

VII

Centre de recherches cardiologiques

Professeur Jean LENÈGRE

Docteur Lucien SCÉBAT

Directeurs



HOPITAL BOUCICAUT

78 rue de la Convention Paris 15

INTRODUCTION

CR Cardiologie

L'activité du centre de recherches cardiologiques a débuté dès 1943 lorsque, sans avoir eu connaissance, en raison de la guerre, des recherches poursuivies aux Etats-Unis par Cournand et son équipe, Lenègre et Maurice utilisaient pour la première fois en Europe et de façon systématique, le cathétérisme veineux du cœur dans l'exploration des cardiopathies à l'hôpital temporaire de la Cité Universitaire. ||

Le Centre de Cardiologie de l'Association Claude Bernard tire directement ses origines des recherches entreprises et poursuivies sans relâche depuis 1943 avec l'aide de l'Assistance Publique à Paris et de l'Institut National d'Hygiène (Professeur P. Bugnard) dans un service hospitalier parisien de cardiologie successivement domicilié à l'hôpital temporaire de la Cité Universitaire, puis à l'hôpital Lariboisière (1945 à 1949) et, actuellement, depuis quinze ans, à l'hôpital Boucicaut. L'Association Claude Bernard en a consacré l'importance, amplifié les moyens et puissamment aidé au développement. Son appui matériel et moral a permis d'élargir le champ des recherches hémodynamiques et de les étayer sur les nécessaires confrontations avec la clinique et les autres techniques de la cardiologie : radiologie et angiocardiographie, électrocardiographie, chimie biologique, anatomopathologie, expérimentation animale. Le Centre de Recherches Cardiologiques constitue aujourd'hui un ensemble homogène et complet qui assure dans des conditions honorables la poursuite des recherches hémodynamiques, leur intégration dans le domaine de la cardiologie, et leur application pratique au diagnostic et au traitement rationnels des maladies du cœur. Plus de deux cent cinquante communications, échelonnées sur quinze ans, attestent l'activité de ses chercheurs. ||

L'activité du centre est exclusivement consacrée à l'étude des maladies cardiaques. Entre autres sujets particulièrement étudiés il faut citer : la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque et de ses symptômes ; la régulation de la circulation pulmonaire ; la physiopathologie des cardiopathies congénitales ; les troubles de la conduction ; les cardiopathies ischémiques ; l'athérosclérose.

De ce vaste domaine de recherches quelques sujets seront plus particulièrement exposés ici : l'étude anatomique des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, le facteur pariétal artériel dans l'athérosclérose expérimentale, la physiopathologie de l'embolie pulmonaire, la physiopathologie de l'infarctus myocardique expérimental.

ÉTUDE ANATOMIQUE DES TROUBLES DE LA CONDUCTION AURICULO-VENTRICULAIRE

Il est inutile de souligner l'importance qu'a prise l'électrocardiographie dans la médecine et notamment dans les maladies cardiovasculaires. Une meilleure compréhension des tracés électriques représente un progrès important pour le diagnostic d'un grand nombre d'affections cardiaques.

Or, l'aspect des courbes électriques est, dans une large mesure, commandé par les modalités de l'activation du muscle cardiaque, cette activation étant à son tour régie par un système de voies de conduction qui ont précisément la charge de conduire rapidement le stimulus à toute l'étendue du cœur. Depuis plus de quinze ans, un travail systématique a été entrepris qui consiste à confronter les formes des courbes électriques avec les altérations figurées des voies de la conduction intracardiaque. Celles-ci siègent essentiellement dans la cloison interventriculaire mais, invisibles à l'œil nu, elles ne peuvent être suivies au microscope que par des coupes systématiques sériées et numérotées de cette cloison cardiaque prélevée en un seul bloc (11).

Plus de 800 confrontations ont été ainsi obtenues, chiffre à lui seul dix fois supérieur à ce que représente toute la littérature mondiale à ce sujet. Cette documentation a permis de fixer pour la première fois, sur des bases objectives et originales, le sens de certaines déformations électriques attribuables à la destruction complète ou incomplète de la branche droite de la voie de conduction intracardiaque, d'autres à la destruction complète ou incomplète de la branche gauche de la voie de conduction intracardiaque, d'autres encore à la destruction variable des deux branches de la voie, d'autres enfin à la destruction du tronc commun ou du nœud initial de départ de cette voie de conduction (43, 44, 60, 61, 62, 63, 69, 70, 73, 75, 76, 79, 83, 84).

Ces recherches ont un intérêt non seulement dogmatique, mais pratique dans une période où la maladie majeure des voies de conduction intracardiaques, à savoir la maladie d'Adams-Stokes, est justiciable d'un traitement nouveau basé sur l'implantation chirurgicale intracorporelle d'un électrostimulateur artificiel du cœur (85).

LE ROLE DE LA PAROI ARTÉRIELLE DANS L'ATHÉROSCLÉROSE EXPÉRIMENTALE

L'athérosclérose est une maladie particulière de la paroi artérielle, dont les lésions sont caractérisées par l'association, en proportions variables, de foyers de nécrose riches en lipides et de zones de sclérose.

La présence de lipides dans la paroi a conduit à faire jouer un rôle primordial dans le déterminisme de la maladie à un trouble dans le métabolisme des graisses et la plupart des processus expérimentaux consistent à déclencher chez l'animal une hyperlipémie (56, 59, 68), mais s'il est certain que les lipides interviennent dans le développement de la lésion athéroscléreuse, aucun argument ne permet de décider s'il est un facteur causal, ou déclenchant ou simplement adjuvant. Il est fort vraisemblable que la constitution de la paroi artérielle joue un rôle important dans le déroulement du processus pathologique.

Le Rat constitue justement, à l'égard de l'athérosclérose expérimentale, un animal privilégié car une hyperlipémie élevée et durable ne détermine chez lui qu'une imbibition de la paroi artérielle par les lipides sans aucune réaction des éléments histologiques de la paroi (67, 80). Une telle résistance à l'athérosclérose pourrait tenir soit à une forme particulière de transport des lipides sériques, soit à une constitution spéciale de la paroi aortique, soit aux deux facteurs agissant conjointement.

Seul le rôle de la paroi artérielle sera étudié ici. Chez les rats rendus hyperlipémiques on peut observer fortuitement (5 % des cas), des lésions des parois aortiques ou coronariennes. Or, ces lésions siègent toujours aux points où existent des altérations banales de la paroi, telles qu'on en observe chez les animaux élevés dans les animaleries.

Il paraissait donc logique de tenter de déclencher chez le Rat des lésions de la paroi : la technique utilisée a consisté à faire produire à des lapins un immunsérum contre l'aorte de rat (89). Cette immunsérum est injecté à des rats qui sont déjà soumis à un régime hyperlipémiant ou qui le recevront ultérieurement.

Les lésions obtenues chez les animaux traités par l'immunsérum laissés au régime normal, consistent en : augmentation de la substance fondamentale, dégénérescence des cellules musculaires et désorganisation des lamelles élastiques.

Chez les animaux hyperlipémiques, à ces lésions s'ajoutent l'œdème des cellules endothéliales avec infiltration de cellules spumeuses, précipitation de cristaux lipidiques dans la région sous intimale et réaction conjonctive. Il semble donc bien que chez le Rat tout au moins, l'intégrité de la paroi aortique soit un facteur de la résistance à l'athérosclérose.

Formation d'auto-anticorps antiaorte

Les lapins donneurs d'immunséra antiaorte de rats ont eux-mêmes une maladie particulière avec atteinte de l'état général et hypertension artérielle (90). Ces animaux, qui sont soumis au régime normal du laboratoire, ont une élévation du taux de cholestérol sérique et des lipoprotéines (50 % des cas) et une hyperglycémie (40 % des expériences). L'urée sanguine est normale. L'aorte et toutes ses branches, y compris les artères coronaires, sont indurées, dilatées, béantes à la coupe et l'examen microscopique montre l'épaississement de l'intima avec augmentation du collagène et des mucopolysaccharides et multiplication des fibroblastes ainsi que l'augmentation de la substance fondamentale dans la média avec dégénérescence des fibres musculaires qui, par endroits, sont nécrosées. Ces foyers de nécrose contiennent une bouillie amorphe avec des fragments de fibres élastiques rompues et précipitation de sels calciques. A une période plus évoluée, ces foyers de nécrose sont envahis par un tissu de cicatrisation riche en fibres collagènes.

De telles lésions ne s'observent avec aucun autre immunsérum anti-foie, antirein, antisérum de rats ni avec le sérum normal de lapin. Leur intensité est parallèle à l'activité anticorps de l'immunsérum. Ces arguments donnent à penser qu'il pourrait s'agir d'une maladie par auto-anticorps de spécificité tissulaire stricte puisque les capillaires et les veines ne sont pas touchés par le processus pathologique et puisque des altérations comparables peuvent s'obtenir avec des aortes de chien et de lapin. Des réactions croisées de précipitations s'obtiennent entre le sérum antiaorte de rat et les extraits d'aorte de diverses espèces (Chien, Lapin, Rat, Homme).



FIGURE 1. Lésions aortiques observées chez un Lapin nourri avec un régime normal 10 mois après deux injections à 8 semaines d'intervalle de 5 mgr de protéines aortiques.

Applications possibles à l'homme

Le sérum de certains malades atteints d'athérosclérose donne un précipité avec un extrait hydrosoluble d'aorte humaine. Ces constatations méritent d'être amplifiées. Elles posent la question de la présence éventuelle d'anticorps antiaorte au cours de l'évolution de l'athérosclérose humaine.

L'EMBOLIE PULMONAIRE

L'embolie pulmonaire observée en clinique est presque toujours due à la migration d'un caillot fibrinocruorique qui, parti d'une veine, vient se loger dans une des branches de l'artère pulmonaire. Longtemps on a pensé que la gravité de l'évolution était en rapport avec le plus ou moins grand volume du caillot, c'est-à-dire de l'obstacle à la circulation pulmonaire. Cependant, des faits discordants ont été observés en clinique. L'expérimentation animale a suggéré l'intervention de facteurs vasoconstricteurs mais les expériences ont été faites à l'aide de corps étranger allant de la poudre de pierre ponce à un tube de caoutchouc lesté. Notre laboratoire a entrepris l'étude expérimentale de ce problème en utilisant un caillot solide formé *in vitro* avec le sang de l'animal auquel il est réinjecté par une veine périphérique (21, 24). Ces conditions ont permis de préciser un certain nombre de points difficilement analysables en clinique.

Dès l'arrivée du caillot dans l'artère pulmonaire, la pression artérielle s'élève tandis que le débit cardiaque diminue.

Parallèlement, l'angiographie révèle une réduction aigüe du calibre des artérioles pulmonaires dans les deux poumons. La vasoconstriction artérielle pulmonaire est donc le principal obstacle à la circulation pulmonaire. Cette vasoconstriction est éphémère : elle a disparu sur les angiographies prises une demi-heure plus tard, de sorte que la pression artérielle pulmonaire et le débit cardiaque tendent à reprendre leur valeur initiale.

Le degré de l'hypertension artérielle pulmonaire n'est pas en rapport direct avec le volume du caillot. Cependant la multiplicité des caillots déclenche les plus fortes hypertensions artérielles pulmonaires et les chutes de débit cardiaque les plus importantes. L'importance de la dyspnée est liée non au degré de l'hypertension artérielle pulmonaire mais à l'intensité de l'œdème pulmonaire quasiment constant dans les embolies pulmonaires fibrinocruoriques du Chien (12).

Cet œdème pulmonaire est prévenu par l'emploi préalable des antihistaminiques. Ces drogues peuvent en réduire l'importance lorsque l'œdème est déjà déclenché. La mort immédiate — ou tout au moins très rapide, en moins d'un quart d'heure — ne s'obtient qu'avec des volumes de caillot considérables qui obstruent de façon insurmontable la voie artérielle pulmonaire. Dans les autres cas de mort après la 12^e heure, il existe toujours un œdème pulmonaire massif alors que le volume des caillots est fortement réduit.

- 37 MAURICE P., ARNOLD E., LENÈGRE J. Les ruptures du cœur par infarctus du myocarde. *Arch. Mal. Cœur (Rev. Athérose.)*, 53, 1960, 193.
- 38 MAURICE P., BARRILLON A., LENÈGRE J. Evolution des signes électriques du cœur pulmonaire chronique. *Arch. Mal. Cœur*, 53, 1960, 522.
- 39 RENAI J., SCEBAT L. Action de l'hypoxie cérébrale sur la pression artérielle pulmonaire du chien. *Path. Biol.*, 8, 1960, 267.
- 40 RENAI J., SCEBAT L. Etude du taux des transaminases sériques dans les maladies cardio-vasculaires. *Annls Biol. Clin.*, 1, 1960, 23.
- 41 SCEBAT L. Pathogénie de l'hypertension artérielle pulmonaire. *Actual. Cardiol. Angéiol. int.*, 10, 1961, 47.
- 42 SCEBAT L., RENAI J., LENÈGRE J. Les enzymes sériques dans le diagnostic des lésions myocardiques d'origine coronarienne. I. La transaminase glutamino-oxalacétique. *Arch. Mal. Cœur (Rev. Athérose.)*, 53, 1960, 179.

1961

- 43 BLONDEAU M., RIZZON P. et LENÈGRE J. Les troubles de la conduction auriculo-ventriculaire dans l'infarctus myocardique récent. I. Etude clinique. *Arch. Mal. Cœur*, 54, 1961, 1092.
- 44 BLONDEAU M., RIZZON P. et LENÈGRE J. Les troubles de la conduction auriculo-ventriculaire dans l'infarctus myocardique récent. II. Etude anatomique. *Arch. Mal. Cœur*, 54, 1961, 1004.
- 45 GROSGOGEAT Y. et LENÈGRE J. Anomalies de l'onde lente T de nature indéterminée. I. A propos de 60 observations. *Arch. Mal. Cœur*, 54, 1961, 666.
- 46 HIMBERT J., BLONDEAU M., PHAN TAN THIET et LENÈGRE J. Les signes électriques précoces de l'infarctus du myocarde. *Arch. Mal. Cœur*, 54, 1961, 20.
- 47 HIMBERT J. et LENÈGRE J. Le collapsus des cardiaques. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 77, 1961, 693.
- 48 LENÈGRE J. Thromboses artérielles pulmonaires et insuffisance cardiaque. *Arch. Mal. Cœur*, 54, 1961, suppl., 2, 142.
- 49 LENÈGRE J., HIMBERT J., FROMENT R., NORMAND J. et PERRIN A. L'infarctus myocardique sans occlusion des artères coronaires. *Actual. Cardiol. Angéiol. int.*, 10, 1961, 357.
- 50 MAURICE P. L'iode radio-actif en thérapeutique cardiologique. Journées Médicales Annuelles Beaujon-Clichy, 1961, p. 117, 126.
- 51 MAURICE P., SCEBAT L., RENAI J. et LENÈGRE J. Le traitement digitalique d'entretien d'entretien de l'insuffisance cardiaque. *Presse Méd.*, 69, 1961, 284.
- 52 SCEBAT L. Pathogénie de l'hypertension artérielle pulmonaire. *Actual. Cardiol. Angéiol. int.*, 10, 1961, 47.
- 53 SCEBAT L. Les canaux artériels avec hypertension pulmonaire majeure. I. Problèmes hémodynamiques et pathogéniques. *Actual. Cardiol. Angéiol. int.*, 10, 1961, 222.
- 54 SCEBAT L. Vasomotricité pulmonaire. *Arch. Mal. Cœur*, 54, 1961, suppl., 2, 15.
- 55 SCEBAT L., RENAI J. et LENÈGRE J. La créatine-kinase sérique dans le diagnostic des lésions myocardiques. *Arch. Mal. Cœur*, 54, 1961, 721.
- 56 SCEBAT L., RENAI J. et LENÈGRE J. Athérosclérose expérimentale du lapin. Etude préliminaire. *Arch. Mal. Cœur (Rev. Athéroscl.)*, 54, 1961, 14.

1962

- 57 AUZELY PH., LOCKHART A., HIMBERT J., GERBAUX A. et LENÈGRE J. L'angine de poitrine spontanée. Etude clinique et électrique de 195 observations de crises brèves. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 113, 1962, 209.

- 58 GERBAUX A., LAMBERT DE ROUVROIT L.-T. et LENÈGRE J. L'état de mal angineux chronique. *Arch. Mal. Cœur*, 55, 1962, 984.
- 59 GROSOGÉAT Y., DE BRUX J. et LENÈGRE J. Les lésions initiales de l'athérome expérimental : données de microscopie optique et électronique. *Arch. Mal. Cœur (Rev. Athéroscl.)*, 55, 1, 1962, suppl. 2.
- 60 LENÈGRE J. Les blocs auriculo-ventriculaires complets chroniques. Etude des causes et des lésions à propos de 37 cas. *Malattie cardiovascolari*, 3, 1962, 311.
- 61 LENÈGRE J., BLONDEAU M. et RIZZON P. Bloc auriculo-ventriculaire et infarctus myocardique récent. *Actual. Cardiol. Angéiol. int.*, 11, 1962, 169.
- 62 LENÈGRE J. et HIMBERT J. Les troubles de la conduction intracardiaque dans les endocardites à hémocultures négatives. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 113, 1962, 279.
- 63 LENÈGRE J. et MOREAU PH. Le bloc auriculo-ventriculaire complet. Ses causes et ses lésions. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 113, 1962, 767, 786.
- 64 LORAUX R., TURNER J., HIMBERT J. et LENÈGRE J. Evolution électrique à long terme des infarctus myocardiques antérieurs. *Arch. Mal. Cœur*, 55, 1962, 736.
- 65 MAURICE P. et SCEBAT L. Bases physiopathologiques du traitement de l'insuffisance cardiaque. *Path. Biol.*, 10, 1962, 1349.
- 66 OURBAK P., ACAR J., SCEBAT L., MAURICE P., SOULIÉ P. et LENÈGRE J. L'insuffisance cardiaque de la communication interauriculaire. *Arch. Mal. Cœur Vaiss.*, 55, 1962, 1366.
- 67 RENAISS J., IRIS L., SCEBAT L. et LENÈGRE J. Athérosclérose expérimentale du rat : I. Hyperlipidémie expérimentale du rat. *Arch. Mal. Cœur (Rev. Athérose.)*, 1962, suppl. 2, 91.
- 68 RENAISS J., SCEBAT L., IRIS L. et LENÈGRE J. Action du Mer-29 (Triparanol) sur les lipides sanguins et sur l'athérome expérimental du lapin. *Arch. Mal. Cœur (Rev. Athérose.)*, 1962, suppl. 1, 49.
- 69 VISIOLI O., BARAGAN J. et LENÈGRE J. Les voies de la conduction intracardiaque dans les cardiopathies par anomalie congénitale du septum. Etude anatomique. *Arch. Mal. Cœur*, 55, 1962, 1024, 1041.

1963

- 70 BARAGAN J., MAURICE P. et LENÈGRE J. Bloc complet de la branche gauche et infarctus du myocarde. (Etude anatomo-électrique de 48 observations). *Arch. Mal. Cœur*, 56, 1963, 445.
- 71 HIMBERT J. Les signes initiaux de l'infarctus du myocarde. *Presse méd.*, 71^e année, 1963, 23, 1177.
- 72 HIMBERT J., BOURDARIAS J.-P., IRIS L. et LENÈGRE J. Thromboses artérielles coronaires apparemment primitives. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 114, 1963, (5), 367.
- 73 HIMBERT J. et LENÈGRE J. Les troubles de la conduction intracardiaque dans les endocardites bactériennes. *Arch. Mal. Cœur*, 56, 1963, 247.
- 74 LENÈGRE J., BEAUMONT J.-L. et GROSOGÉAT Y. La paroi artérielle dans l'athérosclérose. *Malattie cardiovascolari*, 4, 1963, 105.
- 75 LENÈGRE J. et MOREAU PH. Le bloc auriculo-ventriculaire chronique. Etude anatomique, clinique et histologique. *Arch. Mal. Cœur*, 56, 1963, 867.
- 76 LENÈGRE J., MOREAU PH. et IRIS L. Deux cas de bloc auriculo-ventriculaire complet par sarcome primitif du cœur. *Arch. Mal. Cœur*, 56, 1963, 361.
- 77 MAURICE P. et SEROUSSI S. Les ruptures spontanées des piliers du cœur. *Malattie cardiovascolari*, 4, 1963, 591.
- 78 MAURICE P. et SCEBAT L. Le traitement digitalique d'entretien de l'insuffisance cardiaque chronique. *Acta Clin. Belg.* 18, 1963, 315.

- 79 MOREAU PII., GERBAUX A. et LENÈGRE J. L'étiologie des blocs auriculo-ventriculaires (d'après l'étude clinique de 552 cas). *Arch. Mal. Cœur*, 56, 1963, 609.
- 80 SCEBAT L., RENAIS J., IRIS L. et LENÈGRE J. Athérosclérose expérimentale du rat. II. Etude anatomique des parois artérielles chez le rat hyperlipémique. *Arch. Mal. Cœur (Rev. Athérose.)*, suppl. 1, 1963, 49.
- 81 SCEBAT L., RENAIS J. et LENÈGRE J. Ischémie myocardique expérimentale du chien. I. Altérations précoces de l'électrocardiogramme. *Arch. Mal. Cœur*, 56, 1963, 388.
- 82 SCEBAT L., RENAIS J. et LENÈGRE J. Ischémie myocardique expérimentale du chien. II. Evolution éloignée des altérations électriques. *Arch. Mal. Cœur*, 56, 1963, 756.

1964

- 83 BLONDEAU M. et LENÈGRE J. Bloc de branche et bloc auriculo-ventriculaire complet. *Arch. des Mal. du Cœur*, 57^e année, n° 1, 1964, pages 1 à 19.
- 84 LENÈGRE J. Etiology and pathology of bilateral bundle branch block in relation to complete heart block. *Progress in Cardiovascular Diseases*, vol. 6, n° 5, 1964, p. 409 à 444.
- 85 LENÈGRE J. Traitements actuels du bloc auriculo-ventriculaire complet. *Revue du Praticien*, XIV, n° 16, 1964, p. 2037 à 2051.
- 86 OURBAK P., LOCKHART A., PENTHER P., CHARPENTIER A., SCEBAT L. et LENÈGRE J. Les courbes de dilution artérielle de colorant dans la communication interauriculaire. *Arch. Mal. du Cœur*, 57^e année, n° 8, 1964, pages 882 à 896.
- 87 RENAIS J., SCEBAT L. et LENÈGRE J. Ischémie myocardique expérimentale du chien. IV. Conséquences hémodynamiques. *Arch. Mal. du Cœur*, 57^e année, n° 5, 1964, pages 602 à 617.
- 88 SCEBAT L., RENAIS J. et LENÈGRE J. Ischémie myocardique expérimentale du chien. III. Lésions myocardiques : confrontation avec l'électrocardiogramme. *Arch. Mal. du Cœur*, 57^e année, n° 2, 1964, pages 199 à 211.

1965

- 89 SCEBAT L., RENAIS J. et LENÈGRE J. Lésions artérielles produites chez le rat par des injections d'immunsérum de lapin antiaorte de rat. *Revue de l'Athérosclérose*, 1965 (sous presse).
- 90 SCEBAT L., RENAIS J. et LENÈGRE J. Lésions artérielles produites chez le lapin par des injections de broyat d'aorte hétérologue. *Revue de l'athérosclérose*, 1965 (sous presse).

Numéros des publications non cités dans le texte :

- PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE : 1, 2, 3, 4, 5, 9, 10, 33, 47, 48, 50, 51, 65, 78.
- PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ŒDÈME PULMONAIRE : 6, 8, 13, 36.
- RÉGULATION DE LA CIRCULATION PULMONAIRE : 20, 27, 35, 38, 39, 41, 52, 54.
- PHYSIOPATHOLOGIE DES CARDIOPATHIES CONGÉNITALES : 7, 14, 15, 16, 26, 28, 53, 66, 86.
- CARDIOPATHIES ISCHÉMIQUES : 17, 18, 19, 22, 23, 25, 29, 30, 31, 32, 34, 37, 40, 42, 45, 49, 55, 57, 58, 72, 74, 77.