,01, ce qui indique des chiffres hautement significatifs. Or ces chiffres nous montrent dans le groupe IV (1 rein + DCA + angiotonine) une réponse bien plus élevée (64 mm Hg  $\pm$  11,7 contre 35,8 mm Hg  $\pm$  10,7) et bien plus prolongée (198 sec.  $\pm$  71,3, contre 78 sec.  $\pm$  20,3) que celle du groupe III (1 rein + angiotonine, sans DCA).

D'autre part, en comparant les groupes II (néphrectomie bilatérale + DCA) et IV (1 rein + DCA) l'analyse statistique confirme l'examen direct de nos résultats: il n'y a pas entre les uns et les autres de différence statistiquement significative. Ce qui est en faveur de notre hypothèse de travail et confirme la similitude d'action en ce qui concerne la détoxification de l'angiotonine entre l'ablation du parenchyme rénal et l'action à son niveau des corticoïdes. Il reste cependant la possibilité de la sécrétion d'un synergiste de l'angiotonine (qui pourrait d'ailleurs être de l'angiotonine elle-même) au niveau du parenchyme rénal sous l'influence des corticoïdes.

Autres résultats intéressants: ceux des groupes I (animal bilatéralement néphrectomisé + angiotonine) et II (néphrectomie bilatérale + DCA + angiotonine). Il n'y a pas de variation sensible entre les chiffres de l'hypertension à l'angiotonine, et l'analyse statistique le confirme en nous donnant des  $p$  supérieurs à 0,9. Ce qui nous montre que le système vasculaire de ces animaux soumis depuis 13 jours à des doses considérables de minéralo-corticoïdes n'a pas été sensibilisé à l'action d'une substance hypertensive directe comme l'angiotonine.

Devant la concordance parfaite de ces résultats, nous avons décidé de répéter une fois encore cette expérience dans des conditions légèrement différentes. Notre protocole expérimental a été le suivant:

#### MATERIEL ET METHODES -

Quarante-huit rats albinos femelles, pesant en moyenne 150 g, ont été divisés en 6 groupes expérimentaux (I - VI). Les deux premiers groupes ont été gardés intacts, alors que tous les animaux des groupes suivants (III - VI) ont subi l'ablation d'un rein, les deux derniers groupes devant être totalement néphrectomisés pour la fin de l'expérience.

Les animaux des groupes II, IV, VI ont reçu pendant douze jours — ce que nous savions correspondre dans nos conditions expérimentales à la deuxième phase de l'établissement de l'hypertension que nous désirions étudier — 5 mg d'une microsuspension d'acétate de désoxycorticostérone en injection sous-cutanée. Ils avaient pendant le même temps une solution de ClNa à 1 p. 100 comme boisson, ad libitum.

Le 13<sup>e</sup> jour, sous anesthésie à l'éther, nous avons injecté dans la jugulaire une solution d'angiotonine telle que pour 150 g  $\pm$  5 de poids corporel, la dose était 0,746 unité.

Tous les animaux étaient à jeun depuis 12 heures au moment de l'injection d'angiotonine et le même temps s'était écoulé depuis l'ablation chirurgicale du rein restant des groupes V et VI qui pendant ce temps étaient d'autre part privés de boisson.

La pression artérielle, dont le niveau de base était déterminé avant l'injection d'angiotonine, était alors mesurée toutes les 30 secondes par la méthode pléthysmographique que nous avons utilisée antérieurement. Ce qui nous permettait de déterminer chez ces différents groupes expérimentaux la hauteur du clocher hypertensif ( $\Delta h$ ) après injection d'angiotonine et le temps ( $\Delta t$ ) nécessaire pour le retour de la pression artérielle au niveau de base précisé au début de l'expérience.

### RESULTATS -

Les résultats avec leur analyse statistique sont rapportés dans le tableau 3. Les figures 1 et 2 reproduisent les courbes de variation tensionnelle de l'un des animaux les plus caractéristiques de chacun des groupes III à VI.

D'après ces résultats, l'augmentation de l'hypertension à l'angiotonine que l'on constate en comparant les groupes II et IV, et les groupes I et III, est donc un phénomène purement rénal qui disparaît après la néphrectomie bilatérale. Nous voyons d'autre part que la néphrectomie bilatérale ramène la pression artérielle de l'animal normal et de l'animal hypertendu par la désoxycorticostérone à des chiffres identiques (groupes V, VI; III, IV contrôles). En d'autres termes, dans les conditions expérimentales rapportées ici, l'ablation d'un rein normal a entraîné une chute tensionnelle de 6 mm de mercure, mais de 21 mm de mercure si l'animal était antérieurement traité à la désoxycorticostérone.

	GROUPES	T.A. mm Hg	$\Delta h$ mm Hg	$\Delta t$ secondes
I	2 reins	117	$43 \pm 3,8$	$162 \pm 22$
II	2 reins + DCA	119	$60 \pm 4,5$	$248 \pm 19$ p $\Delta t < 0,01$
III	1 rein	105	$54 \pm 5$	$124 \pm 10$
IV	1 rein + DCA	119	$62 \pm 6$	$219 \pm 54$ p $\Delta t < 0,01$
V	0 rein	99	$61 \pm 3$	$340 \pm 42$
VI	0 rein + DCA	98	$60,7 \pm 6$	$320 \pm 37$ p $\Delta t > 0,7$

TABLEAU 3.

ACTION DE LA DESOXYCORTICOSTERONE  
SUR L' HYPERTENSION AIGUE DUE A L' INJECTION  
D' ANGIOTONINE

Tous ces faits sont en accord avec la théorie émise ci-dessus qui les explique parfaitement; et nous pouvons conclure en disant que les hormones minéralo-corticoides si elles ont la possibilité de faire du rein un organe producteur de substances vaso-pressives (" Goldblatt histologique" ) elles sont aussi, en l'absence de toute lésion vasculaire à son niveau, capables de diminuer le pouvoir d'inactivation du parenchyme rénal normal sur les substances hypertensives du type de l'angiotonine.

Ce qui nous semble de la plus haute importance tant du point de vue de l'expérimentateur que du clinicien qui devront dès lors considé-

rer à côté des phénomènes de "production" rénale (si souvent difficiles à mettre en évidence) la possibilité d'une "entrave" aux processus d'inactivation des substances hypertensives dont le parenchyme rénal est normalement un des facteurs principaux.

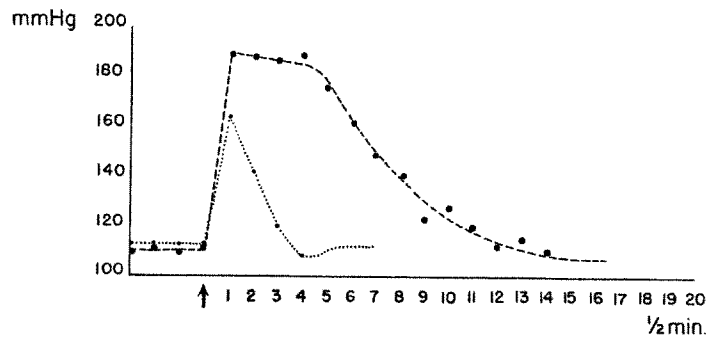


FIGURE 1.

COURBE DES VARIATIONS DE LA TENSION  
ARTERIELLE APRES INJECTION D'ANGIOTONINE -  
GROUPES III ET IV, NEPHRECTOMIE UNILATERALE



CONCLUSIONS -

1<sup>o</sup> La désoxycorticostérone n'agit pas directement sur les vaisseaux pour en augmenter le tonus et en causer la contraction (groupes V et VI).

2<sup>o</sup> La désoxycorticostérone n'agit pas directement sur les vaisseaux pour les sensibiliser aux substances vaso-pressives d'origine rénale (angiotonine)(groupes VI, IV et II).

3<sup>o</sup> La désoxycorticostérone n'influence pas l'inactivation extra-rénale de l'angiotonine (groupes VI et V).

4<sup>o</sup> La désoxycorticostérone n'agit sur les vaisseaux que par l'intermédiaire du rein (groupes VI et V).

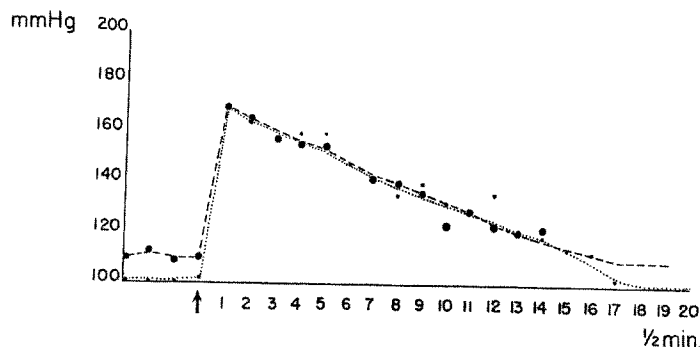


FIGURE 2.

COURBE DES VARIATIONS DE LA TENSION  
ARTERIELLE APRES INJECTION D'ANGIOTONINE -  
GROUPES V ET VI, NEPHRECTOMIE BILATERALE

INHIBITION PAR UNE SUBSTANCE DIMINUANT LA PERMEABILITE  
DES MEMBRANES, DU SYNDROME D' HYPERTENSION ET D' HYALINOSE  
PRODUIT PAR LE SURDOSAGE EN ACETATE DE DESOXYCORTICOSTERONE

La nécessité pour obtenir des lésions de la présence de sodium dans le régime des animaux soumis au surdosage en minéralo-corticoides a été reconnue, puis établie, depuis fort longtemps par de nombreux investigateurs (21). En effet, les lésions normalement obtenues par le traitement concomitant de minéralo-corticoides et de sodium sont complètement prévenues ou empêchées si l' on maintient les animaux sur un régime dépourvu de sel (22). D' autre part, le syndrome d' hyalinisation peut être intégralement reproduit chez le jeune poulet par la seule augmentation du chlorure de sodium dans sa nourriture, sans injection de minéralo-corticoides exogènes (23). Si le poulet est maintenu à ce régime riche en sel, des doses infimes de désoxycorticostérone déterminent en quelques jours le syndrome hypertension-hyalinose (23).

L' ion sodium semble être ainsi le dénominateur commun de tous ces tableaux pathologiques et l' agent responsable du syndrome d' hyalinose; le stéroïde minéralo-corticoïde (désoxycorticostérone, composé "S" de Reichstein, etc.) ne jouant qu' un rôle favorisant que l' on pourrait attribuer à sa propriété d' augmentation de la perméabilité des membranes démontrée par de nombreux auteurs (24) et qui aurait permis ainsi une augmentation du

- 
- 21- Selye et coll. 356/45  
Selye 203/42  
Selye 360/43  
22- Selye et coll. 381/49  
23- Selye et coll. 368/43

- 24- Fine et coll. 1257/42  
Freed et coll. 1255/41  
Hechter et coll. 1119/42  
Hechter et coll. 1321/41

contenu intra-cellulaire, intra-cytoplasmique du sodium. Ce mécanisme d'augmentation du sodium intra-cytoplasmique s'il s'appliquait tout particulièrement et primitivement au niveau du tube contourné proximal où l'on sait que la désoxycorticostérone exerce en premier ses actions morphologiques pouvait être une explication au moins hypothétique de la production par cette partie du néphron des substances vaso-pressives d'origine rénale.

Halpern a montré que les anti-histaminiques de synthèse et particulièrement le Phénergan, chlorhydrate de (1-diméthyle-amino-2'-méthyle, l'éthyle-N-) dibenzo-p-thiazine ou 3277 R.P. avaient la propriété de diminuer la perméabilité des membranes (25). Ces résultats ont été confirmés (26) dans des expériences de conservation tissulaire in vitro; un fait signalé par Leduc et à quoi nous avons attaché une grande importance était la mauvaise conservation du segment proximal du tube rénal; il en déduisait que le phénergan devait être inactivé à ce niveau. Ainsi, avec la désoxycorticostérone et le Phénergan, nous étions en présence de deux substances à action "systémique" inverse, possédant un trophisme particulier pour le tube proximal du rein. Nous nous sommes alors demandé si l'administration concomitante d'un anti-histaminique et de la désoxycorticostérone pourrait prévenir le développement du syndrome d'hypertension et d'hyalinose normalement produit par le surdosage en désoxycorticostérone.

Notre protocole expérimental a été le suivant:

---

25- Halpern 1365/49  
Halpern et coll. 1368/48

26- Leduc 2193/50

MATERIEL ET METHODES -

96 rats albinos de sexe femelle pesant en moyenne 60 g au début de l'expérience sont unilatéralement néphrectomisés et reçoivent alors pour boisson une solution de ClNa à 1% donnée ad libitum.

Les animaux sont divisés en 5 groupes, 3 reçoivent de la désoxycorticostérone, seule, associée soit au Phénergan soit à l'histamine. Les deux autres groupes servant de contrôle, reçoivent respectivement du phénergan et de l'histamine.

L'acétate de désoxycorticostérone est donné en trois implantations successives d'un comprimé de 35 mg, à une semaine d'intervalle. Le Phénergan (5 mg par jour en solution aqueuse) est administré toutes les 12 heures en injection sous-cutanée. L'injection d'histamine a été incluse dans cette expérience pour servir de contrôle à l'action "stressante" non-spécifique du Phénergan. A cause de l'adaptation des animaux, la dose a été progressivement augmentée de 0,6 à 2 mg par jour, en 2 injections sous-cutanées.

L'absorption liquidienne a été mesurée chaque jour, le poids corporel une fois par semaine ainsi que la pression artérielle. Pour mesurer la pression artérielle, nous avons utilisé l'appareil modifié de Grollman et Harrison que nous avons décrit ailleurs (27), l'oncographe étant remplacé par le microphone électronique de Sobin (28).

Les animaux ont été sacrifiés le 30e jour; après examen microscopique, les reins et les coeurs ont été fixés au liquide de Bouin-Hollande

ou à la formaline acétique, pesés et colorés à l'hémotoxyline-éosine ainsi qu'un fragment du mésentère.

TRAITEMENT	POIDS CORPOREL		COEUR mg/100 g	REIN mg/100 g
	INITIAL	FINAL		
DCA	35 ± 1	112 ± 3	382 ± 5	1030 ± 37
Phénergan	57 ± 5	122 ± 15	540 ± 14	632 ± 31
Histamine	53 ± 5	97 ± 4	443 ± 7	827 ± 11
DCA + Phénergan	55 ± 6	100 ± 12	557 ± 21	978 ± 45
DCA + Histamine	53 ± 2	90 ± 1	616 ± 24	1260 ± 35

TABLEAU 1.

EFFETS DU TRAITEMENT PAR LA  
DESOXYCORTICOSTERONE, LE PHENERGAN  
ET L'HISTAMINE SUR LES POIDS DU COEUR ET DU  
REIN ET LE POIDS CORPOREL

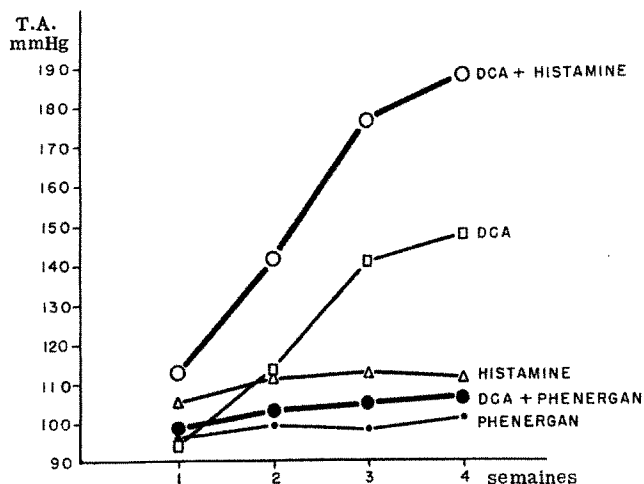


FIGURE 1.

**COURBES DES VARIATIONS DE LA PRESSION  
ARTERIELLE DANS LES DIFFERENTS GROUPES  
EXPERIMENTAUX**

RESULTATS -

1) Action sur la tension artérielle .

L'effet hypertenseur de la désoxycorticostérone a été complètement bloqué par l'administration concomitante de Phénergan (figure 1). Ni le Phénergan ni l'histamine injectés seuls n'ont eu d'action sur la pression artérielle. Malgré son action stressante extrêmement nette (cf. poids corporels, tableau 1), l'histamine semble avoir produit une potentiation de l'effet hypertenseur de la désoxycorticostérone.

2) Action sur l'absorption liquidienne.

L'injection de Phénergan a, en partie, inhibé la polydipsie qui accompagne tout traitement combiné de désoxycorticostérone et NaCl (syndrome de "pseudo diabète insipide", (cf. chapitre III op. cit.).

3) Examen macroscopique.

Pendant le cours du traitement, les animaux recevant le Phénergan n'ont jamais manifesté des phénomènes nerveux, soit de somnolence soit d'hyperexcitabilité.

A l'autopsie, tous les animaux qui recevaient la désoxycorticostérone avec ou sans histamine avaient des taches de néphrosclérose, des nodules de périartérite coronarienne et mésentérique; l'un d'eux avait une hémorragie rétinienne importante et plusieurs présentaient des hémorragies cérébrales qui s'étaient d'ailleurs traduites cliniquement par des hémiplegies ou des paralysies partielles.

Aucun des animaux recevant Phénergan et désoxycorticostérone n'avait de lésion macroscopique du rein, du coeur (figure 2), des mésos ou du cerveau, à l'exception d'un seul qui montrait quelques taches de néphrosclérose.

Les animaux recevant Phénergan ou histamine seuls avaient des coeurs et des reins d'apparence normale. Chez tous les animaux recevant du Phénergan, avec ou sans autre traitement, les surrénales étaient remarquablement petites et blanches par rapport à celles des contrôles, le thymus légèrement involué ainsi que les gonades.

4) Examen microscopique.

L'examen histologique confirme ces résultats: le rein des animaux recevant la désoxycorticostérone avec ou sans histamine présente constamment les lésions classiques de néphrosclérose; distention des tubes contournés proximal et distal avec hypertrophie des cellules bordantes et arrachement de la bordure en brosse des cellules du tube proximal; augmentation importante du volume des glomérules; disparition de la limitante interne exsudation intra-capsulaire de matière hyaline détruisant complètement l'anatomie du flocculus devenu nécrotique (figure 3a). Les glomérules plus lésés encore répandent cette substance hyaline par un éclatement de la membrane de Bowman. Les moins lésés sont fortement hyperémiques et présentent, avec une anormale prolifération des péricytes, des régions de stase où commencent à se former des gouttelettes de matière amorphe fortement colorée par l'éosine.

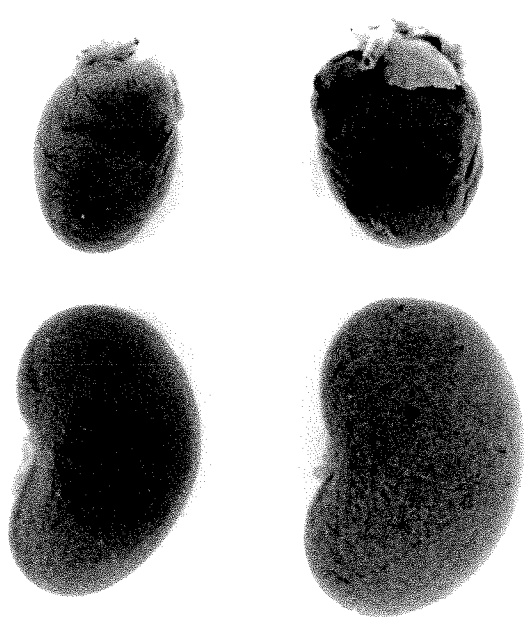


FIGURE 2.

ANIMAL TRAITÉ A LA DCA (2a),  
PHENERGAN ET DCA (2b)



Chez tous les animaux (sauf un) recevant phénergan et désoxycorticostérone, l'apparence du rein est normale (figure 3b). Il y a cependant une légère tendance à l'hyperémie glomérulaire, mais nous n'avons jamais vu cette dilatation tubulaire caractéristique du surdosage à la désoxycorticostérone.

Le myocarde des animaux traités à la désoxycorticostérone présente une légère hypertrophie des faisceaux musculaires et dans presque toutes les coupes des infiltrats diffus de cellules mononucléés, sans localisation précises mais à prédominance sous-épicaudique. Les granulomes de périartérite sont rares; la figure 4a montre un de ces granulomes; il y a nécrose presque complète de l'artériole centrale avec épanchement de substance hyaline; pas de cellules géantes; à noter les signes de dégénérescence des fibres entourant ce granulome.

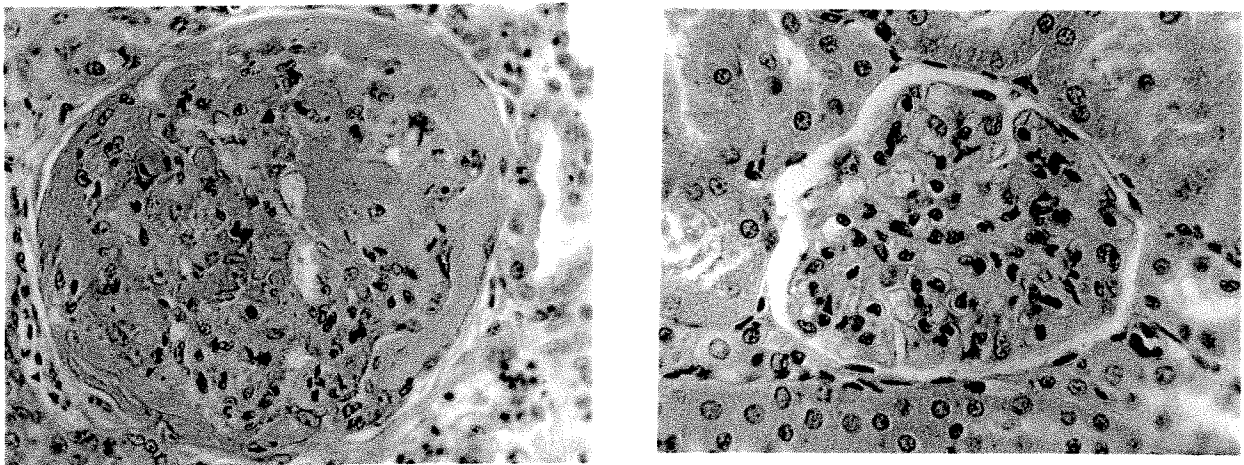


FIGURE 3.

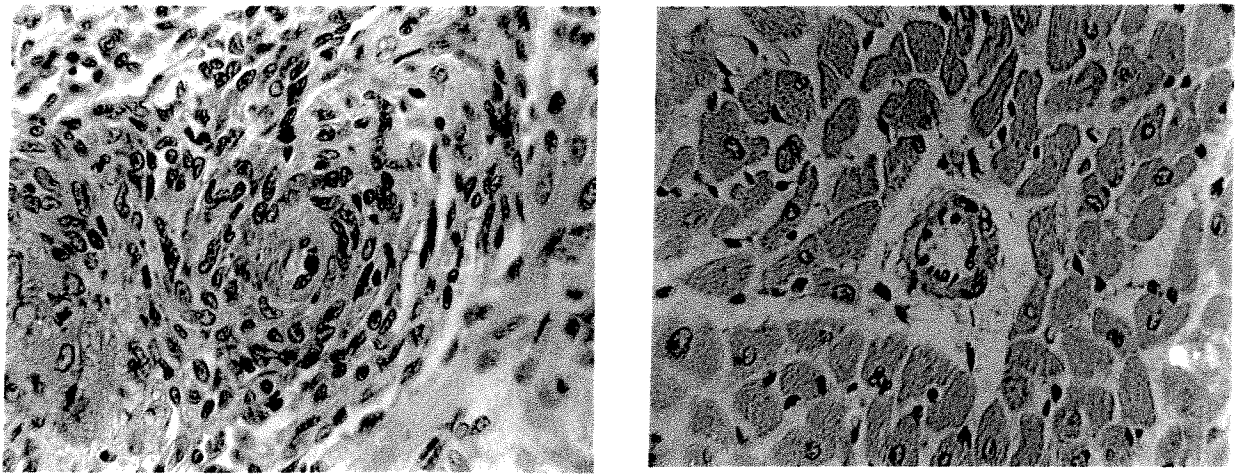
(a)

(b)

Hyalinose glomérulaire chez un animal recevant de la DCA (3a). Image histologique normale chez un animal recevant Phénergan et DCA (3b) x 450.

Chez les animaux traités avec Phénergan et désoxycorticostérone, nous n'avons jamais vu aucune de ces lésions. L'apparence du tissu myocardique est normale (figure 4b) avec cependant une légère tendance à l'oedème interstitiel.

Dans le mésentère, nous avons vu de très nombreux nodules péri-artéritiques comme celui représenté dans la figure 5a, chez les animaux traités à la désoxycorticostérone. Le mésentère de tous les animaux recevant Phénergan et désoxycorticostérone est d'apparence normale (figure 5b).



(a)

FIGURE 4.

(b)

Granulome myocardique de périartérite chez un des rats traités à la DCA (4a). Image normale chez un animal recevant Phénergan et DCA (4b) x 450, (5b), cf. page 116.

Le tableau I montre, avec les erreurs standard, les poids corporels et ceux du rein et du coeur rapportés à 100 g du poids du corps, dans les différents groupes expérimentaux.

#### DISCUSSION ET CONCLUSIONS -

Malgré la présence de hautes doses de sodium, l'effet hypertenseur de la désoxycorticostérone a été complètement bloqué par l'administration simultanée de Phénergan. Dans une expérience non rapportée ici, nous avons pu voir que le Phénergan administré per os, deux fois par jour, possède une action préventive semblable.

Nous avons présenté plus haut l'hypothèse de travail qui nous avait conduit à cette expérimentation, et qui postulait l'action pathogénique intracellulaire de l'ion sodium au niveau de la partie distale du tube proximal. La répartition physiologique dans les espaces intra- et extra-cellulaires du K et du Na est universellement reconnue, admise et démontrée (29). Mais on connaît des conditions non physiologiques où l'on a pu suspecter cliniquement (30) ou prouver expérimentalement la pénétration intracellulaire du sodium, dans les tissus évidemment autres que ceux participant à la régulation de l'équilibre sodique: études in vitro des échanges de Na et K entre un bain de concentration électrolytique variable et les cellules de différents tissus (muscle strié, parenchyme hépatique, cellules du tube contourné proximal)(31); analyse des tis-

---

29- Gamble 794/47

31- Conway 489/48

30- Lichtwitz et coll. 2194/50

sus chez le chien hypertendu par la méthode de Goldblatt (32), chez le rat hypertendu par périnéphrite expérimentale (33), chez le chien soumis à un traitement prolongé à la désoxycorticostérone (34). Or, nous ignorons tout de ce que peut produire dans le protoplasme d'une cellule vivante la substitution du sodium au potassium qui y est physiologiquement l'ion intra-cellulaire. Cette substitution pourrait conduire à des changements du métabolisme enzymatique tels qu'ils permettraient peut-être d'aborder sous un jour nouveau la formation des substances responsables de l'hyalinose. En effet, l'étude morphologique du rein pendant un traitement chronique à la désoxycorticostérone a montré que les minéralo-corticoides agissent d'abord et électivement, bien avant toute atteinte du système artériolaire, au niveau du tube contourné proximal (35) dont la partie distale est considérée comme la source des substances vaso-pressives (ou pro-vaso-pressives) d'origine rénale (36). Des études histo-chimiques récentes viennent de mettre en évidence à ce niveau, sous l'influence de la désoxycorticostérone, des variations des phosphatases acides (37) dont on connaît le rôle important dans la synthèse protéinique normale. D'autre part, quoi qu'on en ait dit, il n'est pas démontré que cette partie distale du tube proximal soit le "lieu géométrique" de la régulation du métabolisme sodique par l'intermédiaire des minéralo-corticoides. Au contraire, Walker (38) puis Conway (39) ont montré

- 
- 32- Eichelberger 2195/43  
33- Laramore et coll. 1355/50  
34- Gaudino et coll. 1225/49  
    Loeb et coll. 2162/39  
35- Guillemin 2005/49  
    Selye 252/48  
    Selye 1100/50  
36- Selye 252/48

- Selye 1100/50  
Shorr et coll. 833/48  
Zweifach et coll. 1361/50  
37- Herlant et coll. 1442/51  
37a- Lichtwitz et coll. 907/48  
38- Walker 1273/37  
39- Conway 1890/46

que les cellules du tube proximal possèdent la perméabilité ionique standard, identiques en cela aux cellules du muscle par exemple, mais à la différence des cellules du tube distal qui sont particulièrement adaptées à l'absorption et l'excrétion rapides du sodium. Cette action des minéralo-corticoides sur le tube proximal, morphologiquement démontrée dès les tous premiers temps du traitement à la désoxycorticostérone (40) fait du néphron, et dès ce moment là, un organe hypertenseur, le parenchyme du rein ayant perdu de son pouvoir normal d'inactiver les substances vaso-pressives d'origine rénale (41) bien avant qu'apparaissent les lésions d'angio-néphrosclérose. Et cela n'est vrai qu'en présence de sodium (42).

La potentiation par l'histamine de l'hypertension due à la désoxycorticostérone (figure 1) et de son action sur le poids du coeur et du rein (tableau 1) nous semble à mettre au compte de la propriété d'augmentation de la perméabilité des membranes qu'on lui connaît (43) et paraît aussi confirmer notre hypothèse de travail. Signalons à ce propos que depuis notre première note sur ce sujet (44), deux auteurs italiens ont montré que les anti-histaminiques de synthèse prévenaient, chez l'animal surrénalectomisé, la polyarthrite et les lésions myocardiques dues à la désoxycorticostérone (45). Ils interprètent ces résultats comme une preuve que dans le cours des phénomènes pathologiques aboutissant aux lésions par la désoxycorticostérone interviennent des substances proches de l'histamine et à action identique.

---

40- Guillemin 2005/49

41- Guillemin et Selye 2066/50

42- Perera 2134/47

43- Morel et coll. 1261

Morel et coll. 1262/49

44- Guillemin 2067/50

45- Zacco et coll. 1367/50

Nous ne pensons pas que l'absorption locale de la désoxycorticostérone au niveau des pellets implantés ait été réduite par le Phénergan; la prévention histologique obtenue est bien trop importante pour s'expliquer par une faible réduction en valeur absolue, de la quantité de stéroïde circulant, dans ces conditions de longue durée et de sensibilisation maximale par des quantités importantes de sodium.

CONCLUSIONS -

L'administration de phénergan (3277 R.P.) à des animaux sensibilisés par absorption massive de ClNa a complètement prévenu l'hypertension et l'hyalinose associées au surdosage en acétate de désoxycorticostérone.

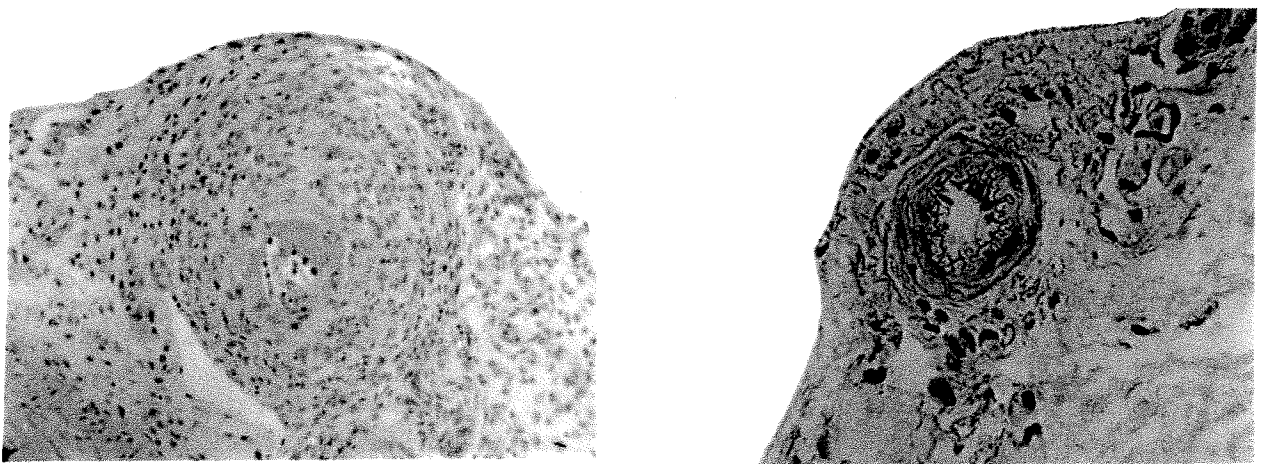


FIGURE 5.

(a)

(b)

Périartérite noueuse du mésentère, animal recevant uniquement de la DCA (5a). Image normale d'un vaisseau mésentérique chez un animal recevant du Phénergan.

INHIBITION PAR LE PHENERGAN DES MODIFICATIONS  
DU METABOLISME DES ELECTROLYTES DUES AU SURDOSAGE  
EN DESOXYCORTICOSTERONE

Nous avons montré dans une expérience précédemment rapportée que le Phénergan ou 3277 R.P. pouvait inhiber les modifications fonctionnelles (hypertension) et morphologiques (syndrome d'hyalinose) dues au surdosage en acétate de désoxycorticostérone chez le rat. Nous avons expliqué l'hypothèse de travail qui nous avait conduit à cette expérimentation et nous avons expliqué comment nous concevions que le Phénergan pouvait agir par ses propriétés de diminution de la perméabilité des membranes, empêchant ainsi la surcharge intra-cytoplasmique en sodium de l'organisme surdosé en désoxycorticostérone.

Dans ces expériences, nous avons étudié l'influence de l'administration de Phénergan sur les modifications du métabolisme des électrolytes ordinairement produites par la désoxycorticostérone (46).

MATERIEL ET METHODES -

Trente-six rats, mâles, piebald, pesant de 100 à 140 g ont été unilatéralement néphrectomisés à droite et divisés alors en 4 groupes. Le groupe I, sans traitement, a servi de contrôle absolu. Les animaux du groupe II ont reçu deux fois par jour une injection sous-cutanée de 2,5 mg de Phénergan en solution dans le sérum physiologique; les animaux du groupe II ont subi l'implant d'un comprimé de 25 mg de DCA, chaque semaine pendant

trois semaines; les animaux du groupe IV ont été traités simultanément avec les deux substances et d'après la même posologie. Tous ces animaux avaient pour boisson une solution de chlorure de sodium à 1% et recevaient du Purina Fox Chow ad libitum comme nourriture standard.

L'expérience a duré 25 jours. Au 10e et au 20e jour de l'expérience, 2 cc de sang ont été prélevés chez tous les animaux par la jugulaire pour analyse des électrolytes et de l'hémoglobine. Tous les animaux ont été tués le 25e jour après le début de l'expérience après avoir été remis à l'eau ordinaire (au lieu de NaCl 1%) 24 heures avant l'autopsie. Pendant cette période de 24 heures, on a collecté les urines. Les animaux ont été tués sous anesthésie à l'éther par exsanguination carotidienne; le myocarde a été prélevé et immédiatement congelé dans la glace carbonique pour les déterminations d'électrolytes intra-tissulaires.

Le sodium et le potassium ont été déterminés au spectrophotomètre dans le plasma, les érythrocytes, le myocarde (après déshydratation et enlèvement des graisses) dans les urines (prélèvement des 24 dernières heures). L'albuminurie de cette période a été mesurée par néphélogométrie.

#### RESULTATS -

Ils sont rapportés graphiquement dans les figures 1, 2, 3 et 4. L'administration concomitante de Phénergan et de désoxycorticostérone a partiellement inhibé les modifications électrolytiques, plasmatiques et tissulaires dues au traitement à la désoxycorticostérone et au sodium. D'autre part, l'albuminurie massive qui est une des caractéristiques de l'administra-



CONCENTRATION DU Na ET DU K DANS LE TISSU  
MYOCARDIQUE (DESHYDRATE) APRES 25 JOURS DE TRAITEMENT

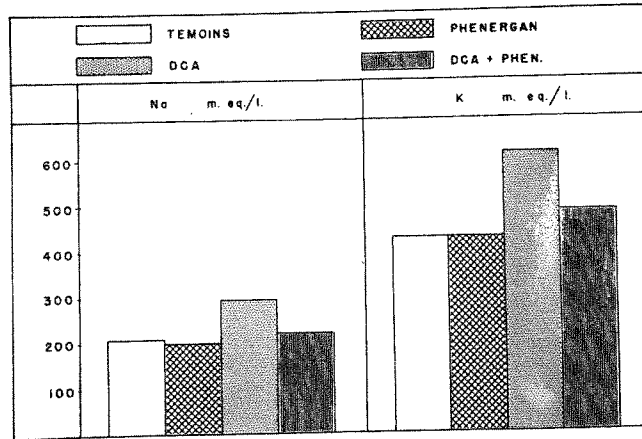


FIGURE 1.

CONCENTRATION D'ALBUMINE, DE Na ET DE K  
DANS L'URINE APRES 25 JOURS DE TRAITEMENT

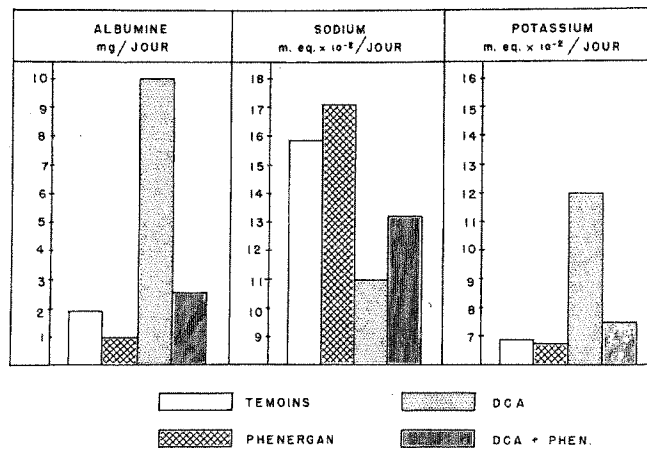


FIGURE 2.

tion de désoxycorticostérone chez le rat et qui traduit une augmentation de la perméabilité glomérulaire normale aux albumines a été complètement inhibée par le traitement au Phénergan; il en est de même de l'augmentation de l'excrétion urinaire du sodium et de la diminution de l'excrétion du potassium.

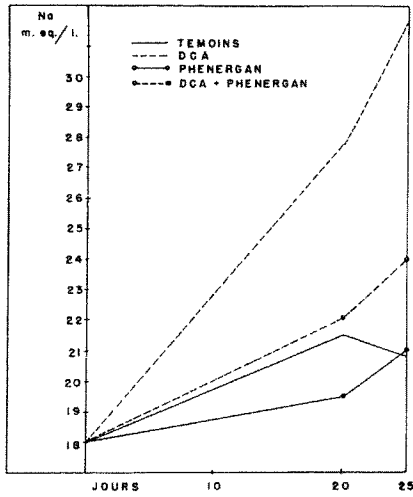
Cette expérience a été répétée avec un protocole expérimental à peu près identique. Vingt-huit rats, mâles, Sprague-Dawley, pesant de 70 à 90 gm ont été répartis en 2 groupes de 6 et 2 groupes de 8. Le premier groupe a servi de témoins, le second groupe a reçu 2 mg de Phénergan 2 fois par jour, le troisième a reçu chaque semaine un pellet de 25 mg de DCA pendant 3 semaines, et le quatrième groupe a reçu les deux traitements avec la posologie que nous venons de préciser. Tous les animaux étaient unilatéralement néphrectomisés à droite, recevaient comme boisson du chlorure de sodium à 1%. L'expérience a duré 25 jours et nous rapportons ici les chiffres du sodium plasmatique, au dernier jour du traitement.

### RESULTATS -

Ils confirment nos résultats antérieurs.

GROUPES		Na mEq/l.	
I	Contrôles 6 rats	132,7 ± 0,9	
II	Phénergan 4 rats	137,6 ± 3,1	p I,III < 0,01
III	DCA 5 rats	139,3 ± 1,5	
IV	Phénergan + DCA 4 rats	135,5 ± 1,5	p I,IV ≥ 0,1

VARIATION DU Na DANS LES ERYTHROCYTES



VARIATION DU K DANS LES ERYTHROCYTES

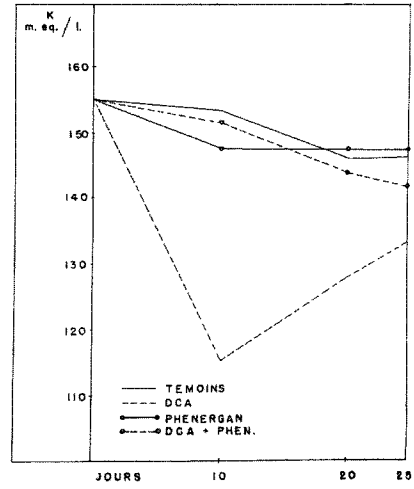
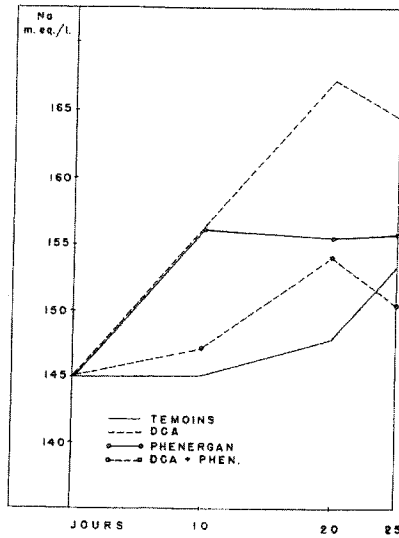


FIGURE 3.

VARIATION DU Na DANS LE PLASMA



VARIATION DU K DANS LE PLASMA

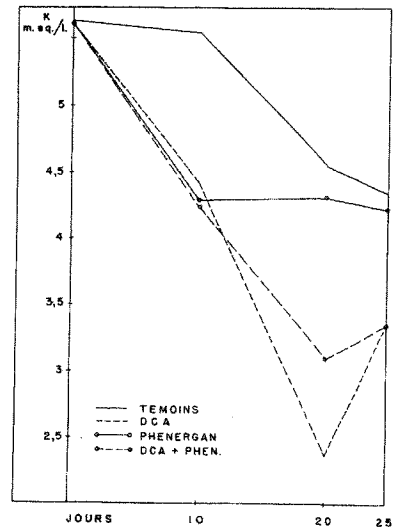


FIGURE 4.

CONCLUSIONS-

L'administration concomitante de Phénergan inhibe partiellement l'hypernatrémie et l'hypokaliémie normalement produites par la désoxycorticostérone; l'administration concomitante de Phénergan a, dans nos conditions, inhibé complètement les modifications électrolytiques tissulaires (myocarde et érythrocytes) et l'albuminurie dues à la désoxycorticostérone.

ACTION D'UNE SUBSTANCE DIMINUANT LA  
PERMEABILITE DES MEMBRANES SUR LA POLYURIE DUE  
A L'ABSORPTION MASSIVE DE SODIUM

Pour apporter une autre preuve à l'appui de notre hypothèse du mode d'action du 3277 R.P. dans l'hypertension à la désoxycorticostérone et au sodium, nous avons étudié les effets de l'administration de ce dérivé de la phénothiazine sur la polyurie produite par absorption massive de sodium.

Quelque soit le mécanisme intime invoqué pour l'explication pathogénique de la polyurie qui suit l'ingestion de solutions hypertoniques de sodium (action directe du sodium sur les centres hypothalamiques et rétrohypophysaires et sécrétion d'hormone anti-diurétique, action sur la cortico-surrénale par inhibition de la glomérulée), le premier stade nécessaire est la réabsorption anormalement élevée de sodium au niveau du tube rénal. Pour vérifier s'il pouvait s'agir d'une action directe du Phénergan sur les centres de la soif, nous avons administré le 3277 R.P. à des animaux qui avaient pour boisson de l'eau ordinaire, servant ainsi de contrôles. Toute action du Phénergan sur la polyurie due à l'absorption de solutions salines hypertoniques devait ainsi être interprétée comme traduisant les effets de la substance au niveau du parenchyme rénal et plus spécialement au niveau de cette partie du néphron dont la fonction physiologique est la réabsorption des électrolytes et en particulier du sodium. Le résultat, s'il ne pouvait définitivement prouver notre conception du mode d'action du Phénergan dans ses actions préventives du syndrome d'hypertension et d'hyalinose dû à la désoxycorticostérone, pouvait au moins nous donner soit un résultat franche-

ment opposé soit en faveur de notre hypothèse de travail.

#### MATERIEL ET METHODES -

Vingt-huit rats, mâles, Sprague-Dawley, de 150 à 175 g de poids corporel ont été divisés en quatre groupes dont deux de six et deux de huit animaux. Les animaux des deux premiers groupes ont eu de l'eau ordinaire comme boisson et six d'entre eux étaient traités au Phénergan; tous les animaux des deux autres groupes avaient pour boisson une solution de NaCl à 2% et la moitié d'entre eux recevaient du Phénergan. Tous les animaux étaient normaux en ce sens qu'ils n'avaient pas subi de néphrectomie unilatérale; leur régime était le Purina Fox Chow standard de ce laboratoire. Le Phénergan en solution aqueuse était administré deux fois par jour à la dose de 2,5 mg pendant 7 jours, de deux fois 5 mg pendant le reste de l'expérience qui a duré 25 jours.

Nous avons mesuré la diurèse (absorption liquidienne) tous les jours, le poids corporel tous les jours.

#### RESULTATS -

Ils sont rapportés graphiquement dans la figure 1.

Le Phénergan n'a qu'une très faible action sur la diurèse normale et a plutôt tendance à augmenter l'absorption liquidienne de l'animal qui boit de l'eau ordinaire. Par contre, la polyurie des animaux buvant une solution de chlorure de sodium à 2% est diminuée d'une façon significative par l'injection de Phénergan. A cause des différences très considérables des poids corporels

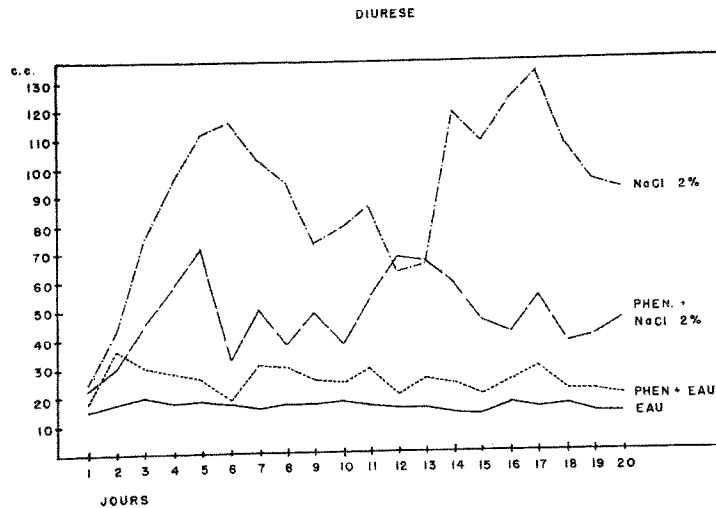


FIGURE 1.

de chacun des groupes expérimentaux à la fin de l'expérience (normaux: 299 g, normaux + Phénergan: 208 g, NaCl 2%: 122 g, NaCl 2% + Phénergan: 162 g), les chiffres de l'absorption liquidienne ont été rapportés à 100 g du poids corporel dans la figure 1. La déshydratation de l'organisme si l'on en juge par le poids corporel à la fin de l'expérience et qui est maximale chez les animaux buvant la solution de NaCl à 2%, a été partiellement inhibée par l'administration de Phénergan. La tendance à l'hypertension des animaux recevant la solution de chlorure de sodium à 2% ( $135 \pm 9$  mm Hg) a été partiellement inhibée par le Phénergan ( $128 \pm 10$  mm Hg).

CONCLUSIONS -

Quoique quelques cliniciens aient rapporté une diminution de l'absorption liquidienne chez des malades recevant du Phénergan et buvant de l'eau, nous n'avons retrouvé aucune action identique dans cette expérience; le Phénergan ayant eu au contraire tendance à augmenter la diurèse des animaux buvant de l'eau. La diminution hautement significative par le 3277 R.P. de la polyurie produite par l'administration de sodium à 2% comme boisson nous semble dans ces conditions pouvoir être rapportée à la diminution de la réabsorption de sodium au niveau du parenchyme rénal. Ces résultats nous semblent en faveur de l'hypothèse que nous avons émise antérieurement sur le mode d'action du Phénergan dans le syndrome d'hypertension et d'hyalinose produit par le surdosage en désoxycorticostérone et en sodium.



EFFETS DE L'ADMINISTRATION DU COMPOSE " L" DE  
REICHSTEIN SUR LE SYNDROME D'HYPERTENSION PRODUIT PAR  
LE SURDOSAGE EN DESOXYCORTICOSTERONE

Nous avons montré que l'administration concomitante du composé " L" de Reichstein (Allopregnane-3 ( $\beta$ ), 17 ( $\alpha$ )-diol-20-one) et d'extrait lyophilisé du lobe antérieur de l'hypophyse (LAP) chez le rat sensibilisé par néphrectomie unilatérale et administration de sodium dans la boisson, pouvait inhiber le syndrome d'hypertension et de néphrosclérose normalement produit par le traitement au LAP et au sodium (47). Nous avons alors décidé d'étudier si cet effet anti-hypertensif du composé " L" pourrait être mis en évidence dans le syndrome hypertension-hyalinose produit par le surdosage en désoxycorticostérone et en sodium. Le composé " L" de Reichstein n'étant pas un corticoïde et étant pratiquement dénué d'action sexuelle (légèrement folliculoïde), si l'expérience avait un résultat positif dans le sens d'une inhibition par ce stéroïde de l'hypertension à la désoxycorticostérone, l'intérêt clinique devenait évident.

Notre protocole expérimental a été le suivant:

MATERIEL ET METHODES -

Trente rats mâles, Sprague-Dawley, pesant de 75 à 95 g ont été divisés en trois groupes de huit animaux, les six derniers rats servant de témoins. Tous les animaux ont subi une néphrectomie unilatérale et on reçu de l'eau salée à 1‰ comme boisson. Deux groupes ont été injectés avec de l'acétate de désoxycorticostérone, l'un recevant en plus du composé " L",

l'autre du cholestérol, stéroïde inactif, comme contrôle de l'action non-spécifique de l'injection du composé "L". Des deux groupes restants, l'un a été le groupe de contrôle absolu, l'autre a reçu uniquement du composé "L". La DCA était administrée à la dose de un mg par jour dans une suspension de micro-cristaux, le cholestérol et le composé "L" à la dose de 5 mg par jour dans la même micro-suspension cristalline. L'expérience a duré quatre semaines. La pression artérielle a été mesurée chaque semaine, la diurèse (absorption liquidienne) tous les jours. A l'autopsie, nous avons apprécié macroscopiquement les lésions du coeur et du rein, et nous avons pesé, après fixation dans le liquide de Bouin, le coeur et le rein.

GROUPES		Rein	Néphro.	Coeur	Nodules myo-cardiques
I	Témoins	690 ± 19	0	324 ± 11	0
II	DCA + Chol-estérol	1146 ± 41	2,13	434 ± 19	1,57
III	DCA + Cpsé "L"	137 ± 17	2,2	507 ± 12	1,6
IV	Cpsé "L"	704 ± 32	0	300 ± 21	0

TABLEAU 1.

EFFET DE L'ADMINISTRATION DU COMPOSE "L" DE REICHSTEIN SUR LES LESIONS RENALES ET MYOCARDIQUES DUES AU TRAITEMENT A LA DESOXYCORTICOSTERONE + SODIUM

Les poids du rein et du coeur sont en mg et rapportés à 100 g de poids corporel. Néphrosclérose et nodules myocardiques d'après une échelle de 0 à +++.

RESULTATS -

Les tensions artérielles des différents groupes sont rapportés dans la figure 1, la courbe des mesures hebdomadaires de la diurèse dans la figure 2. Le tableau 1 montre les poids du coeur et du rein dans les différents groupes et l'appréciation macroscopique des lésions de néphrosclérose ou de myocardite comptées sur une échelle allant de 0 à +++.

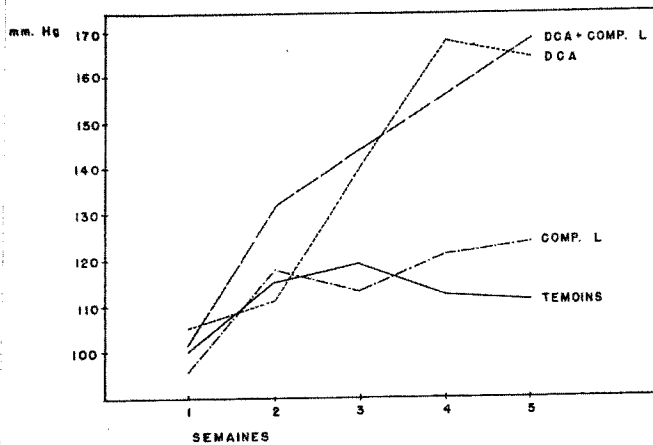


FIGURE 1.

CONCLUSIONS -

L'administration du composé "L" de Reichstein n'a pas modifié l'hypertension, la polyurie, le degré et la fréquence des lésions rénales et myocardiques produites par un traitement à la désoxycortico-stérone chez le rat sensibilisé par néphrectomie unilatérale et absorption massive de sodium.

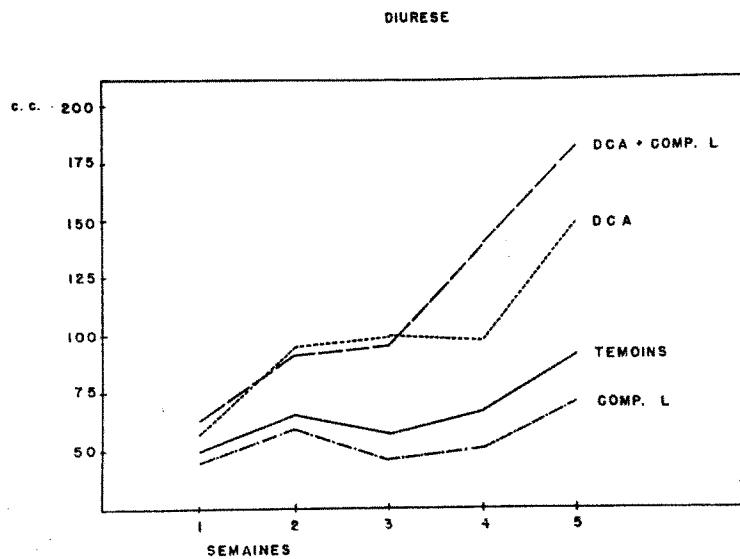


FIGURE 2.

EFFETS A POSTERIORI D' UN COURT TRAITEMENT  
A LA DESOXYCORTICOSTERONE ET AU SODIUM

Selye a rapporté (47) qu'un surdosage transitoire d'hormone somatotrophique ou d'extrait lyophilisé du lobe antérieur de l'hypophyse avec de la désoxycorticostérone pendant une période de deux semaines, qui en soi-même n'avait pas produit de lésions rénales, avait été suivi plusieurs mois après la cessation du traitement, du syndrome classique de néphrosclérose, périartérite noueuse et hypertension. Divers auteurs (48) avaient d'ailleurs rapporté antérieurement que l'on pouvait obtenir une hypertension permanente chez le rat plusieurs mois après l'arrêt d'un traitement à la désoxycorticostérone. Nous avons décidé de reprendre ces expériences avec l'intention d'autre part d'élucider la part que le sodium pouvait jouer dans cette hypertension "méta-cortico-surrénalienne". Notre protocole expérimental a été le suivant:

MATERIEL ET METHODES -

Quarante rats mâles, piebald, pesant environ 70 g, ont été castrés et unilatéralement néphrectomisés. Ils ont alors reçu chaque semaine pendant quatre semaines un comprimé de 25 mg d'acétate de désoxycorticostérone implanté sous la peau de la région scapulaire; leur boisson était une solution saline à 1% pendant le traitement à la désoxycorticostérone qui a duré cinq semaines, les quatre comprimés de désoxycorticostérone ayant été extraits quatre semaines après le début de l'expérience.

---

47- Selye 2106/51

48- Friedman et coll. 1152/49

Herbert-Carrington et coll. 1547/50

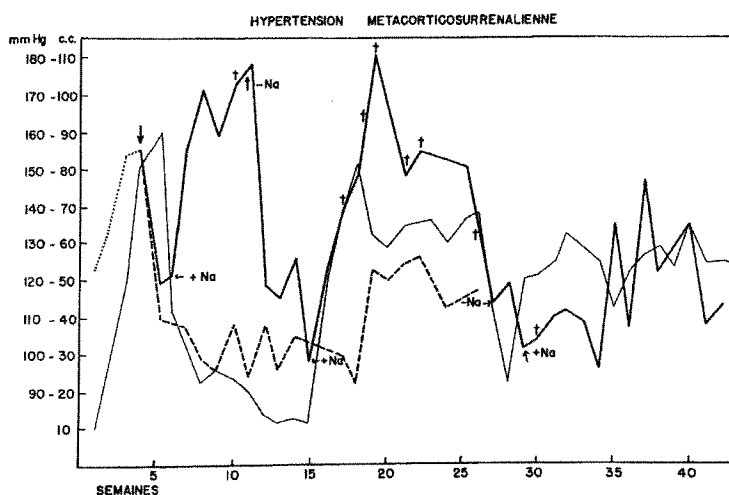


FIGURE 1.

A ce stade de l'expérience, les animaux ont alors été répartis en deux groupes égaux, l'un devant recevoir périodiquement un supplément de sodium sous forme d'une solution saline à 1% de ClNa pour boisson, l'autre devant pendant le reste de l'expérience être maintenu à un régime sans sel — riz, eau, plus suppléments vitaminiques — comprenant de la choline. La pression artérielle a été mesurée à des intervalles d'une ou deux semaines pendant toute l'expérience qui a été poursuivie pendant 42 semaines, soit 224 jours. La diurèse (absorption liquidienne) du groupe chroniquement traité au ClNa a été mesurée tous les jours pendant les cinq premières semaines, puis tous les trois jours par la suite.

## RESULTATS -

Onze animaux du premier, et huit du second groupe sont morts d'infection péritonéale intercurrente (bartonellose ?) pendant les dix premières semaines de l'expérience et ont été exclus des résultats que nous rapportons.

La figure 1 présente les courbes de pression artérielle des deux groupes d'animaux, la courbe de la diurèse des animaux du second groupe chroniquement traité au ClNa et indique d'autre part la date de la mort de chacun des rats tout au long de l'expérience. Tous les animaux morts jusqu'à la 30e semaine, c'est à dire 26 semaines après l'arrêt du traitement à la désoxycorticostérone, appartenaient au groupe recevant le sodium et présentaient le syndrome typique maximal de néphrosclérose, périartérite noueuse, lésions de sclérose myocardique, encéphalopathie, et plusieurs avaient eu avant leur mort des signes cliniques traduisant soit de la périartérite, soit des hémorragies cérébrales. La figure 1 montre aussi le rôle actif joué par le sodium dans le déclenchement de cette hypertension méta-cortico-surrénalienne. En effet, chaque fois que l'on donne la solution de ClNa à 1% comme boisson, voit on monter en flèche la tension artérielle de ces animaux qui retombe à la normale dès que la boisson redevient de l'eau ordinaire. Cependant, aux environs de la 30e semaine de l'expérience et jusqu'à la fin, les quatre animaux qui survivaient alors n'ont plus répondu par une hypertension constante à l'administration du chlorure de sodium. La tension artérielle était extrêmement instable et souvent d'une semaine à l'autre quoique la moyenne reste

aux environs de la normale, un animal pouvait passer d'un chiffre très hypertensif à un niveau normal la fois suivante. De la 7<sup>e</sup> à la 12<sup>e</sup> semaine environ, nous avons reproduit un syndrome d'hypertension sèche sans rétention aqueuse et sans augmentation de la diurèse saline chez tous les animaux et qui a cédé à l'arrêt du chlorure de sodium. Un animal mort à cette époque présentait le syndrome complet de néphrosclérose et d'hyalinose.

### CONCLUSIONS -

Nous avons produit dans cette expérience ce que nous avons appelé une "hypertension méta-cortico-surrénalienne." C'est à dire par assimilation à la terminologie de Houssay, une hypertension présente après plusieurs semaines ou plusieurs mois d'arrêt du traitement chez des animaux qui ont reçu des hormones du cortex surrénalien pendant un temps suffisamment court pour n'avoir pas eu des lésions morphologiquement décelables au cours de ce traitement. Ainsi un surdosage temporaire en hormones minéralo-corticoides (désoxycorticostérone) peut il donner lieu à un dérangement fonctionnel sans traduction morphologique et créer une modification à potentiel pathogénique qui, une fois réalisée, peut permettre l'évolution d'une maladie mortelle alors que tout signe de surdosage cortico-surrénalien aura disparu depuis longtemps. Le rôle du sodium comme facteur déclenchant et régulateur de cette maladie "en puissance" est primordial: aucun des animaux qui, après avoir subi le traitement à la désoxycorticostérone n'a reçu de surcharge en sodium, n'a présenté la moindre élévation tensionnelle dans la suite de l'expérience ni de lésions de sclérose rénale ou cardio-vasculaire à l'autopsie.



Ce que nous avons vu après un surdosage artificiel et expérimental peut logiquement être extrapolé à la clinique quand il s'agit d'un hyperfonctionnement de la cortico-surrénale. On a souvent reproché au concept des maladies de l'adaptation de ne pas tenir compte du fait qu'il est difficile sinon toujours impossible, de mettre en évidence quelque anormale surproduction du cortex surrénalien au cours de maladies comme l'hypertension, l'arthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux, qui sont des représentants typiques des "maladies de l'adaptation." Les résultats de cette expérience montrent qu'un épisode transitoire et unique d'hyperfonctionnement surrénalien peut si les facteurs conditionnants périphériques sont favorables (sodium) se traduire très longtemps après par les lésions typiques du syndrome d'hyalinose, alors que tout signe d'hyperactivité cortico-surrénalienne ayant disparu aucune manifestation extérieure ne peut plus en être escomptée.

INFLUENCE DE LA CORTISONE SUR L'HYPERTENSION  
ET LES LESIONS RENALES DUES A UN TRAITEMENT A LA  
DESOXYCORTICOSTERONE

Selye a beaucoup insisté sur l'antagonisme maintenant classique entre minéralo- et gluco-corticoides, en particulier il a rapporté (49) que les lésions de périartérite cardio-vasculaire produites par la désocortico-stérone pouvaient être inhibées complètement par l'administration concomitante de cortisone. D'autre part, la cortisone peut "cicatriser" les nodules périartéritiques déjà existant, limiter puis faire régresser le processus d'irritation endo- et péri-artériel et même aider à une certaine reprise fonctionnelle de la perméabilité du vaisseau. Cependant, il n'en est pas de même au niveau du parenchyme rénal où la cortisone augmente la lésion normalement produite par la désocortico-stérone. Nous nous sommes demandé si ce comportement particulier de la cortisone au niveau du rein n'était pas dû à ses propriétés minéralo-corticoides. Nous savons (50) qu'il n'existe pas de gluco-corticoïde intégral et que chacun des corticoides oxygénés en C<sup>11</sup> possède cependant certains effets sur le métabolisme des électrolytes de même que les minéralo-corticoides, si leur rôle principal s'exerce sur les électrolytes, exercent aussi quelques actions sur le métabolisme des hydrates de carbone. Nous avons alors projeté d'éliminer les effets minéralo-corticoides de la cortisone en l'administrant à des animaux soumis à un régime complètement privé de sodium. Notre protocole expérimental a été le suivant:

## MATERIEL ET METHODES -

Vingt-cinq rats mâles, blancs et noirs, de 80 à 90 g de poids corporel ont été divisés en deux groupes de neuf et un groupe de sept. Tous les animaux ont été castrés et unilatéralement néphrectomisés. Les animaux des deux premiers groupes reçoivent toutes les semaines pendant trois semaines un comprimé de 25 mg de désoxycorticostérone implanté sous la peau. Au début de l'expérience, les trois groupes reçoivent une solution à 1% de chlorure de sodium comme boisson. A la fin de la 5e semaine, on extrait les comprimés de DCA et on cesse d'administrer le chlorure de sodium comme boisson aux animaux de chacun des trois groupes. Tous les animaux sont alors, et pour tout le reste de l'expérience, soumis à un régime dépourvu de sodium, composé de riz concassé, de suppléments vitaminiques complets, contenant de la choline et administrés par gavage tous les deux jours, la boisson étant de l'eau ordinaire. A la 4e semaine de ce régime sans sodium, les animaux du 2e et du 3e groupe reçoivent 2,5 mg d'une suspension de micro-cristaux d'acétate de cortisone pendant six semaines en injection sous-cutanée.

La tension artérielle est mesurée chaque semaine par la méthode pléthysmographique pendant toute la durée de l'expérience, soit 26 semaines ou 162 jours.

## RESULTATS -

A la fin de l'expérience, il nous restait cinq animaux dans le premier et sept dans les deuxième et troisième groupes. La figure 1 nous

montre les variations de la pression artérielle dans les différents groupes au cours de l'expérience. On y peut voir qu'en l'absence totale de sodium la cortisone a produit une hypertension manifeste même chez les animaux du 3e groupe qui n'avaient pas reçu antérieurement de désoxycorticostérone. Cette hypertension a disparu en quelques jours quand on a cessé d'administrer la cortisone. L'autopsie à la 26e semaine montre chez tous les animaux et à des degrés divers des lésions d'hyperémie glomérulaire et de dilatation du floculus; beaucoup de tubules sont collabés ou remplis par des cylindres hyalins et les glomérules correspondants sont souvent remplis d'un exsudat éosinophile anhyste. Le traitement à la cortisone n'a pas amélioré la lésion rénale et paraît au contraire l'avoir favorisée malgré l'absence de sodium.

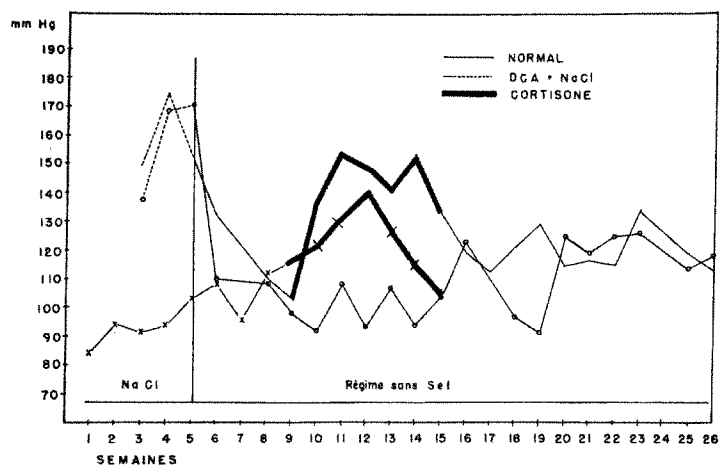


FIGURE 1.

CONCLUSIONS -

Infirmité notre hypothèse de travail, l'administration de cortisone en l'absence de sodium chez des animaux ayant antérieurement subi un traitement à la désoxycorticostérone et au NaCl, n'a pas amélioré la lésion rénale correspondante. Bien plus, la cortisone peut produire une hypertension artérielle certaine chez des animaux maintenus à un régime sans sel pendant plusieurs semaines. Il s'agit là d'un mécanisme entièrement différent de celui que l'on connaît dans l'hypertension à la désoxycorticostérone qui ne se développe que quand la DCA est administrée conjointement avec des doses massives de sodium.

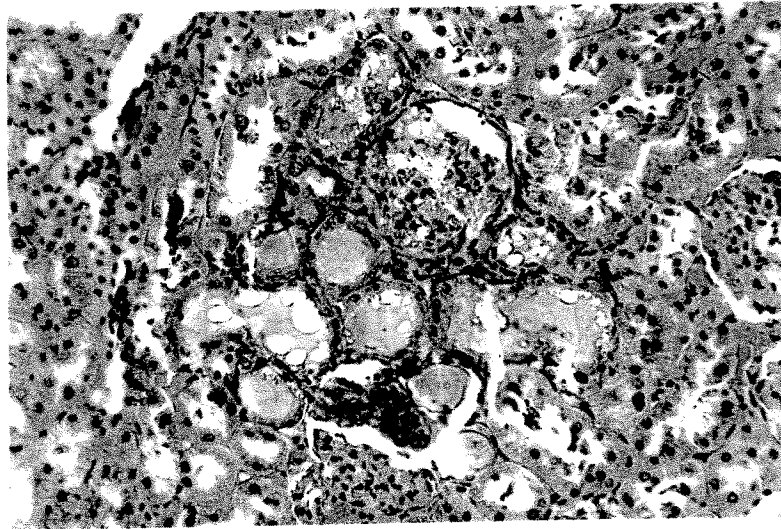


FIGURE 2.

Lésions rénales chez un animal du groupe II ayant reçu de la cortisone avec un régime alimentaire sans sel. Noter le flöculus soudé à la capsule de Bowman

HYPERTENSION ET HYALINOSE PRODUITES PAR  
TRAITEMENT AVEC LE METHYL-ANDROSTENEDIOL

Parmi les divers stéroïdes, l'effet rénotrophique maximum semble appartenir aux testoïdes (51). Chez le rat, les tubes contournés et les glomérules sont hyperplasiés, augmentés de volume mais essentiellement normaux quant à leur structure histologique, ce qui définit l'action rénotrophique, alors que chez la souris certaines cellules de la lame interne de la capsule de Bowman deviennent hyperplasiées et ressemblent à un épithélium cuboidal ou palissadique (52). Cette hyperplasie laminaire localisée produite par la testostérone chez la souris n'est semble-t-il qu'une exagération artificiellement produite, de la différence qui existe normalement dans la structure rénale entre le mâle et la femelle dans la majorité des souches de souris.

L'effet rénotrophique des testoïdes peut être tel que les reins des animaux ainsi traités peuvent atteindre plusieurs fois le volume normal (53).

Plusieurs investigateurs (54) ayant récemment rapporté qu'un composé testoïde, le  $17.\alpha$  méthyl- $\Delta^5$  - androstène- $3\beta$ ,  $17\beta$  -diol, produisait avec des lésions rénales comparables à celles causées par la désoxycorticostérone, des nodules de périartérite généralisée et de l'hypertension, nous avons entrepris de vérifier ces résultats. Nous ne connaissons en ef-

---

51- Selye 153/39

52- Selye 153/39

53- Feyel 2199/43  
Ludden 2200/41

Selye 154/39

Selye 256/48

54- Skelton et coll. 1980/52

fet aucun exemple, chez le rat, de passage de l'action rénotrophique à l'effet néphrosclérotique avec un composé testoïde. Notre protocole expérimental identique à celui de ces auteurs a été le suivant:

#### MATERIEL ET METHODES -

Trente-quatre rats femelles, piebald, pesant environ 80 g ont été répartis en un groupe de six animaux servant de contrôle absolu, un deuxième groupe de 12 rats à qui l'on a injecté du méthyl-androstenediol, et deux groupes de huit rats qui ont respectivement reçu de la désoxycorticostérone et de la testostérone. Tous les animaux ont été unilatéralement néphrectomisés au début de l'expérience et ont reçu pour boisson pendant toute la durée de l'expérience, soit six semaines, une solution à 1% de chlorure de sodium.

La diurèse (absorption liquidienne) a été mesurée chaque jour, le poids corporel et la tension artérielle ont été vérifiés toutes les semaines. Le méthyl-androstenediol a été injecté sous forme d'une suspension de micro-cristaux à la dose de 10 mg dans 0,1 cc de sérum physiologique une fois par jour. La même dose de propionate de testostérone (10 mg) a été administrée aux animaux du 4e groupe; ceux du 3e groupe ont reçu 2 mg d'une suspension de micro-cristaux d'acétate de désoxycorticostérone.

#### RESULTATS -

Ils sont rapportés dans les figures 1 et 2 et dans le tableau 1 qui donne le poids du coeur, du rein, des surrénales, rapportés à 100 g de poids

corporel. L'examen histologique confirme l'action rénotrophique de la testostérone décrit antérieurement par Selye et collaborateurs: les glomérules et les tubes contournés sont agrandis, hyperplasiés; il n'y a pas de lésions du parenchyme rénal ni du système cardio-vasculaire. Par contre, si le rein des animaux traités avec le méthyl-androstenediol montre ce même effet rénotrophique qui semble à peine plus marqué que dans le cas de la testostérone, l'examen du système vasculaire montre des lésions extrêmement intenses de périartérite des artérioles du mésentère et du pancréas en particulier. Des lésions identiques de périartérite noueuse sont relevées chez les animaux du groupe traité à la désoxycorticostérone chez qui on retrouve d'autre part la lésion rénale classique caractéristique de la désoxycorticostérone: agrandissement des tubes, cylindres hyalins et albumineux, dilatation des glomérules, soudure avec la capsule de Bowman, hyalinisation de certains glomérules.

GROUPES		REIN	COEUR	SURRENALES
I	Contrôles	958 $\pm$ 24	512 $\pm$ 23	34 $\pm$ 2
II	M. A. D.	1188 $\pm$ 45	545 $\pm$ 23	31,5 $\pm$ 2
III	DCA	1279 $\pm$ 95	664 $\pm$ 17	23,8 $\pm$ 3
IV	Testo.	1177 $\pm$ 11	546 $\pm$ 10	28,5 $\pm$ 2,1

TABLEAU I.



L'examen des surrénales montre la présence d'une métaplasie graisseuse très importante sur toute l'étendue de la cortico-surrénale et en particulier au niveau de la fasciculée où l'on trouve d'autre part des cellules en bague ("signet ring cells"). Ces modifications histologiques avaient d'ailleurs été rapportées par Selye et ses collaborateurs (55) chez l'animal traité à la testostérone.

La surrénale des animaux traités avec le méthyl-androstenediol montre des lésions beaucoup plus marquées encore: en plus de la métaplasie myéloïde on peut voir des dépôts extra-cellulaires d'une substance hyaline éosinophile; des granulations identiques d'une substance colloïde en plus ou moins grand nombre peuvent se voir dans le cytoplasme des cellules de la fasciculée interne et de la réticulée.

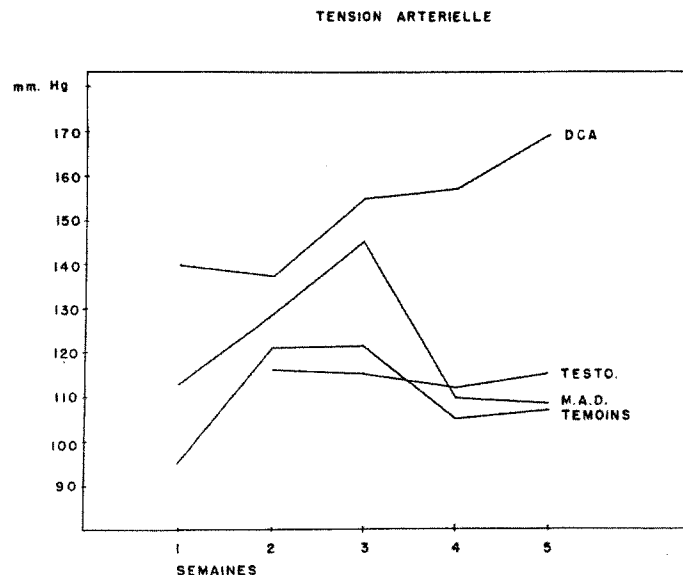


FIGURE 1.

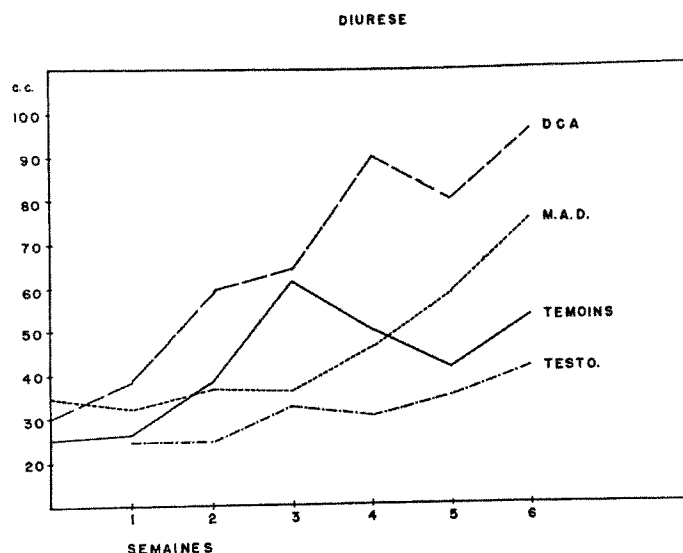


FIGURE 2.

CONCLUSIONS -

Confirmant les résultats de certains auteurs (56), nous avons pu montrer que l'administration de méthyl-androstenediol chez le rat sensibilisé par néphrectomie unilatérale se traduit par un syndrome d'hypertension et de périartérite noueuse que n'est pas normalement produit par d'autres stéroïdes testoides, même dans ces conditions de sensibilisation maximale. Les caractères de la formule chimique du méthyl-androstenediol empêchent d'en faire un stéroïde corticoïde (absence d'un oxygène sur le carbone 3, absence de la double liaison C4-C5, absence du groupement alpha-kétol en 17). Nous avons d'ailleurs pu vérifier (57) que le méthyl-androstenediol ne maintient pas en vie le rat bilatéralement surrénalectomisé. Le syndrome d'hyalinose

créé par l'administration du méthyl-androstenediol ne peut donc pas être rattaché à des propriétés corticoïdes qu'il ne possède pas. La lésion surrénalienne créée par le méthyl-androstenediol ne doit pas être négligée dans l'étude de l'action hyalinisante de ce stéroïde. On peut concevoir que des produits du métabolisme surrénalien du méthyl-androstenediol aient une activité corticoïde néphrosclérosante et hyalinisante très intense. Si cette hypothèse ne peut dans l'état actuel de nos connaissances être confirmée ou infirmée, il faut cependant remarquer que d'après les critères histologiques, la testostérone qui ne produit ni hypertension ni hyalinose donne une lésion de la corticale surrénalienne identique à celle obtenue avec le méthyl-androstenediol; il faut peut-être envisager, avec, ou en dehors de ce mécanisme transsurrénalien, une action périphérique directe du composé stéroïde lui-même au niveau du tissu artériolaire et péri-artériolaire. L'examen histologique des tissus environnant chacun des dépôts de méthyl-androstenediol faits sous la peau par chacune des injections de micro-cristaux montre qu'alentour du granulome histiocytaire et à cellules géantes qui entoure le dépôt du stéroïde, les petites artères du tissu cellulaire sous-cutané montrent des lésions de périartérite. On peut concevoir que l'effet irritant de ce stéroïde charrié par le torrent circulatoire puisse par simple contact au niveau des tuniques des petits vaisseaux particulièrement sensibles du mésopancréas, favoriser la réaction endartérielle et périartéritique. La grande toxicité de ce composé pour le rat surrénalectomisé maintenu en vie par le chlorure de sodium (58) nous a empêché d'étudier plus avant les effets périphériques directs de ce composé.

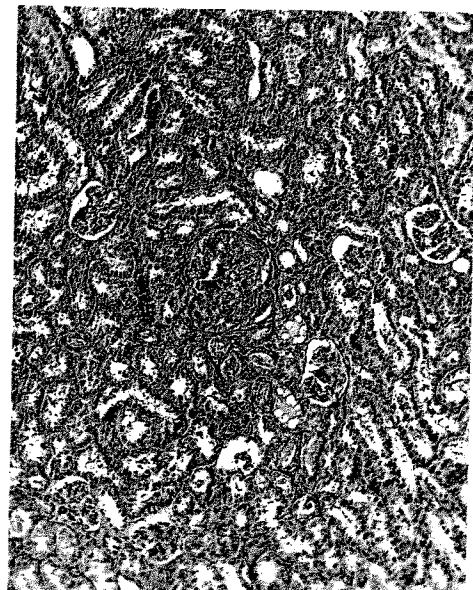
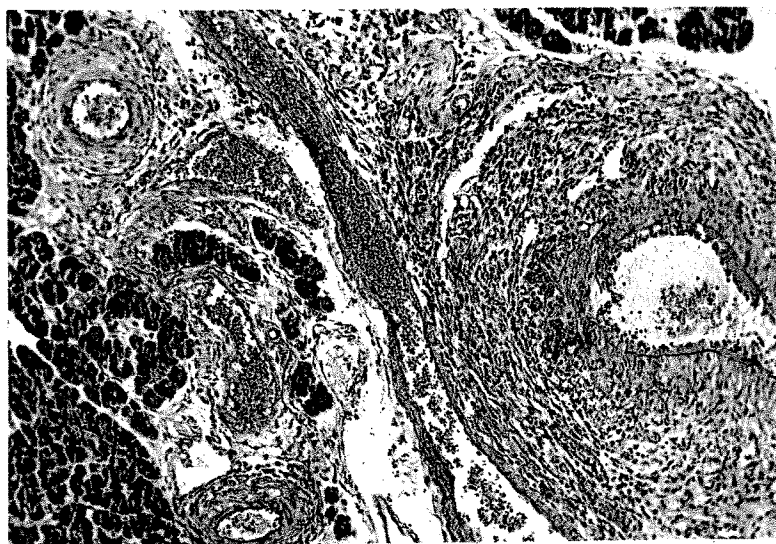


FIGURE 3.

Lésions rénales et périartérite des vaisseaux du mésopancréas chez un animal du groupe traité au méthyl-androstenediol (groupe II).

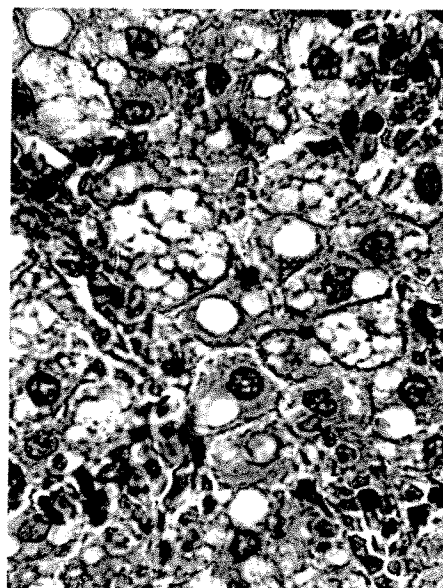
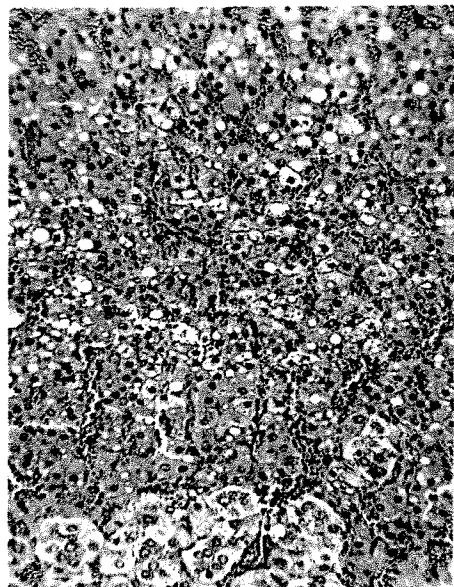


FIGURE 4.

Métaplasie graisseuse et colloïde du cortex surrénalien produite par le traitement au méthyl-androstenediol (groupe II).

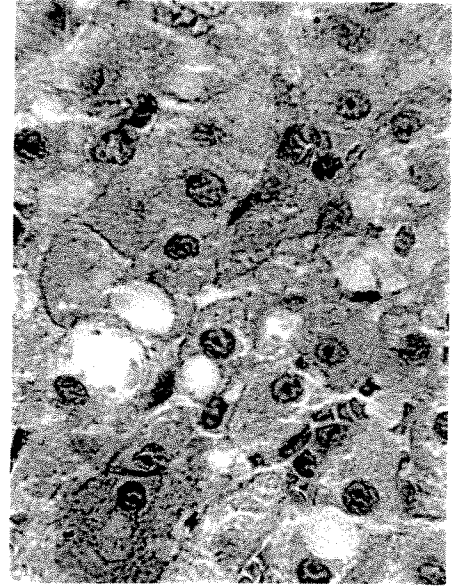
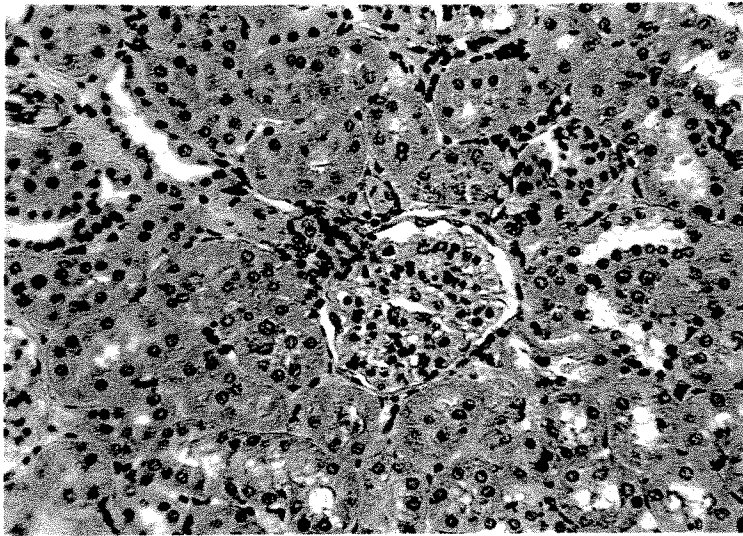


FIGURE 5.

Effet rénotrophique et métaplasie graisseuse surrénalienne produits par la testostérone (groupe IV).

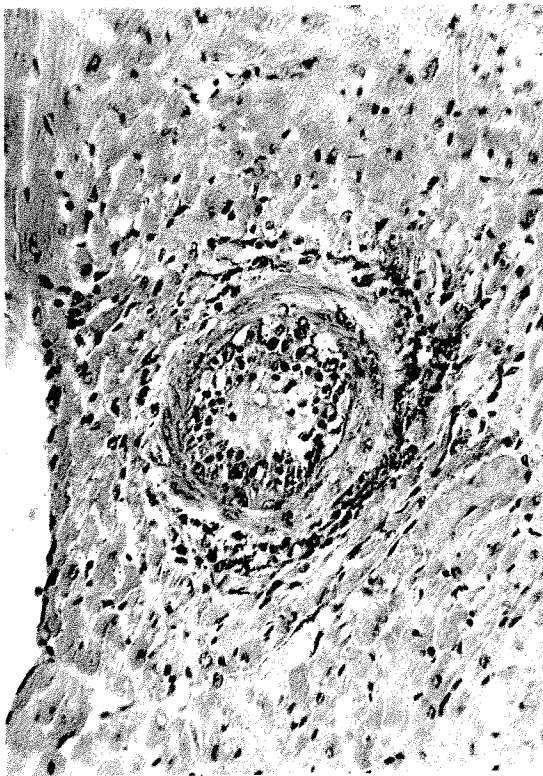


FIGURE 6.

Périartérite du myocarde et du mésentère produite par la désoxycortico-  
stérone (groupe III).

DISCUSSION

Il semble bien qu'il soit difficile de faire du syndrome hypertension-néphrosclérose-périartérite, du syndrome d'hyalinose (1) une réaction spécifique de l'organisme aux minéralo-corticoides. La découverte par Selye que l'administration de minéralo-corticoides (désoxycorticostérone, désoxycortisone) ou d'extraits impurs du lobe antérieur de l'hypophyse produisait régulièrement l'hyalinose réno-cardio-vasculaire, sa théorie sur les mécanismes normaux ou pathologiques de la réponse de l'organisme exposé au stress non-spécifique lui ont fait donner aux minéralo-corticoides un rôle majeur dans la genèse de ce qu'il a appelé les "maladies de l'adaptation." Par la suite, et Selye s'est longuement expliqué sur ce point, la théorie univoque de la surproduction de minéralo-corticoides a été modifiée par l'acquisition de faits nouveaux (2) qui ont conduit à attribuer une importance primordiale à un déséquilibre hormonal hypophyso-surrénalien à modalités multiples, dans la genèse de ces mêmes maladies d'adaptation.

L'administration de préparations somatotropes d'origine hypophysaire (STH) de plus en plus purifiées a conduit à attribuer à la STH et non plus à l'ACTH l'activité des extraits impurs du lobe antérieur de l'hypophyse dans le développement des lésions rénales. La thyroxine à hautes doses peut produire chez le rat sensibilisé aux actions néphrosclérosantes le syndrome d'hyalinose typique (3). L'injection de thyrotrophine purifiée

---

1- Klemperer 1985/47  
Selye 1100/50  
2- Selye 1100/50

Selye 2106/51  
3- Selye 2207/51

nous a montré une intense périartérite des vaisseaux du méso-pancréas (4). Il en est de même comme nous l'avons rapporté dans cette thèse d'un stéroïde non-corticoïde, le méthyl-androstenediol. D'ailleurs, l'effet rénoprotrophique de certains testoides rapporté par Selye semble bien souvent, sur certaines coupes histologiques, être à la limite de la lésion parenchymateuse et la souris, espèce vraisemblablement plus sensible, développe le classique syndrome de néphrosclérose et d'hyalinose artérielle après l'administration de testostérone (5). Il faut d'ailleurs ajouter que dans le cas de la thyroxine comme des deux testoides que nous venons de mentionner, des lésions morphologiques considérables de la surrénale accompagnent toujours le syndrome hypertension-hyalinose. Mêmes lésions du parenchyme rénal avec une substance chimiquement différente, le sel de sodium de la terramycine (6). La sensibilisation aux protéines étrangères, aux sulfamidés, à certaines substances chimiques (para-phénylène diamine, etc.) augmente encore le nombre des moyens expérimentaux grâce auxquels on peut reproduire les lésions de périartérite.

Le syndrome d'hyalinose se présente donc comme une réaction non-spécifique; il n'en reste pas moins que les hormones cortico-surrénaliennes du type des minéralo-corticoides la produisent régulièrement et nous avons signalé plus haut que bien souvent les modifications ou les lésions concomitantes de la surrénale pouvaient faire de la périartérite une réaction trans-surrénalienne. Or, la participation surrénalienne dans le stress est mainte-

---

4- Guillemin 2205/52

6- Schoenbach 1975/50

5- Van Bekkum et coll. 2055/51

nant universellement acceptée grâce aux travaux considérables et aux découvertes de Selye. Si bien que l'approche du syndrome hypertension-hyalinose par l'axe hypophyse-surrénale semble à l'heure actuelle, et même avec nos connaissances fragmentaires, être celle qui a été jusqu' alors et se présente pour l'avenir comme une des plus fructueuses.

Nous pensons d'autre part que les résultats de certaines de nos expériences peuvent éclairer quelques questions que les cliniciens se posent depuis les premiers travaux de Goldblatt sur l'origine rénale de l'hypertension. L'étude histologique d'un nombre considérable de biopsies rénales pratiquées au cours de sympathectomies dans l'hypertension essentielle (7) ont fait dire que dans la majorité des cas on ne voyait pas de lésions de néphrosclérose permettant d'expliquer sur une base rénale la pathogénie de ces divers cas d'hypertension. Or, nous avons montré qu'en absence de lésion morphologique le rein peut être un organe hypertenseur par déficience et non plus par production. Le seul trouble fonctionnel que nous avons relevé alors étant l'incapacité du parenchyme rénal d'inactiver l'angiotonine comme il le fait normalement. Ainsi, rien ne nous semble s'opposer à une étiologie rénale de ces cas d'hypertension "essentielle" si, comme l'expérimentation permet de le supposer, le couple corticosurrénale-rein joue, par son mécanisme minéralo-corticoïde - sodium - substance vaso-pressive, un rôle aussi important que celui que nous lui attribuons.

Le test à l'angiotonine pourrait être utilisé en clinique chez les hypertendus initiaux comme un moyen d'investigation de la capacité du rein d'inactiver les substances vaso-pressives du type RPS. Nous avons montré



plus haut que l'hypertension à la désoxycorticostérone apparaissait bien avant toute modification morphologique décelable du rein et bien avant toute variation des diverses "clearances". Ce qui explique l'absence de modifications par l'un ou l'autre procédé d'investigation.

Nous avons exposé les raisons qui nous ont fait attribuer au sodium le rôle ultime dans la production des lésions fonctionnelles et morphologiques du surdosage combiné DCA + Na.

Nous ne pensons pas qu'il existe ou que l'on puisse parler d'effets toxiques des minéralo-corticoïdes et en particulier de la désoxycorticostérone, et nous ne leur attribuons qu'un rôle favorisant de l'action pathogénique du sodium, par un mécanisme que nous avons longuement expliqué plus haut. Ce rôle du sodium que nous pensons tellement primordial dans la genèse de la maladie hypertensive expérimentale, nous sommes enclins à lui accorder une importance égale dans l'hypertension humaine. Peut-être faudrait-il même envisager, comme on l'a fait par l'iode, le fluor, l'introduction de décrets gouvernementaux une participation de la législation dans la limitation de la quantité de sodium consommée par chacun. Les effets favorables des régimes sans sel, Kemper ou autres, dans les premiers stades de l'hypertension (I et II de la classification de Keith et Wagner) sont plus importants à considérer que les résultats négatifs qui ont été rapportés dans les stades III et IV. Il est difficile d'avoir prise sur la lésion néphrosclérotique et vasculaire de l'hypertension maligne ou du stade IV de Keith et Wagner; nous verrons plus bas ce que nous pensons être l'optimal d'un

traitement. Mais c'est à une thérapeutique préventive de l'hypertension que nous devons tendre de plus en plus: traitement aux anti-histaminiques pendant et après toute atteinte néphritique aiguë, connue ou possible (pharyngite), diminution de l'ingestion du sodium. De Snoo (8) un médecin qui a pratiqué de nombreuses années à Java, rapporte qu'il n'a jamais vu un cas d'éclampsie ou d'hypertension chez les indigènes qui ne mangent pas de sel alors que le pourcentage était celui que nous connaissons parmi les blancs dont le régime alimentaire était le nôtre.

Le rein nous semble être responsable de l'hypertension; mais les causes qui en font un organe hypertenseur sont nombreuses: augmentation absolue de la sécrétion des minéralo-corticoides, déséquilibre du rapport normal entre minéralo- et gluco-corticoides, présence de quantités anormales de somatotrophine, altération focale plus ou moins étendue du parenchyme rénal par une réaction allergique, etc. Nous savons d'autre part qu'un rein hypertenseur ne veut pas nécessairement dire un organe néphrosclérotique au vieux sens de Bright; l'augmentation de la résistance vasculaire périphérique qui s'établit si rapidement, son blocage à ce niveau anormal ou son élévation par un métabolisme anormal des graisses, du cholestérol, des corps voisins (chylomicrons) conduisant ainsi à l'athéromatose; expliquent à la fois et les résultats favorables et les résultats non-satisfaisants des interventions sympathiques périphériques; enfin, l'état pathologique concomitant du tissu mésenchymateux en fait un des réacteurs majeurs du syndrome d'hyalinose. Quant au chiffre de l'hypertension artérielle il n'est

qu'un point particulier de tout ce syndrome de la maladie hypertensive. Aussi notre but ne sera-t-il pas d'abaisser la tension artérielle (sauf en cas d'urgence bien sûr) mais plutôt de la faire décroître en agissant sur la plus grande part de ses composantes cliniques et étiologiques. Tous les facteurs que nous connaissons ou que nous rencontrerons chez tel malade en particulier comme contribuant à la diminution de la tension artérielle devront être mis en oeuvre et plus ils seront divers plus ils auront vraisemblablement de chance d'agir sur ce mécanisme différent qui concourt à maintenir l'hypertension.

La réalisation pratique doit être laissée au clinicien qui cherchera à la fois à rétablir l'équilibre minéralo- gluco-corticoides, agira sur la substance fondamentale du tissu mésenchymateux par l'héparine, abaissera la teneur du régime en cholestérol, donnera des facteurs lipotropiques, portera par les anti-histaminiques le parenchyme rénal et tout le système cardio-réno-vasculaire par le régime désalé. L'influence du repos somatique et intellectuel toujours favorable devrait être utilisée en tous cas. Nous n'hésitons pas à immobiliser un Basedow, un tuberculeux, pourquoi ne le ferions nous pas de l'hypertendu? Un traitement aussi multiple dans son approche que dans ses effets, conduit sévèrement avec un repos absolu pendant plusieurs mois nous semble être capable d'arrêter le processus évolutif de la maladie hypertensive sinon de la faire régresser. Mais la sanction finale reste au Clinicien.

BIBLIOGRAPHIE

- 2094 - ALBANESE, A.R.: Thrombo angitis obliterante. Prensa méd. argent., 30: 1932 (1943).
- 2060 - ALBERT, S. and H. SELYE.: The effects of various pharmacological agents on the morphogenic actions of estradiol. J. Phar. macol. & Exper. Therap., 75: 308 (1942).
- 1125 - ALLARDYCE, J., F. FITCH and R. SEMPLÉ.: Amelioration of experimental hypertension. Tr. Roy. Soc. Canada, 42: 166 (1948).
- 2178 - ALLARDYCE, J., J. SALTER and R. RIXON.: Experimental hypertension. Am. J. Physiol., 164: 68 (1951).
- 2085 - ANDERSON, T.: Arteritis temporalis (Horton). A symptom of a generalized vascular disease. Acta med. scandinav., 128: 151 (1947).
- 2041 - ASMUSSEN, E., E.H. CHRISTENSEN and M. NIELSEN.: Regulation of circulation during changes of posture. Nord. med., 1: 575 (1939).
- 2042 - ASMUSSEN, E., E.H. CHRISTENSEN and M. NIELSEN.: Ueber die Kreislaufinsuffizienz in stehender Stellung bei normalen arteriellen Druck und herabgesetztem Minutenvolumen. Skandinav. Arch. f. Physiol., 81: 214 (1939).
- 1714 - BACCHUS, H.: Potassium chloride flooding and DCA-induced cardio-renal hypertrophy in the rat. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 76: 391 (1951).
- 2027 - BANTING, F.G. and S. GAIRNS.: Suprarenal insufficiency. Am. J. Physiol., 77: 100 (1926).
- 992 - BECHGAARD, P. and A. BERGSTRAND.: Can the administration of desoxycorticosterone acetate give rise to nephrosclerosis? Acta endocrinol., 2: 61 (1949).
- 2128 - BECK, W.S.L. and H.S. GOODMAN.: Cation exchange therapy in edema; its limitation in advanced renal disease. Foundation Proc., 10: 11 (1951).
- 2084 - BENDA-VESPREMI, N.: Uber einen Fall von periarteritis nodosa. Zeigler's Beitrage, 24: 1 (1903).

- 2180 - BERMAN, D., M. SYLVESTER and H. SELYE.: Influence of carbohydrate diets upon the development of experimental nephrosclerosis and allied cardio-vascular phenomena. *Canad. M.A.J.*, 54: 69 (1945).
- 1166 - BEST, C.H. and W.S. HARTROFT.: Nutrition, renal lesions and hypertension. *Fed. Proc.*, 8: 610 (1949).
- 2138 - BIRNIE, J H., W.J. EVERSOLE and R. GAUNT.: Extra-renal action of adrenal cortical hormones in water intoxication. *Anat. Rec.*, 99:40 (1947).
- 927 - BIRNIE, J.H., W.J. EVERSOLE and R. GAUNT.: The extra-renal action of DCA survival and water intoxication studies. *Endocrinology*, 42:412 (1948).
- 2 - BIRNIE, J.H., W.J. EVERSOLE and R. GAUNT.: Survival of adrenalectomized-nephrectomized rats treated with DCA. *Fed. Proc. Am. Phys. Soc.*, 7: 8 (1948).
- 2150 - BIRNIE, J.J., R. JENKINS, W.R. EVERSOLE and R. GAUNT.: An antidiuretic substance in the blood of normal and adrenalectomized rats. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 70: 83 (1949).
- 561 - BLALOCK, A.: Experimental hypertension. *Physiol. Rev.*, 20: 159 (1940).
- 1103 - BLALOCK, A. and S.E. LEVY.: Studies on the etiology of renal hypertension. *Ann. Surg.*, 106: 826 (1937).
- 2083 - BOHMARDT, N.: Periarteritis nodosa als Folge einer Staphylokokken-sepsis. *Virchows Arch. path. Anat.*, 163:305 (1908).
- 453 - BONDY, P.H. and F.L. ENGEL.: Prolonged survival of adrenalectomized-nephrectomized rats on a low potassium diet. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 66: 104 (1947).
- 2187 - BORNSTEIN, J. and C.H. GRAY.: "ACTH". *Lancet*, 1: 237 (1951).
- 2149 - BOSS, W.R., J.H. BIRNIE and R. GAUNT.: Renal function in normal and adrenalectomized rats following saline or adrenal steroid administration. *J. Clin. Endocrinology*, 9: 658 (1949).

- 2158 - BOURQUE, J.E., S. JOSEPH, C.P.KOWLOW, J. HOUSTON, H.O. HATERIUS.: The effect of adrenal cortical extract on blood non-protein nitrogen in shock produced by venous occlusion. *Federation Proc.*, 3: 5 (1944).
- 2104 - BOYD, W.: The pathology of internal diseases. 2nd Edition, Les and Febinger, Philadelphia (1935).
- 659 - BRAASCH, W.F.: Essential hypertension. *Mayo Clinic papers*, 33: 279 (1941).
- 504 - BRAUN-MENENDEZ, E.: Communication personnelle, 1950.
- 773 - BRAUN-MENENDEZ, E.: Influencia del diencefalo y de la hipofisis sobre la presión arterial. Tesis Doct. Med. Gasperini y Cia., Buenos Aires (1934).
- 2002 - BRAUN-MENENDEZ, E.: Experimental hypertension. *Trans. of the Minneapolis Conf. on High Blood Pressure*, Sept. (1950).
- 2109 - BRAUN-MENENDEZ, E.: Blood volume and extra-cellular fluid volume in experimental hypertension. *Trans. Minneapolis Conf. on High Blood Pressure*, Sept. (1950).
- 2110 - BRAUN-MENENDEZ, E.: The mechanism of hypertension due to desoxycorticosterone. *Trans. Minneapolis Conf. on High Blood Pressure*, Sept. (1950).
- 952 - BRAUN-MENENDEZ, E.: Le volume sanguin et le volume du liquide extracellulaire chez le rat normal. *C.R.S.B.*, juillet, 1948, p. 1158.
- 991 - BRAUN-MENENDEZ, E. and M.R. COVIAN.: Mecanismo de la hipertension de las ratas totalmente nephrectomizadas. *Rev. Soc. argent. biol.*, 24:130 (1948).
- 989 - BRAUN-MENENDEZ, E. and U.S. v. EULER.: Hypertension after bilateral nephrectomy in the rat. *Nature*, 160:905 (1947).
- 2124 - BRAUN-MENENDEZ, E. and V.G. FOGLIA.: Influencia de la hipofisis sobre la presión arterial de la rata. *Rev. Soc. argent. biol.*, 20:556 (1944).
- 2003 - BRAUN-MENENDEZ, E. and C. MARTINEZ.: Aumento del volumen sanguineo y del liquido extracelular en ratas diabéticas e hipertensas. *Rev. Soc. argent. biol.*, 25:168 (1949).

- 2115 - BRAUN-MENENDEZ, E. and J.L. PRADO.: Efecto de la concentration de proteina y de cloruro de sodium en la dieta sobre la accione de la desoxicorticosterona en ratas. *Rev. Soc. argent. biol.*, 26: 188 (1950).
- 2171 - BRICAIRE, H., B. MATHIEU .de FOSSEY.: L'hypertension artérielle dans la maladie d'Addison. *Gaz. Méd. de France*, 55: 445 (1948).
- 2112 - BRISKIN, H.L., F.R. STOKES, C.I REED, R.G. MRAZEK.: The effects of vitamin D and other sterols on blood pressure in the rat. *Am. J. Physiol.*, 138:385 (1943).
- 2095 - CARAJANNOPOULOS, G.: Sur un cas d'artérite oblitérante juvenile traitée par l'ablation de la surrénale. *Bull. et mém. Soc. nat. de Chirurg.*, 54: 581 (1928).
- 2120 - CARMONA, N. and H. SELYE.: Résultats non publiés. (1950).
- 2121 - CARNES, W.H., C. RAGAN, J.W. FERREBEE, J. O' NEILL.: Effects of desoxycorticosterone in the albino rat. *Endocrinology*, 29: 144 (1941).
- 2093 - CECIL, R.L.: *Textbook of Medicine*. W.B. Saunders Ed., Philadelphia. 6th Edition (1943).
- 1073 - CHAMBERS, R.: Vasomotion in the hemodynamics of the blood capillary circulation. *Ann. New York Acad. Sc.*, 49:549 (1948).
- 1074 - CHAMBERS, R. and B.W. ZWEIFACH.: Blood-borne vasotropic substances in experimental shock. *Am. J. Physiol.*, 150:239 (1947).
- 781 - CHANUTIN, A. and E.B. FERRIS.: Experimental renal insufficiency produced by partial nephrectomy. *Arch. Int. Med.*, 49:767 (1932).
- 2152 - CHEN, G. and E.M.K. GEILING.: Antidiuretic effect of post-pituitary extract in completely and partially hypophysectomised rats. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 52: 152 (1943).
- 2030 - CLARKE, A.P., R.A. CLEGHORN, J.K.W. FERGUSON and J.L.A. FOWLER.: Factors concerned in the circulatory failure of adrenal insufficiency. *J. Clin. Invest.*, 26:359 (1947).

- 88 - CLINTON, M. Jr., and G.W. THORN.: Effect of DCA administration on plasma volume and electrolytes balance of normal human subjects. Bull. Johns Hopkins Hosp., 72: 255 (1943).
- 2140 - CLINTON, M., G.W. THORN, H. EISENBERG and K.E. STEIN.: Effect of synthetic desoxycorticosterone acetate therapy on plasma volume and electrolyte balance in normal dogs. Endocrinology, 31: 578 (1942).
- 2088 - COHEN, H. and C.V. HARRISON.: Temporal arteritis. A report of three cases. J. Clin. Path., 1: 212 (1948).
- 660 - COLLINS, D.A. and E.H. WOOD.: Experimental renal hypertension and adrenalectomy. Am. J Physiol., 123: 32 (1938).
- 489 - CONWAY, E.J.: Echanges d'ions K, Na, and H entre la cellule et le milieu ambiant. Irish J. Med. Sc., 6: 661 (1947).
- 1890 - CONWAY, E.J., O. FITZGERALD and T.C. McDOUGALD.: Potassium accumulation in the proximal convoluted tubule of the frog's kidney. J. Gen. Physiol., 29: 305 (1946).
- 599 - CORCORAN, A.C. and I.H. PAGE.: L'hypertension artérielle, revue des études présentes. Lyon chir., 42: 281 (1947).
- 784 - CORCORAN, A.C. and I.H. PAGE. Renal blood flow in experimental hypertension due to constriction of the renal artery. Am. J Physiol., 133: 249 (1941).
- 785 - CORCORAN, A.C. and I.H. PAGE.: Renal blood flow in experimental renal hypertension. Am. J. Physiol., 135: 361 (1941).
- 1373 - COUTU, L.L.: Action de 21-acetoxy-pregnenolone (artisone) comparée à celle de l'acétate de désoxycorticostérone et du composé E de Kendall sur l'arthrite expérimentale. Presse méd., 43: 781 (1950).
- 2196 - COUTU, L. and R. GUILLEMIN.: Action du traitement combiné avec Phénergan et cryogénine sur l'arthrite expérimentale. Comp. rend. Soc. biol. Montréal, 31 jan. (1952) in Rev. canad. biol., 11: 293 (1943).
- 1517 - COUTU, L.L. and H. SELYE.: Vérification sur l'arthrite expérimentale de la valeur thérapeutique de l'acétate de désoxycorticostérone (DCA) combiné à l'acide ascorbique. Rev. canad. de biol., 9: (1950).



- 2088 - CROSBY, R.C. and R.C. WADSWORTH.: Temporal arteritis: review of the literature and report of five additional cases. Arch. Int. Med., 87:431 (1948).
- 64 - DARROW, D.C.: Effect of low potassium diet and DCA on the rat heart. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 55: 13 (1944).
- 1872 - DARROW, D.C.: Body-fluid physiology: the role of potassium in clinical disturbances of body water and electrolyte. New England J. Med., 242:978, 1014 (1950).
- 2129 - DAVENPORT, V.D.: Relation between brain and plasma electrolytes and electroshock seizure thresholds in adrenalectomized rats. Am. J. Physiol., 156:322 (1949).
- 1797 DAVIS, A.K., A.C. BASS and R.R. OVERMAN.: Comparative effects of cortisone and DCA on ionic balance and fluid volumes on normal and adrenalectomized dogs. Am. J. Physiol., 166:493 (1951).
- 2116 - DAVIS, W.D., A. SEGALOFF and W. JACOBS.: The effects of DCA and propylene glycol in experimental renal hypertension. J. Lab. & Clin. Med., 33:1483 (1948).
- 2079 - DEBRE, R., R. LEROUX, M. LELONG and P. GAUTHIER-VILLARS.: La première observation française de périartérite. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 52:165 (1928).
- 450 - DECOURT, J., J.C. DREYFUS and J. MICHARD. Vascular effects of DCA. Ann. d'Endocrinol., 7:275 (1946).
- 1173 - DESCHAMPS, P.N. and J. CHAUMERLIAC.: Aspects anatomocliniques de l'hypertension maligne. Arch. mal. coeur, 7: 332 (1947).
- 663 - DIAZ, J.P. and S.E. LEVY.: Studies on experimental hypertension in rat. Am. J. Physiol., 121:586 (1939).
- 541 - DONTIGNY, P.: Contribution à l'étude de l'hypertension d'origine hormonale. Thèse de Ph.D., Université de Montréal (1948).
- 1988 - DONTIGNY, P.: Contribution à l'étude de l'hypertension d'origine hormonale. Union méd. Canada, 78:538 (1949).

- 1989 - DONTIGNY, P., E.C. HAY, J.L. PRADO and H. SELYE.: Hormonal hypertension and nephrosclerosis as influenced by diet. *Am. J. Med. Sc.*, 215: 442 (1948).
- 1015 - DUMONT, L.: Contribution à l'étude de l'hypertension artérielle par ischémie rénale. Thèse d'agrégation de l'enseignement supérieur. Université de Liège (1946).
- 2137 - DURLACHER, S.H. and D.G. DARROW.: The effects of depletion of body potassium on the time of survival after nephrectomy and ureteral ligation. *Am. J. Physiol.*, 136: 577 (1942).
- 2195 - EICHELBERGER, L.: Distribution of water and electrolytes between blood and skeletal muscle in experimental hypertension. *J. Exper. Med.*, 77: 205 (1943).
- 1873 - ELKINGTON, J.R. and R. TRAIL.: The present status of potassium therapy. *Am. J. Med.*, 9: 200 (1950).
- 2070 - EPPINGER, H.: Pathogenesis (Histogenesis und Aetiologie) der Aneurysmen einschliesslich des Aneurysma equi verminosum. *Arch. klin. Chir.*, 35: Suppl., 1-563 (1887).
- 2073 - ETINGER, Y.G. and N.L. VILK.: (Pathology and clinical features of periarteritis nodosa). *Klin. med.*, 26: 31 (1948).
- 2020 - FERREBEE, J.W., W.H. PARKER, W.H. CARNES, M.K. GERITY, D.W. ATCHLEY and R.F. LOEB.: Certain effects of desoxycorticosterone - the development of "diabetes insipidus" and the replacement of muscle potassium by sodium in normal dogs. *Am. J. Physiol.*, 135: 230 (1941).
- 2199 - FEYEL, P.: L'action trophique des hormones sexuelles chez la souris. *Ann. d'Endocrinol.*, 4: 93 (1943).
- 1257 - FINE, J. and J. FISCHMANN.: A study of the effect of DCA on capillary permeability. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 49: 98 (1942).
- 2096 - FRANCO, P.M.: Arteri degli arti inferiori e glandole endocrine. *Rinasc. med.*, 13: 126 (1936).

- 1810 - FRANKE, F.R., J.B. BOATMAN and R.S. GEORGE.: Effect of adrenalectomy and DCA on radioisotope intra-muscular clearance and distribution in rat. *Angiology*, 2:46 (1951); abstr. *Circulation*, 4: 782 (1951).
- 1255 - FREED, S.C. and E. LINDNER.: The effects of steroids of the adrenal cortex and ovary on capillary permeability. *Am. J. Physiol.*, 134: 258 (1941).
- 7 - FRIEDMAN, S.M.: Comparison of the effects of DCA in Sherman and Wistar rats. *Proc. Can. Phys. Soc.*, 12th Ann. Meet., Oct. (1948), p. 15.
- 2000 - FRIEDMAN, S.M. and C.L. FRIEDMAN.: The relation of renal function to DCA induced hypertension. *Anat. Rec.*, 100:30 (1948).
- 2001 - FRIEDMAN, S.M. and C.L. FRIEDMAN.: Relation between the blood pressure and the kidney in DCA hypertension. *Anat. Rec.*, 103:37 (1949).
- 1671 - FRIEDMAN, S.M. and C.L. FRIEDMAN.: The effect of adrenal cortical extract, 11-desoxy-17-hydroxy-corticosterone acetate (Cpd. S) and 11-dehydro-corticosterone acetate (Cpd. A) on the cardiovascular renal action of desoxycorticosterone acetate.
- 1152 - FRIEDMAN S.M. and C.L. FRIEDMAN.: Self-sustained hypertension in the albino rat: a hypothesis to explain it. *Canad. M. A.J.*, 61: 596 (1949).
- 1285 - FRIEDMAN, S.M. and C.L. FRIEDMAN.: A screening test to indicate opposition to the cardio-vascular-renal effects of desoxycorticosterone acetate in the rat. The effects of adrenal cortical extract. *Endocrinology*, 46: 367 (1950).
- 2111 - FRIEDMAN, S.M., C.L. FRIEDMAN and J.R. POLLEY.: Potentiation of the hypertensive effects of DCA by various sodium salts. *Am. J. Physiol.*, 153:226 (1948).
- 1881 - FRIEDMAN, S.M., C.L. FRIEDMAN and M. NAKASHIMA.: Action of cortisone on cardiovascular-renal effects of desoxycorticosterone acetate. *Am. J. Physiol.*, 163:319 (1950).
- 926 - FRIEDMAN, S.M., J. POLLEY and C.L. FRIEDMAN.: The effect of DCA on blood pressure, renal function and electrolyte pattern in the intact rat. *J. Exper. Med.*, 87:329 (1948).

- 2082 - FROMMEL, E.: (Clinical and anatomic findings in case of arteritis nodosa). *Ann. de Med.*, 19:42 (1926).
- 794 - GAMBLE, J.L.: *Chemical anatomy, physiology and pathology of extracellular fluid.* Harvard University Press, Cambridge (1947).
- 604 - GASUL, B.M., J.M. GLASSER and A. GROSSMAN.: Extreme hypertension in a child cured by nephrectomy. *J.A.M.A.*, 139: 305 (1949).
- 593 - GAUDINO, N.M.: Accion de las glandulas suprarrenales sobre el hipertensinogeno. *Rev. Soc. argent. biol.*, 20:529 (1944).
- 640 - GAUDINO, N.M.: Las suprarrenales en la hipertension arterial nefrogena. *Rev. Soc. argent. biol.*, 20:470 (1944).
- 651 - GAUDINO, N.M.: La suprarrenal y el rinon en la hipertension arterial nefrogena. Edit. "El Ateneo", Buenos Aires (1944).
- 1225 - GAUDINO, M. and M.F. LEVITT.: Influence of the adrenal cortex on body water distribution and renal function. *J. Clin. Investigation*, 28:1487 (1949).
- 2026 - GAUNT, R.: Protection of normal rats against death from water intoxication with adrenal cortical substances. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 54:19 (1943).
- 1271 - GAUNT, R., J.H. BIRNIE and W.J. EVERSOLE.: Adrenal cortex and water metabolism. *Physiol. Rev.*, 29:281 (1949).
- 2145 - GERSCH, I and A. GROLLMAN.: Kidney function in adrenal cortical insufficiency. *Am. J. Physiol.*, 125:66 (1939).
- 692 - GENNES, L. de, H. BRICAIRE and M. de FOSSEY.: Sur les accidents d'hypertension sèche créés par la désoxycorticostérone. *Bull. et mém. Soc. méd. hôp. Paris*, juin (1947).
- 689 - GENNES, L. de, H. BRICAIRE and G. GERBAUX.: L'hypertension sèche au cours de la maladie d'Addison traitée par l'acétate de désoxycorticostérone. *Presse méd.*, 48:541 (1947).
- 691 - GENNES, L. de, and D. MAHOUDEAU.: Le traitement de la maladie d'Addison par la cortine de synthèse. Etude de six observations. *Bull. et mém. Soc. méd. hôp. Paris*, 5 et 6 (1941).

- 82 - GIRAUD, G., P. MAS, P. CAZAL, BOYER and LABAUGE.: Association de périartérite noueuse et maladie de Bouillaud. Presse méd., 66: 799 (1948).
- 2117 - GOLD, S.: Toxemia of pregnancy and experimental hypertension. The etiology of experimental hypertension. Rev. canad. biol., 5: 335 (1946).
- 883 - GOLDBLATT, H.: The renal origin of hypertension. Charles C. Thomas, Pub., Springfield, Ill., U.S.A. (1948).
- 1107 - GOLDBLATT, H.: Studies on experimental hypertension. Ann. Int. Med., 11: 69 (1937).
- 1292 - GOLDBLATT, H.: The renal origin of hypertension. Physiol. Rev., 27:120 (1947).
- 2108 - GOLDBLATT, H.: Experimental hypertension. Spec. publ. New York Acad. Sc., (1946).
- 2009 - GOLDBLATT, H. and J.R. KAHN.: Studies on experimental hypertension. XIII. Experimental observations on the malignant phase of essential hypertension: the production of intrarenal and extrarenal arteriolar necrosis and necrotizing arteriolitis. Am. Ass. Advan. Sc., 13:266 (1940).
- 607 - GOLDBLATT, H., J R. KAHN and H.A. LEWIS.: Studies on experimental hypertension. XV. Experimental observations on hypertension associated with unilateral renal disease; effect of occlusion of ureter on experimental hypertension due to unilateral renal ischemia. Arch. Surg., 13: 327 (1941).
- 962 - GOLDBLATT, H., J.LYNCH, R.F. HANZAL and W.W. SUMMERVILLE.: Studies on experimental hypertension. Production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. J. Exper. Med., 59: 347 (1934).
- 1226 - GOLDMAN, M.L. and H.A. SCHROEDER.: The immediate pressor effect of DCA in hypertensive and normotensive subjects. Am. Physiol. Soc. Federation Proc., 7: 41 (1938).
- 909 - GOLDMAN, M.L. and H.A. SCHROEDER.: The immediate pressor effect of DCA. Science, 107:272 (1947).

- 515 - GOLLAN, F., E. RICHARDSON and H. GOLDBLATT.: Hypertension in the systemic blood of animals with experimental renal hypertension. *J. Exper. Med.*, 88:389 (1948).
- 2157 - GRAHAM, J.S.: Adrenal cortex and blood pressure response to carbon arc irradiation. *Am. J. Physiol.*, 139:604 (1943).
- 431 - GREEN, D.M.: Mechanisms of desoxycorticosterone action: effects of liver passage. *Endocrinology*, 43:325 (1948).
- 718 - GREEN, D.M.: Mechanisms of desoxycorticosterone action: relation of fluid intake to blood pressure. *J. Lab. & Clin. Med.*, 33:853 (1948).
- 719 - GREEN, D.M., D.H. COLEMAN and M. McCABE.: Mechanisms of desoxycorticosterone action: relation of sodium chloride intake to fluid exchange, pressor effects and survival. *Am. J. Physiol.*, 154:465 (1948).
- 720 - GREEN, D.M. and M.GLOVER.: Factors influencing the hypertensive action of desoxycorticosterone. *Fed. Proc.*, 7:1 (1948).
- 1706 - GREEN, D.M., M.M. WINBURY and W.E. HAMBOURGER.: Effects of ACTH and DCA on water and sodium balance. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 101:15 (1951).
- 2160 - GREGORY, R.: The treatment of orthostatic hypotension with particular reference to the use of desoxycorticosterone. *Am. Heart J.*, 29:246 (1945).
- 848 - GROLLMAN, A.: The role of the kidney in the pathogenesis of hypertension as determined by a study of the effect of nephrectomy on the blood pressure of normal and hypertensive animals. *Trans. Josiah Macy Jr. Found., 2nd Conf.*, p. 41 (1948).
- 908 - GROLLMAN, A., T.R. HARRISON and J.R. WILLIAMS.: The effect of various sterol derivatives on the blood pressure of the rat. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 69:149 (1940).
- 1096 - GROLLMAN, A. and C. RULE.: Experimentally induced hypertension in parabiotic rats. *Am. J. Physiol.*, 138:587 (1943).
- 2164 - GROLLMAN, A., L.B. TURNER, M. LEVITCH and D. HILL.: Hemodynamics of bilaterally nephrectomized dog subjected to intermittent peritoneal lavage. *Am. J. Physiol.*, 165:167 (1951).

- 2163 - GROLLMAN, A., J. VANATTA, and E.E. MUIRHEAD.: Role of the kidney in the pathogenesis of experimental hypertension. *Am. J. Med.*, 7: 251: (1949).
- 10 - GUILLEMIN, R.: Dialyse péritonéale. *Union méd. Canada*, 78: 85 (1949).
- 1511 - GUILLEMIN, R.: Inhibition par le Phénergan (3277 R.P.) du syndrome d'hypertension expérimentale produit par l'acétate de désoxycorticostérone. *Semaine hôp. Paris*, 61-62: 18-22 (1951).
- 1992 - GUILLEMIN, R.: Les lésions cardio-vasculaires des maladies de l'adaptation. *Vie Congrès International de Pathologie Comparée*, Madrid, mai (1952).
- 2059 - GUILLEMIN, R.: Effets néphrosclérotiques d'un composé non-minéralo-corticoïde, méthyl-androstenediol. Résultats non publiés, 1952, op. cit.
- 2068 - GUILLEMIN, R.: Action de la cortisone chez le rat soumis à un régime sans sodium et hypertendu par la désoxycorticostérone. Résultats non publiés, 1952, op. cit.
- 2123 - GUILLEMIN, R.: Effets d'un dérivé de la phénothiazone (3277 R.P.) sur la polydipsie due à l'absorption de ClNa chez le rat. Résultats non publiés, 1952, op. cit.
- 2135 - GUILLEMIN, R.: Sodium et hypertension méta-corticosurrénalienne. Résultats non publiés, 1952, op. cit.
- 2005 - GUILLEMIN, R.: Contribution à l'étude des mécanismes de l'action hypertensive de la désoxycorticostérone. Thèse à la Fac. de Méd. et Pharm. de Lyon (1949).
- 2201 - GUILLEMIN, R.: Absence d'action corticoïde d'une substance stéroïde hyalinisante et néphrosclérosante: méthyl-androstenediol. Résultats non publiés, 1952, op. cit.
- 2203 - GUILLEMIN, R.: Alarm reaction and the general adaptation syndrome. *Ann. West Med. & Surg.*, 6: 347 (1952).

- 2205 - GUILLEMIN, R.: Hyalinose et hypertension dues à la thyro-  
trophine purifiée. Résultats non publiés, 1952.
- 1990 - GUILLEMIN, R., P. DUCOMMUN and H. SELYE.: Production  
d'ulcères gastriques dans la réaction d'alarme après "conditi-  
onnement" par injection intraveineuse d'encre de Chine. Ann.  
de l'Acfas, 18: 39 (1952).
- 2191 - GUILLEMIN, R. and C. FORTIER.: Adaptation et l'effet  
adréno-corticotrophique d'un anti-histaminique de synthèse  
3277 R.P. Ann. endocrinologie (in press) (1952).
- 2174 - GUILLEMIN, R. and A. HORAVA.: Hypertension secondaire  
à un court traitement avec le froid, l'acétate de désoxycortico-  
stérone ou l'extrait total du lobe antérieur de l'hypophyse. Ré-  
sultats non publiés, 1952.
- 2173 - GUILLEMIN, R., P. LABBE and D. DUFOUR.: Hypertension  
et hyalinose chez le rat dans les mois qui suivent un court  
traitement à la désoxycorticostérone et au sodium. Résultats  
non publiés, 1951, op. cit.
- 2066 - GUILLEMIN, R. and H. SELYE.: Inhibition par les minéralo-  
corticoides de l'inactivation rénale des substances vaso-pressives.  
Ann. endocrinologie, 11: 271 (1950).
- 2067 - GUILLEMIN, R. and H. SELYE.: Action des minéralo-corticoides  
sur le comportement du rein envers les substances vaso-pressives  
type angiotonine. Rev. canad. biol., 9: 381 (1950).
- 2077 - GUNTHER, G.W. : Kriegsniere. Uber die Veränderungen der  
Glomeruli. Virchows Arch. path. Anat., 314:167 (1947).
- 2022 - HADJU, S. and A. SZENT-GYORGYI.: Action of DOC and serum  
on the frog heart. Am. J. Physiol., 168:159 (1952).
- 2013 - HALL, C.E.: The hormonal production of cardio-vascular lesions.  
Thesis, Department of Anatomy, McGill University, Montreal.  
April (1946).



- 701 - HALL, C.E., P. DONTIGNY, E. BELAND and H. SELYE.: Le rôle des surrénales dans la production de néphrosclérose par les préparations du lobe antérieur d'hypophyse. *Endocrinology*, 38:296 (1946).
- 2177 - HALL, C.E., O. HALL and L.A. PINKSTON.: Desoxycorticosterone hypertension and ammonium chloride. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 75: 446 (1950).
- 1365 - HALPERN, B.: Sur le mécanisme d'action des antihistaminiques de synthèse. *Presse méd.*, 65:949 (1949).
- 1368 - HALPERN, B.N. and J.P. LAUBSCHER.: Recherches sur l'action des antihistaminiques de synthèse sur la résistance capillaire chez l'homme. *Bull. et mém. Soc. méd. Paris*, 21:667 (1948).
- 1799 - HANDLER, P. and F. BERNHEIM.: Effects of caloric restriction, and role of pituitary and adrenal glands in experimental renal hypertension. *Am. J. Physiol.*, 166:528 (1951).
- 2089 - HARRISON, C.V.: Giant cell of temporal arteritis. *J. Clin. Path.*, 1:197 (1948).
- 2038 - HARRISON, H.E. and D.C. DARROW.: The distribution of body water and electrolytes in adrenal insufficiency. *J. Clin. Investigation*, 17:77 (1938).
- 2142 - HARRISON, H.E. and D.C. DARROW.: Renal function in experimental adrenal insufficiency. *Am. J. Physiol.*, 125:631 (1939).
- 2122 - HARRISON, R.G.: Relation of the adrenal cortex to arthritis. *Lancet*, 250:875 (1946).
- 2090 - HAUSZ, W.H. and R. BURWINKEL.: Uber die arteritis temporalis. *Ztschr. Kreislaufforsch.*, 38:210 (1949).
- 1119 - HECHTER, O., L. KROHN and J. HARRIS.: Effects of oestrogen and other steroids on capillary permeability. *Endocrinology*, 30:598 (1942).
- 534 - HECK, F.J.: Introduction: symposium on periarteritis nodosa. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, 24: 17 (1949).
- 1321 - HECHTER, O., L. KROHN and J. HARRIS.: The effect of estrogen on the permeability of the uterine capillaries. *Endocrinology*, 29:386 (1941).

- 62 - HEGNAUER, A.H.: Effects of a low K diet and DCA on the cation content of rats erythrocytes and muscle. *J. Biol. Chem.*, 150: 353 (1943).
- 2037 - HEGNAUER, A.H. and R.J. ROBINSONS.: The water and electrolyte distribution among plasma red blood cells and muscle after adrenalectomy. *J. Biol. Chem.*, 116: 769 (1936).
- 1547 - HERBERT-CARRINGTON, J.R., J.B. MAGALDI and J.L. PRADO.: Hipertensao por acetato de desoxycorticosterona en ratos. Efecto de interrupcao de tratamiento. *Clinicia e Cultura (Brasil)*, 2:282 (1950).
- 1442 - HERLANT, M. and P. TIMIRAS.: Etude histologique et histo-chimique des lésions provoquées par les corticoides au niveau du rein du rat. *Acta anat.*, XII, 3 (1951).
- 1535 - HEROUX, O. and L.P. DUGAL.: Effet de l'acide ascorbique sur l'hypertension expérimentale. *Canad. J. Med. Sc.*, 29: 164 (1951).
- 601 - HIGBEE, D.R.: Congenital renal hypoplasia associated with hypertension. Report of two cases. *J. Urol.*, 51: 466 (1944).
- 547 - HOAGLAND, H. and D. STONE.: Brain and muscle K in relation to stressful activities and adrenal cortex function. *Am. J. Physiol.*, 152:423 (1948).
- 2197 - HORAVA, A., R. GUILLEMIN and H. SELYE.: Influence du composé "L" (de Reichstein) sur certains effets de l'administration d'un extrait du lobe antérieur de l'hypophyse. *Ann. endocrinol.*, (in press)(1952).
- 2080 - HUTINEL, J., F. COSTE and A. ARNAUDET.: Périartérite noueuse de Küssmaul (forme spléno-intestinale). *Bull. et mém. Soc. méd. Paris*, 54:48 (1930).
- 683 - INTROZZI, A.S., A.N. Canonico and Talano.: Hipertension arterial estudio experimental tratamiento quirurgico. *Semana méd.*, 841: (1938).
- 2081 - IVENS, W.H.J.: Periarteritis nodosa. *Arch. mal. coeur*, 17: 251 (1924).

- 1251 - JARPA, S., W. BADIA and H. CROXATTO.: Accion del propilenglicol sobre la presión arterial. Bol. Soc. Biol. Santiago, 6: 94 (1949).
- 2176 - JARPA, S., and H. CROXATTO.: Presion arterial en ratas con hipertrofia suprarrenal provocada per cloruro de potasia. Bol. Soc. Biol. Santiago, 6:13 (1948).
- 2091 - JENNINGS, C.H.: Temporal arteritis; some aspects of subacute arteritis in later life. Brit. Med. J., 116:443 (1948).
- 2153 - JOSEPH, S., M. SCHWEIZER, N.Z. VLNER and R. GAUNT.: The anterior pituitary and its relation to the adrenal cortex in water diuresis. Endocrinology, 35:338 (1944).
- 2127 - KARE, M.R. and J. BIELY.: The toxicity of sodium chloride and its relation to water in baby chicks. Poultry Sc., 27: 751 (1948).
- 2074 - KAUFMAN, H. and A. DELAUNAY.: Périartérite noueuse avec hémocultures positives à l'entérocoque associée au rhumatisme articulaire. Bull. et mém. Soc. méd. Hôp. Paris, 63:1075 (1947).
- 1985 - KLEMPERER, P.: Diseases of the collagen-system. Bull. New York Acad. Med., 23:587 (1947).
- 1147 - KNOWLTON, A.I., E.N. LOEB, B.C. SEEGAL and H.C. STOERK. Desoxycorticosterone acetate: studies on the reversibility of its effect on blood pressure and renal damage in rats. Endocrinology, 45: 435 (1949).
- 2010 - KNOWLTON, A.I., E.N. LOEB, H.C. STOERK and B.C. SEEGAL.: Desoxycorticosterone acetate: the potentiation of its activity by sodium chloride. J. Exper. Med., 85:187 (1947).
- 682 - KNOWLTON, A.I., H. STOERK, B.C. SEEGAL and E.N. LOEB.: Influence of adrenal cortical steroids upon the blood pressure and the rate of pregression of experimental nephritis in rats. Endocrinology, 38:315 (1946).
- 1991 - KOCH, P., R. GUILLEMIN and H. SELYE.: Inhibition par le Phénergan (3277 R.P.) des actions métaboliques de la desoxycorticostérone. Ann. de l'Acfas, 18: 39 (1952).
- 2208 - KNOWLTON, A.I., E.N. LOEB, H.C. STOERK, J.P. WHITE, and J. F. HEFFERNAN.: Induction of arterial hypertension in normal and adrenalectomized rats given cortisone acetate. J. Exper. Med., 96: 187 (1952).

- 2181 - KUPPERMAN, H.S. and A.C. de GRAFF.: Effect of hypo-adrenalcorticoidism and excessive doses of desoxycorticosterone acetate and thyroid upon response of rat to cardiac glycosides. *Federation Proc.*, 9:293 (1950).
- 2087 - KUSSMAUL, A. and R. MAIER.: Uber ein bisher nicht beschriebene eigenthümliche Arterienkrankung (periarteritis nodosa) die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellähmung einhergeht. *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1:484 (1866).
- 2156 - LAMBRET, O., J. DRISSENS, M. CORNILLOT.: Actions sur la pression artérielle du chien normal et en état de choc traumatique préparé ou non par l'acétate de désoxycorticostérone, d'une solution de ClNa. *Compt. rend. Soc. biol.*, 135:1369 (1941).
- 2119 - LAMY, J.L. and H. SELYE.: Résultats non publiés, 1949.
- 2113 - LANDIS, E. and M. ABRAMS.: Factors regulating blood pressure. Salt choices by hypertensive rats. *Trans. 1st. Conf., Josiah Macy Jr. Publ.*, p.68 (1947).
- 1355 - LARAMORE, D.C. and A. GROLLMAN.: Water and electrolytes content of tissues in normal and hypertensive rats. *Am. J. Physiol.*, 161: 278 (1950).
- 19 - LAUREAU, Mme. C.: Le facteur cortico-surrénalien dans l'hypertension artérielle. Thèse de Doctorat, Lyon, juin (1948).
- 2125 - LEATHEM, J.H. and V.A. DRILL.: Role of the hypophysis and adrenals in control of systolic blood pressure. *Endocrinology*, 35: 112 (1944).
- 2193 - LEDUC, J.: Action des antihistaminiques sur la conservation des tissus in vitro. *Rev. canad. biol.*, 8:439 (1950).
- 2098 - LEGER, L. and S. TCHEKOFF.: Dix cas de surrénalectomie pour artérite. Etude des résultats. *Mém. Acad. chir.*, 73: 650 (1947).
- 2166 - LEONARDS, J.R. and C.R. HEISLER.: Maintenance of life in bilaterally nephrectomized dogs and its relation to malignant hypertension. *Am. J. Physiol.*, 167:553 (1951).

- 2097 - LERICHE, R.: Thromboses artérielles, physiologie pathologique et traitement chirurgical. Masson Ed., Paris, vol. 1, (1946).
- 414 - LEWIS, H.A. and H. GOLDBLATT.: Studies on experimental hypertension. Experimental observations of the humoral mechanism of hypertension. Bull. New York Acad. Med., 18: 459 (1942).
- 2194 - LICHTWITZ, A., G. BERTHIER, M. DELAVILLE and H. THOMOPOULO.: Existe-il un syndrome chloruré sodique tissulaire? Semaine hôp. Paris, 26:293 (1950).
- 907 - LICHTWITZ, A. and S. LAMOTTE-BARILLON.: Les 11 oxy-corticostéroïdes; hormones protéinoglycidiqes de la cortico-surrénale. Semaine hôp. Paris, 24:1589 (1948).
- 1719 - LACKE, W., N.B. TALBOT, H.S. JONES and J. WORCESTER.: Studies on the combined use of measurements of sweat electrolyte composition and rate of sweating as an index of adrenal cortical activity. J. Clin. Investigation, 30:325 (1951).
- 2029 - LOEB, R.F.: Adrenal insufficiency. Bull. New York Acad. Med., 16: 347 (1940).
- 2139 - LOEB, R.F.: Adrenal cortex and electrolyte behavior. Bull. New York Acad. Med., 18:263 (1942).
- 2162 - LOEB, R.F., D.W. ARCHLEV, J.W. FERREBEE and C. RAGAN.: Observation on effects of desoxycorticosterone esters and progesterone in patients with Addison's disease. Tr. A. Am. Physicians, 54:285 (1939).
- 2028 - LUCAS, G.H.W.: Blood and urine findings in desuprarenalized dogs. Am. J. Physiol., 77:114 (1926).
- 2200 - LUDDEN, J.B., E. KREUGER and I.S. WRIGHT.: Effect of testosterone propionate, estradiol benzoate and desoxycorticosterone acetate on the kidneys of adult rats. Endocrinology, 28: 619 (1941).
- 2159 - LUFT, R., G. SANTESSON, B. SJOGREN.: Hypertension produced with desoxycorticosterone acetate and sodium chloride in a case of postural hypotension. Acta endocrinol., 1: 222 (1948).

- 1116 - LUFT, R. and B. SJOGREN.: The effect of DCA and NaCl on blood pressure in postural hypotension and arterial orthostatic anemia. *Acta endocrinol.*, 2:287 (1949).
- 1117 - LUFT, R. and B. SJOGREN.: The significance of renal function for the effect of DCA in Addison's disease. *Acta endocrinol.*, 2: 365 (1949).
- 1880 - LUFT, R. and B. SJOGREN.: L'effet de la désoxycorticostérone sur la pression sanguine et le fonctionnement rénal chez l'homme. *Semaine hôp. Paris*, 26:3148 (1950).
- 403 - McCULLAGH, E.P. and E.J. RYAN.: The use of desoxycortico-sterone in Addison's disease. *J.A.M.A.*, 114: 2531 (1940).
- 2144 - McGAVACK, T.H., A. SACCONI, M. VOGEL and R. HARRIS.: Craniopharyngioma with pan-hypopituitarism: case report with clinical and pathological study. *J. Clin. Endocrinol.*, 6: 776 (1946).
- 2078 - MACAIGNE, N. and P. NICAUD.: La périartérite noueuse, maladie de Küssmaul à forme chronique. *Presse méd.*, 34: 27 avril, (1932).
- 2198 - MAGALDI, J.B. and C.V. de FARIA.: Efecto da quantidade de sodio na pressao arterial de ratos castrados uninefrectomizados, tratados ou nao com DCA. *Ciencia e cultura*, 2:282 (1950).
- 2100 - MAILLET, P. G. VIGNON and R. BRETTE.: Nouvelle observation de maladie de Burger traitée par surrénalectomie. *Lyon méd.*, 177:409 (1947).
- 2143 - MARGITAY-BECHT, E. and P. GOMORI.: Die Nierenfunktion bei der Addison'schen Krankheit. *Ztschr. f.d. ges. exper. Med.*, 104: 22 (1938).
- 2204 - MARRIAN, G.F.: Hormonal disturbances with rheumatoid arthritis and related conditions. *Practitioner*, 166: 43 (1951).
- 462 - MARTIN, H.E.: Kidney and hypertension. *Kentucky M.J.*, 45:110 (1946).
- 1895 - MARTIN, P. ETIENNE-.: Le facteur corticosurrénalien dans l'hypertension artérielle permanente. *Presse méd.*, 58:16, 273 (1950).

- 2050 - MARTIN, P. ETIENNE-, M. TROUBAT, F. CABANNE.: Maladie d'Addison chez une hypertendue artérielle par néphrectomie unilatérale. Au sujet du rôle de la surrénale dans l'hypertension artérielle. Bull. et mém. Soc. méd. hôp. Paris, 23:1017 (1951).
- 2151 - MARTIN, S.J., H.C. HERRLICH, J.F. FAZEKES.: Relation between electrolyte imbalance and excretion of an antidiuretic substance in adrenalectomized cats. Am. J. Physiol., 127:51 (1939).
- 1556 - MASSON, G.C.: The rôle of the adrenal glands in hypertension. Am. J. Path. 27:717 (1951).
- 1063 - MASSON, G. and E. BELAND.: Influence du potassium sur l'action rénotrophique des substances stéroïdes. Rev. canad. Biol., 2:487 (1943).
- 1768 - MASSON, G.M.C., A.C. CORCORAN and I.H. PAGE.: Metabolic and cardiovascular effects of various steroids alone and in combination. J. Clin. Endocrinol., 11:794 (1951).
- 1343 - MASSON, G.M., I.H. PAGE and A.C. CORCORAN.: Vascular reactivity of rats and dogs treated with DCA. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 73:434 (1950).
- 2069 - MATANI, J. and PELLETAN, N.: De aneurysmaticis proecordium morbis. Francfort, (1766).
- 642 - MILLIEZ, P., C. LAROCHE and F. LHERMITTE.: Considérations sur l'hypertension artérielle. Parallélisme entre l'expérimentation et la clinique. Semaine hôp. Paris, 53:1731 (1948).
- 2130 - MONNET, R.: Contribution à l'étude de la physiologie normale et pathologique de la cortico-surrénale. Imprimerie A. Joyeux, Alger (1941).
- 1261 - MOREL, F. and M. MAROIS.: La perméabilité capillaire au sodium mesurée chez le lapin à l'aide de radio Na. Compt. rend. Soc. Biol., 142:1366 (1948).
- 1262 - MOREL, F. and M. MAROIS.: Actions de l'histamine sur le système vasculaire du lapin étudiées au moyen de radio Na. Compt. rend. Soc. Biol., 143:464 (1949).

- 1406 - MOSES, G., G.M. LONGBAUGH.: Rapid production of atherosclerosis by administration of uranium in presence of hypercholesterolemia. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 74: 92 (1950).
- 89 - MULINOS, M.G., C.L. SPINGARN and M.E. LOJKIN.: A diabetes-insipidus like condition produced by small doses of DCA in dogs. Am. J. Physiol., 135:102 (1941).
- 60 - MUNTWYLER, E., F.R. MAUTZ and G.E. GRIFFIN.: Distribution of water and electrolytes in muscle of dogs treated with DCA following injections of glucose and glucose containing KCl. J. Biol. Chem., 156: 469 (1944).
- 2040 - MUNTWYLER, E., R. MELLORS, F.R. MAUTZ and M.H. MENGUM.: Electrolyte and water equilibris in the dog. II. Electrolytes and water exchange between skeletal muscle and blood in adrenal insufficiency. J. Biol. Chem., 134:367 (1940).
- 2105 - MURPHY, G.E.: Evidence that Aschoff bodies of rheumatic myocarditis develop from injured myofibers. J. Exper. Med., 95:319 (1952).
- 1276 - NICAUD, P.: Les lésions initiales de la périartérite noueuse. Presse méd., 88:février (1946).
- 2072 - NICAUD, P.: La périartérite noueuse, maladie de Küssmaul. Monde méd., 48:889 (1936).
- 1110 - NICAUD, P. and P.N. DESCHAMPS.: Hypertension à forme cérébrale suivie d'un syndrome d'Addison par tuberculose des capsules surrénales associés à une hyperplasie langerhansienne. Bull. et mém. Soc. méd. hôp. Paris, 25:362 (1944).
- 2018 - NOEL, R.: Contribution à l'étude de la périartérite noueuse, (maladie de Küssmaul). Documents cliniques et histopathologiques personnels. Acta clin. belg., 6: 203 (1952).
- 2019 - NOEL, R.: Contribution à l'étude de la périartérite noueuse, (maladie de Küssmaul). Revue critique de la littérature. Acta clin. belg., 6: 165 (1952).
- 1184 - OGDEN, E., W.D. COLLINGS and L.A. SAPIRSTEIN.: A change of mechanism of the course of hypertension of renal origin. New York Acad. Sc., 3: 153 (1946).



- 2141 - OSBORN, C.M. and W.J. EVERSOLE.: Diuretic effect of adrenal cortical hormones in mildly hydrated and dehydrated animals. *Federation Proc.*, 8:122 (1949).
- 1728 - OVERMAN, R.R., A.K. DAVIS and A.C. BASS.: Effect of cortisone and DCA on Na<sup>24</sup> transport in adrenalectomized dogs. *Federation Proc.*, 10: 100 (1951).
- 1729 - OVERMAN, R. R., A.K. DAVIS and A.C. BASS.:Effect of cortisone and DCA on Na<sup>24</sup> transport in normal dogs. *Federation Proc.*, 10: 100 (1951).
- 1801 - OVERMAN, R.R., A.K DAVIS and A.C. BASS.: Effect of cortisone and DCA on radiosodium transport in normal and adrenalectomized dogs. *Am. J. Physiol.*, 167:333 (1951).
- 667 - PAGE, I.H.: Effect of bilateral adrenalectomy on arterial blood pressure of dogs with experimental hypertension. *Am. J Physiol.*, 122:352 (1938).
- 756 - PAGE, I.H.: The nature of arterial hypertension. *Bull. U.S. Army Med. Dept.*, 8: 367 (1948).
- 821 - PAGE, I.H.: The relationship of the extrinsic renal nerves to the origin of experimental hypertension. *Am. J. Physiol.*, 112: 166 (1935).
- 822 - PAGE, I.H.: Production of persistent arterial hypertension by cellophane perinephritis. *J.A.M.A.*, 113: 2046 (1939).
- 2008 - PAGE, I.H. and A.C. CORCORAN.: Experimental renal hypertension. *American Lectures Series, Publ. no 16, C.C. Thomas, Springfield* (1948).
- 749 - PAGE, E.W., E. OGDEN and E. ANDERSON.: The influence of steroids on the restoration of hypertension in hypophysectomized rats. *Am. J. Physiol.*, 147:471 (1946).
- 21 - PERERA, G.A.: The relationship of the adrenal cortex to hypertension. Observation on the effect of hypoadrenalism on a patient with hypertensive disease. *J.A.M.A.*, 129:537 (1945).
- 1068 - PERERA, G.A.: Effect of continued desoxycorticosterone administration in hypertensive subjects. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 68:48 (1948).

- 1377 - PERERA, G.A.: The adrenal cortex and hypertension. Bull. New York Acad. Med., 26:75 (1950).
- 2134 - PERERA, G.: Sodium restriction in hypertension. Connecticut Med. J., 11: 963 (1947).
- 502 - PERERA, G.A. and D.W. BLOOD.: Pressor activity of DCA in normo- and hypertensive subjects. Ann. Int. Med., 27:401 (1947).
- 1069 - PERERA, G.A. and D.W. BLOOD.: The relationship of sodium chloride to hypertension. J. Clin. Investigation, 26:1109 (1947).
- 702 - PERERA, G.A., A.L. KNOWLTON, A. LOWELL and R.F. LOEB.: Effect of DCA on blood pressure of man. J.A.M.A., 125:1030 (1944).
- 1865 - PERERA, G.A. and C. RAGAN.: Hypoadrenalism: steroidal mediation of sodium action on blood pressure; modification of antiarthritic response to cortisone. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 75:99 (1950).
- 1735 - PESCHEL, E., B. BLACK-SCHAFFER and C. SCHLAYER.: Potassium deficiency as cause of the so-called rheumatic heart lesions of the adaptation syndrome. Endocrinology, 48:399 (1951).
- 2154 - PICKFORD, M. and A.E. RITCHIE.: Experiments on the hypothalamo-pituitary control of water excretion in dogs. J. Physiol., 104:105 (1945).
- 2101 - PLANCHU, REVOL and Frieh.: Trois cas de maladie de Burger traités par surrénalectomie gauche; similitude des lésions sur-rénales avec celles de l'hypertension artérielle maligne. Lyon méd., 177:361 (1947).
- 752 - PLOTT, R.: Severe hypertension in young persons. A series of 50 cases. Quart. J. Med. New Series, 17: 83 (1948).
- 2057 - PRADO, J.L. Hipertensao por esteroides. Ciencia e Cultura, 2: 10 (1950).
- 1071 - PRADO, J.L., P. DONTIGNY and H. SELYE.: Influence of diet upon hypertension and nephrosclerosis produced by desoxycorticosterone acetate overdosage. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 66: 446 (1947).

- 1981 - PRADO, J.L. and J.R. VALLE.: Grafting of kidneys from rats with DCA hypertension into normotensive receptors. *Acta Physiol. Latino Americana*, 2: 56 (1952).
- 2175 - PROCOPIO, J., P. KOCH and H. SELYE.: Effect of potassium chloride upon the toxic actions of desoxycorticosterone in the rats. *Résultats non publiés*, (1952).
- 674 - RAAB, W.: (Des effets cardiovasculaires de DCA chez l'homme). *Am. Heart J.*, 24: 365 (1942).
- 2169 - RAAB, W., R.J. HUMPHREYS and E. LEPESCHKIN.: Potentiation of pressor effects of nor-epinephrine and epinephrine in man by desoxycorticosterone acetate. *J. Clin. Investigation*, 29: 1397 (1950).
- 2168 - RABBENO, A.: Correlazione fra interrenale e cromaffine. Azione del glucoside del desossicorticoesterone (percorten idro-solubile sul cuore isolato di rana. *Arch. internat. Pharmacodyn.*, 81: 441 (1952).
- 2167 - RABBENO, A.: Azione singola ed associata dell'adrenalina e dell'endocorticalina sul cuore de scyllium canicula. *Bull. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 26: 1 (1950).
- 53 - RAGAN, C., J.W. FERREBEE, P. PHYFE, D.W. ATCHLEY and R.F. LOEB.: A syndrome of polydipsia and polyuria induced in normal animals by DCA. *Am. J. Physiol.*, 131: 73 (1940).
- 963 - RALSTON, D.E. and W.F. KVALE.: The renal lesions of periarteritis nodosa. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, 24: 18 (1949).
- 2102 - RICHARD, A.: De la surrénalectomie dans les artérites oblitérantes. *Lyon chir.*, 42: 472 (1947).
- 51 - RICE, K.K. and C.P. RICHTER.: Increased NaCl and water intake of normal rats treated with DCA. *Endocrinology*, 33: 106 (1943).
- 1080 - RICH, A.R. and J.E. GREGORY.: Experimental evidence that lesions with the basic characteristics of rheumatic carditis can result from anaphylactic hypersensitivity. *Bull. Johns Hopkins hosp.*, 73: 239 (1943).

- 1081 - RICH, A.R. and J.E. GREGORY.: The experimental demonstration that periarteritis nodosa is a manifestation of hypersensitivity. Bull. Johns Hopkins Hosp., 72: 65 (1943).
- 22 - RICHARDSON, G.O.: Atherosclerosis of the main renal arteries in essential hypertension. J. Path. & Bact., 55: 33 (1943).
- 1003 - RINEHART, J.F., O.O. Williams and W.S. CAPELLER. Adenomatous hyperplasia of the adrenal cortex associated with essential hypertension. Arch. Path., 32: 169 (1941).
- 2107 - ROBERT, A. and H. SELYE.: Sur une nouvelle technique de production du "rein endocrine". Résultats non publiés, (1952).
- 2092 - ROBERTSON, K.: Temporal or giant cell arteritis. Brit. Med. J., 115:168 (1947).
- 1172 - RODBARD, S.: The effect of nephrectomy on the blood pressure response to renin and angiotonine. Am. J. Physiol., 135:124 (1941).
- 672 - RODBARD, S. and S.C. FREED.: (Des effets de DCA sur la pression artérielle chez le chien hypertendu). Endocrinology, 30: 365 (1942).
- 1111 - ROGOFF, J.M., E.N. NIXON and G.N. STEWART.: The adrenals in experimental hypertension. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 41: 57 (1939).
- 2071 - ROKITANSKY.: Deutschr. d. K.K. Academie der Wissenschaft, Wien, 1852.
- 2062 - ROUSSY, G., R. LEROUX, C. OBERLING.: Précis d'anatomie pathologique. 1 vol., Masson édit., 3e édit., (1950).
- 2131 - ROWNTREE, L.G. and A.M. SNELL.: A clinical study of Addison's disease. Mayo Clinic Monographs. W. Saunders Co., Philadelphia (1931).
- 2179 - SALGADO, E. and H. SELYE.: Effets de l'hypophysectomie sur l'hypertension et le syndrome d'hyalinose produits par la désoxycorticostérone. Ann. endocrinol., (in press) (1952).

- 2183 - SALGADO, E. and H. SELYE.: Protection by hypophysectomy against some of the toxic effects of corticoid hormone over-dosage. *J. Endocrinol. and Metab.*, 12:974 (1952).
- 2076 - SAMPSON, M.C., K.R. EISSLER and R.M. NAY.: Polyarteritis nodosa. Rapport of an unusual case. *Ann. Int. Med.*, 30: 668 (1949).
- 2146 - SANDERSON, P.H.: Renal function in Addison's disease. *Clin. Sc.*, 6: 197 (1946).
- 1215 - SAPIRSTEIN, L.A., W.L. BRANDT and D.R. DRURY.: Production of hypertension in the rat by substituting hypertonic sodium chloride solution for drinking water. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 73:82 (1950).
- 2170 - SARRE, H.: Untersuchungen über Beziehungen zwischen Hochdruck, Nebennierenrinden hormonen und Kochsalz. *Deutsche Arch. f. Klin. Med.*, 192: 167 (1944).
- 2118 - SAYERS, G.: The adrenal cortex and hemostasis. *Physiol. Rev.*, 30: 241 (1950).
- 1975 - SCHOENBACH, E.B., M.S. BRYER and P.H. LONG.: The pharmacology of terramycin in animals and man with reference to its clinical trial. *Ann. New York Acad. Sc.*, 53:245 (1950).
- 688 - SCHROEDER, H.: Essential hypertension. A concept of its mechanism. *Am. J. Med.*, 204: 734 (1942).
- 591 - SEDGWICK, R.P. and K.O. Von HAGEN.: Neurologic manifestations of lupus erythematosus and periarteritis nodosa. Report of ten cases. *Bull. Los Angeles Neurol. Soc.*, 13: 129 (1948).
- 1472 - SEIFTER, J., D.H. BAEDER and A.J. BEGANY.: Influence of hyaluronidase and steroids on permeability of synovial membrane. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 72: 277 (1949).
- 2132 - SEIFTER, J.D., H. BAEDER, A. DERVINIS.: Alteration in permeability of some membranes by hyaluronidase and inhibition of this effect by steroids. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 72: 136 (1949).
- 153 - SELYE, H. : The effect of testosterone on the kidney. *J. of Urol.*, 42: 637 (1939).

- 154 - SELYE, H.: Morphological changes in female mice receiving large doses of testosterone. *J. Endocrinol.*, 1: 208 (1939).
- 163 - SELYE, H.: Interactions between various steroid hormones. *Canad. Med. Assoc. J.*, 42: 113 (1940).
- 172 - SELYE, H.: The beneficial action of desoxycorticosterone acetate in uremia. *Canad. Med. Assoc. J.*, 43: 333 (1940).
- 182 - SELYE, H.: Variations in organ size caused by chronic treatment with adrenal cortical compounds. An example of a dissociated adaptation to a hormone. *J. Anat.*, 76: 94 (1941).
- 186 - SELYE, H.: Effect of hypophysectomy on the morphological appearance of the kidney and on the renotropic action of steroid hormones. *J. Urol.*, 46: 110 (1941).
- 203 - SELYE, H.: Production of nephrosclerosis by overdosage with desoxycorticosterone acetate. *Canad. Med. Assoc. J.*, 47: 515 (1942).
- 211 - SELYE, H.: Morphological changes in the fowl following chronic overdosage with various steroids. *J. Morphol.*, 73: 401 (1943).
- 222 - SELYE, H.: Nephrosclerosis and tissue edema after desoxycorticosterone treatment. *Am. Assoc. Anatomists* (1943). *Anat. Rec.*, 85: 337 (1944).
- 227 - SELYE, H.: Kidney changes following treatment with extracts of the anterior pituitary. Presented at the Meeting of the Royal Society of Canada, Montreal, May 29th to 31st, (1944).
- 239 - SELYE, H.: The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J. Clin. Endocrinol.*, 6: 117 (1946).
- 247 - SELYE, H.: Textbook of Endocrinology. Publ. by *Acta Endocrinologica*, University of Montreal, Canada (1947).
- 252 - SELYE, H.: Flaws in Hans Selye's theory of the Diseases of Adaptation. Josiah Macy Jr. Publ., Factors regulating blood pressure. Tr. 2nd Conf., p. 85, Jan. (1948).
- 256 - SELYE, H.: The rôle of hormones in hypertension. *Proc. Inst. Med. Chicago*, 17: No. 2 (1948).

- 1100 - SELYE, H.: "Stress". Acta Endocrinologica, Montreal, Canada (1950).
- 1852 - SELYE, H.: Further studies concerning the participation of the adrenal cortex in the pathogenesis of arthritis. Brit. Med. J., 2: 1129 (1949).
- 2106 - SELYE, H.: Annual Report on Stress. Acta Endocrinologica, Montreal (1951).
- 2161 - SELYE, H.: In vivo observations concerning the effects of desoxycorticosterone acetate upon the contractility of vessels. Proc. Canad. Physiol. Soc., Oct. (1949).
- 2182 - SELYE, H.: Interaction entre hormones gluco-corticoides et minéralo-corticoides. Compt. rend. Soc. Biol., 6 déc., p.210 (1950).
- 2184 - SELYE, H.: Participation thyroïdienne dans les mécanismes d' action de la STH et de la DCA. Ann. endocrinol., (in press) (1952).
- 2207 - SELYE, H.: Production d'une hypertension et d'une néphrosclérose malignes par la thyroxine chez le rat. Rev. canad. biol., 9: 475 (1951).
- 285 - SELYE, H., E. BELAND and O. SYLVESTER.: Brain lesions following prolonged overdosage with desoxycorticosterone acetate. Exper. Med. & Surg., 2: 324 (1944).
- 313 - SELYE, H. and C. DOSNE.: Changes produced by desoxycorticosterone overdosage in the rat. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 44: 165 (1940).
- 2189 - SELYE, H. and R. GUILLEMIN.: Le syndrome général d' adaptation et des maladies de l'adaptation. In: Les Réactions organiques non-spécifiques en dermatologie. J. Charpy Ed., Paris, p. 79 (1952). Congrès de Marseille, 20 oct. (1951).
- 2190 - SELYE, H. and R. GUILLEMIN.: Le syndrome général de l' adaptation. Maroc Médical, 31: 259 (1952).
- 330 - SELYE, H. and C.E. HALL.: Pathologic changes induced in various species by overdosage with desoxycorticosterone. Arch. Path., 36: 19 (1943).

- 332 - SELYE, H. and C.E. HALL.: Production of nephrosclerosis and cardiac hypertrophy in the rat by desoxycorticosterone acetate overdosage. *Am. Heart J.*, 27: 338 (1944).
- 333 - SELYE, H., C.E. HALL and E.M. ROWLEY.: Malignant hypertension produced by treatment with desoxycorticosterone acetate and sodium chloride. *Canad. Med. Assoc. J.*, 49: 88 (1943).
- 335 - SELYE, H., O. HALL and E.M. ROWLEY.: Prevention of experimental nephrosclerosis with ammonium chloride. *Lancet*, 248: 301 (1945).
- 356 - SELYE, H., J. MINTZBERG and E.M. ROWLEY.: Effect of various electrolytes upon the toxicity of desoxycorticosterone acetate. *J. Pharm. Exper. Therap.*, 85: 42 (1945).
- 358 - SELYE, H. and K. NIELSEN.: On the action of desoxycorticosterone on the non-protein nitrogen content of the blood during experimental uremia. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 46: 541 (1941).
- 360 - SELYE, H. and E.I. PENTZ.: Pathogenic correlations between periarteritis nodosa, renal hypertension and rheumatic lesions. *Canad. Med. Assoc. J.*, 49: 264 (1943).
- 362 - SELYE, H. and E.M. ROWLEY.: Prevention of experimental nephrosclerosis with methyl-testosterone. *J. Urol.*, 51: 439 (1944).
- 361 - SELYE, H. and E.M. ROWLEY.: Prevention of experimental nephrosclerosis with methyl-testosterone. *Fed. Proc.*, 31: 41 (1944).
- 260 - SELYE, H. and H. STONE.: Résultats non publiés.
- 368 - SELYE, H. and H. STONE. The role of sodium chloride in the production of nephrosclerosis by steroids. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 52: 190 (1943).
- 370 - SELYE, H. and H. STONE.: Effect of NH<sub>4</sub>Cl on the life-maintaining action of desoxycorticosterone acetate in adrenalectomized rats. *J. Pharm. & Exper. Therap.*, 83: 56 (1945).



- 371 - SELYE, H. and H. STONE.: Pathogenesis of the cardiovascular and renal changes which usually accompany malignant hypertension. *J. Urol.*, 56: 399 (1946).
- 374 - SELYE, H. and H. STONE.: Histological studies concerning the endocrine kidney. *Anat. Rec.*, 97: 52 (1947).
- 376 - SELYE, H. and H. STONE.: Influence of methyl-testosterone upon the "endocrine kidney". *J. Endocrinol.*, 6: 86 (1949).
- 377 - SELYE, H. and H. STONE.: Hormonally induced metaplasia of adrenal into myeloid tissue. *Am. J. Path.*, 26: 211 (1950).
- 379 - SELYE, H. and H. STONE.: On the experimental morphology of the adrenal cortex (correlation with clinical pathology). *Am. Lectures in Endocrinol.*, C.C. Thomas, Publ., Springfield (1950).
- 381 - SELYE, H., H. STONE, P.S. TIMIRAS and C. SCHAFFENBURG.: Influence of NaCl upon the actions of desoxycorticosterone acetate. *Am. Heart J.*, 37: 1009 (1949).
- 382 - SELYE, H., O. SYLVESTER, C.E. HALL and C.P. LEBLOND.: Hormonal production of arthritis. *J.A.M.A.*, 124: 210 (1944).
- 603 - SEMANS, J.H.: Nephrectomy for hypertension in a 2 1/2 year old child with apparent cure for three years. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 75: 184 (1944).
- 831 - SHORR, E. and B.W. ZWEIFACH.: Hepato-renal factors in circulatory homeostasis. XIX. VEM and VDM mechanisms in nutritional cirrhosis in rats. *Fed. Proc.*, 7: 115 (1948).
- 832 - SHORR, E., B.W. ZWEIFACH and S. BAEZ.: Hepato-renal factors in circulatory homeostasis. XV. Vasotrophic content of blood in chronic hypertension (dogs and man). *Fed. Proc.*, 7: 115 (1948).
- 833 - SHORR, E., B.W. ZWEIFACH, R.F. FURCHGOTT and S. BAEZ.: Hepato-renal factors in hypertension. Factors regulating blood pressure. *J. Macy Found. 1st. Conf.*, N.Y., April (1947).

- 2054 - SILVA, V.: Administracion de desoxicorticosterona y sensibilidad a la hipertensina y adrenalina en ratas. Bol. Soc. biol. Santiago, 7: 63 (1950).
- 1378 - SILVA, V. and H. CROXATTO.: Administracion de desoxicorticosterona y sensibilidad a la hipertensina y adrenalina en ratas. Acta Physiol. Lat. Am., 1: 46 (1950).
- 2106 - SILVA, V. and H. CROXATTO.: The administration of desoxycorticosterone in intact and adrenalectomized rats to renin and hypertensin. Rev. canad. biol., 2: 122 (1952).
- 2036 - SILVETTE, H.: Chloride carbohydrate and water metabolism in adrenal insufficiency and other conditions. Am. J. Physiol., 108: 535 (1934).
- 2034 - SILVETTE, H. and J.W. BRITTON.: Renal function in the opossum and the mechanism of cortico-adrenal and post-pituitary action. Am. J. Physiol., 123: 630 (1938).
- 2114 - SKAHEN, J.G. and D.M. GREEN.: Mechanisms of DCA actions. IV. Relationship of fluid intake and pressor responses to output of antidiuretic factor. Am. J. Physiol. 155: 290 (1948).
- 1980 - SKELTON, F.R. and G.A. GRANT.: The production of hypertension, nephrosclerosis and cardiac lesions by methyl-androstenediol treatment in the rat. 24th Meet. Endocrin. Soc., 5th June. No. 10 (1952).
- 2206 - SMITHWICK, R.H. and B. CASTLEMAN.: Some observations on renal vascular disease in hypertensive patients based on biopsy material obtained at operation. Proc. of the Minneapolis Conf. on hypertension. p. 199 (1950).
- 1956 - SNOO, K. de.: (Des dangers du sel pour la mère et l'enfant) Ned-erl.tijdschr. geneesk. III, 2101 (1948).
- 1800 - SNYDER, J.G. and L.C. WYMAN.: Sodium and potassium of blood and urine in adrenalectomized golden hamsters. Am. J. Physiol., 167: 328 (1951).

- 1910 - SOBIN, S.S.: Accuracy of indirect determinations of blood pressure in the rat; relation to temperature of plethysmograph and width of cuff. *Am. J. Physiol.*, 146: 179 (1946).
- 671 - SOFFER, L.J., F.L. ENGEL and B.S. OPPENHEIMER.: Treatment of Addison's disease with desoxycorticosterone acetate by intramuscular injections and subcutaneous implantation of pellets. *J.A.M.A.*, 115: 1860 (1948).
- 2186 - STUDER, A.: Experimentelle Differenzierung der Angriffs-orte von Cortisone. *Ztschr. Rheumaforsch.*, 9: 337 (1950).
- 2013 - SUMMERS, J.E.: Desoxycorticosterone acetate and blood pressure of dogs on high sodium chloride intake. *Am. J. Physiol.*, 154: 119 (1948).
- 2031 - SWINGLE, W.W., W.M. PARKINS and J.W. REMINGTON.: The effect of desoxycorticosterone acetate and of blood serum transfusions upon the circulation of adrenalectomized dogs. *Am. J. Physiol.*, 134: 503 (1941).
- 2033 - SWINGLE, W.W., J.J. PFIFFNER, H. VARS, P.A. BOTT, and W.M. PARKINS.: The function of the adrenal cortical hormones and the cause of death from adrenal insufficiency. *Science*, 77: 58 (1933).
- 2034 - SWINGLE, W.W., H.M. VARS and W.M. PARKINS.: A study of the blood volume of adrenalectomized dogs. *Am. J. Physiol.*, 109: 488 (1934).
- 2147 - TALBOTT, J.H., L.J. PECORA, R.S. MELVILLE and W.A. CONSOLAZIO.: Renal function in patients with Addison's disease and in patients with adrenal insufficiency secondary to pan-hypo-function. *J. Clin. Investigation*, 21: 107 (1942).
- 407 - THORN, G.W. and W.M. FIROR.: Desoxycorticosterone acetate therapy in Addison's disease. *J.A.M.A.*, 114: 2517 (1940).
- 91 - THORN, G.W., H.R. GARBUTT, F.A. HITCHCOCK and F.A. HARTMAN.: Effect of cortin upon the renal excretion of Na, K, Cl, inorganic phosphorus and total nitrogen, in normal subjects and in patients with Addison's disease. *Endocrinol.*, 21: 213 (1937).

- 2035 - THORN, G.W., R.P. HOWARD and K. EMERSON.: Treatment of Addison's disease with desoxycorticosterone acetate, a synthetic adrenal cortical hormone. *J. Clin. Investigation*, 18: 449 (1939).
- 2165 - TURNER, L.B. and A. GROLLMAN.: Role of the adrenal in pathogenesis of experimental renal hypertension as determined by a study of the bilaterally adrenalectomized nephrectomized dog. *Am. J. Physiol.*, 167:462 (1951).
- 2055 - VAN BEKKUM, D.W. and A.A. KASSENAAR.: Observations on the effect of testosterone propionate on the kidneys of the mouse. *Acta Endocrinol.*, 8: 155 (1951).
- 97 - VAN DEN BOSSCHE, M.: Thèse de M.Sc., University of Montreal, September (1948).
- 1099 - VAN DEN BOSSCHE, M.: Le rôle du rein dans l'hypertension hormonale. *Ann. endocrinol.*, 10: 276 (1949).
- 849 - WAKERLIN, G.E., J. MARSHALL and H. MINATOYA.: Renin concentration of the kidney in experimental renal hypertension. *Trans. Josiah Macy Jr. Found., 2nd Conf.*, p. 61 (1948).
- 2155 - WALKER, A.M.: Experiments upon the relation between the pituitary gland and water diuresis. *Am. J. Physiol.*, 127:519 (1939).
- 1273 - WALKER, A.M., C.L. HUDSON, T. FINDLEY and A.N. RICHARDS.: The total molecular concentration and the chloride concentration of fluid from different segments of the renal tubule of amphibia. *Am. J. Physiol.*, 118: 120 (1937).
- 2148 - WATERHOUSE, C. and E.H. KEUTMANN.: Kidney function in adrenal insufficiency. *J. Clin. Investigation*, 27: 372 (1948).
- 2103 - WERTHEIMER, R. and R. GAUTHIER.: Indication et résultats de la surrénalectomie dans les artérites oblitérantes des membres. *Lyon chir.*, 42:423 (1947).
- 2136 - WINKLER, A.W., P.K. SMITH and A.E. HOFF.: Absence of beneficial effects from injections of desoxycorticosterone acetate and of cortical adrenal extract in experimental anuria. *J. Clin. Investigation*, 21: 419 (1942).

- 52 - WINTER, C.A. and W.R. INGRAM.: Polyuria produced by desoxycorticosterone acetate. *Am. J. Physiol.*, 139: 710 (1943).
- 2126 - WINTER, H. and H. SELYE.: Factors influencing the diuretic effect of progesterone and desoxycorticosterone. *Federation Proc.* 1: 94 (1942).
- 2188 - WIRZ, H.: Restitution of plasma sodium by the "glucosteroid" compound E in adrenalectomized rats. *Nature*, 167: 322 (1951).
- 964 - WOLD, L.E. and A.H. BAGGENSTOSS.: Gastro-intestinal lesions of periarteritis nodosa. *Proc. Staff Meet. Mayo Clinic*, 24: 28 (1949).
- 2061 - WRETE, M.: Testosteron und Estradiol aud die normale und die kompensatorisch hypertrophierende Niere. *Upsala läkaref. förh.*, 50: 162 (1945).
- 1367 - ZACCO, M. and G. CIASCA.: Effetto inibitore degli antihistaminici di sintesi nella poliartrite sperimentale da acetato di desossicorticosterone. *Rheumatismo*, 3: 1 (1950).
- 2063 - ZAK, F.G.: The extracardiac Anitschkow cell. *Anat. Rec.*, 98: 25 (1947).
- 1264 - ZIERLER, K.L. and J.L. LILIENTHAL, Jr.: Sodium loss in man induced by DCA. Study in subject with myotonic dystrophy. *Am. J. Med.*, 4: 186 (1948).
- 1361 - ZWEIFACH, B.Q., M.M. BLACK and E. SHORR.: Histochemical alterations revealed by tetra-zolium chloride in hypertensive kidneys in relation to renal VEM mechanism. *P.S.E.B.M.*, 74: 848 (1950).
- 585 - ZWEMER, R.L. and R. TRUSZKOWSKI.: Factors affecting human K tolerance. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 35: 424 (1936).
- 564 - ZWEMER, R.L. and R. TRUSZKOWSKI.: The importance of cortico-adrenal regulation of potassium metabolism. *Endocrinol.*, 21: 40 (1937).