Laval médical
journal de clinique et de biologie médicale
Volume 37 - numéro 5 - FACULTÉ DE MÉDECINE, QUÉBEC - mai 1966

JUN 13 1966

sommaire

HUITIÈME RÉUNION PLÉNIÈRE DE LA SOCIÉTÉ ANATOMIQUE DE PARIS

(Congrès des Anatomo-pathologistes de langue française) *

TABLE DES MATIÈRES I
RAPPORTS ET COMMUNICATIONS (seconde partie) 483

COLLABORATEURS :

M. AURIOL
J. BAUDOUIN
L.-F. BÉLANGER
S. BENCOSME
J.-L. BONENFANT
H. BOUISSOU
M. BOULET
M. BOUTEILLE
C. BROCHERIOU
F. CABANNE
G. CHOMETTE
R. CLUZAN
C. CRĂCIUN
G. DADDI
J. DELARUE
M. A. de MAUBLANC
G. DEZILE
A. DUMONT
P. DUSSERRE
Mme T. FABRE
J. FLOQUET
Mme A. GALIAN
Ph. GALIAN
P. GANTER
R. GAREAU
G. GIRARD
Mme J. GIRARDIE
Ch.-M. GROS
M. D. HAUST
G. JASMIN
P. JOBARD
R. KALIFAT
Y. LE GAL
H. LAPIERRE
R. LEVILLAIN
C. MARCHAL
A. MARTÍNEZ-PALOMO
R. MICHIELS
H. MORE
J. NAFFAH
P. NICLESCO
L. ORCEL
J. PAILLAS
Mme J. PELLETIER
C. PERNOT
Y. PINAUDEAU
A. PORTE
G. RAUBER
J. ROLAND
J. ROUJEAU
G. RUCART
W. TABBARA
P. TUAILLON
M. VANDOOREN
M. S. YOUNES

ANALYSES 626
LIVRES REÇUS 629
REVUE DES LIVRES 630
NOUVELLES 636
CONGRÈS 644

BIBLIOTHEQUE MEDICALE
HOPITAL GENERAL HOSPITAL
OTTAWA
MEDICAL LIBRARY

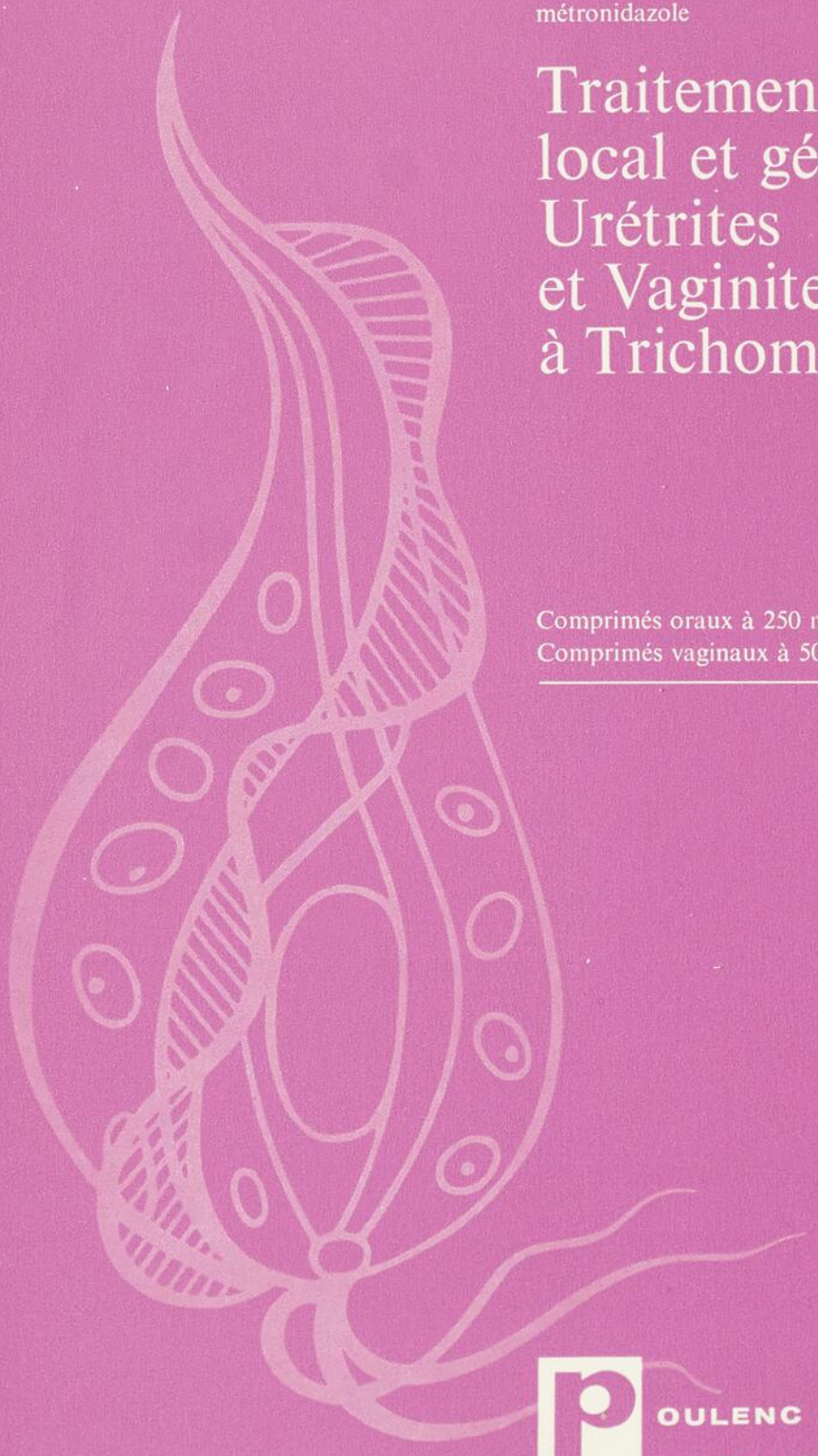
* *Tenu à Québec, les 9 et 10 septembre 1965 et à Montréal, le 13 septembre 1965.*



FLAGYL

métronidazole

Traitement local et général des Urétrites et Vaginites à Trichomonas



Comprimés oraux à 250 mg.
Comprimés vaginaux à 500 mg.

POULENC LIMITÉE
8580 Esplanade, Montréal

Laval médical

Directeur — M. le professeur R. GINGRAS, *Doyen de la Faculté de médecine.*

Rédacteur en chef — M. le professeur Georges-A. BERGERON, *Professeur de Physiologie pratique.*

Assistant-rédacteur — M. le docteur Robert CARRIER, *Département de Biochimie.*

Secrétaires à la rédaction — MM. les docteurs Guy LAMARCHE et Jean BEAUDOIN.

Secrétaire-administrative — Mlle J. BERGERON.

CONDITIONS DE PUBLICATION

Laval médical paraît tous les mois, sauf en juillet et août. Il est l'organe officiel de la *Société médicale des Hôpitaux universitaires de Laval* et ne publie, dans la section *Bulletin*, que les travaux originaux des membres de cette Société ou les communications faites devant d'autres sociétés à la condition que ces études soient inédites et qu'elles aient été résumées devant la Société médicale des Hôpitaux.

MANUSCRITS

Il est essentiel que, dans les manuscrits, le nom des auteurs cités, dans le texte comme dans la bibliographie, vienne en écriture moulée.

COPIES

Les copies doivent être dactylographiées avec double espace.

CLICHÉS

Pour fins de clichage, nos collaborateurs devront nous fournir des photographies noires sur papier glacé. Les dessins seront faits à l'encre de Chine sur papier blanc.

ABONNEMENT

Le prix de l'abonnement est de dix dollars par année au Canada et de quinze dollars à l'étranger. Les membres de la Société médicale des Hôpitaux universitaires jouissent du privilège d'un abonnement de groupe dont les frais sont soldés par la Société.

Direction:
UNIVERSITÉ LAVAL, QUÉBEC.

FACULTÉ DE MÉDECINE
(Tél.: 681-9611 - local 244)

bulletin de la société médicale des hôpitaux universitaires de laval

(A)

BIBLIOTHÈQUE MÉDICALE
HOPITAL GENERAL HOSPITAL
OTTAWA

Laval médical
JOURNAL DE CLINIQUE ET DE BIOLOGIE MÉDICALE

BUREAU DE DIRECTION

M. le docteur Renaud LEMIEUX, *président* ;
MM. les docteurs Rosaire GINGRAS, *vice-président* ;
Georges-A. BERGERON, *secrétaire* ;
Robert CARRIER.

COMITÉ SCIENTIFIQUE

M. le docteur Rosaire GINGRAS,
doyen de la Faculté de médecine ;

M. le docteur J.-B. JOBIN,
président du Collège des médecins de la province de Québec ;

M. le docteur Jean-Marc LESSARD,
président de la Société médicale des Hôpitaux universitaires de Laval ;

M. le docteur Pierre JOBIN,
directeur du Département d'anatomie ;

M. le docteur Fernando HUDON,
directeur du Département d'anesthésiologie ;

M. le docteur Louis BERLINGUET,
directeur du Département de biochimie ;

M. le docteur Wilfrid CARON,
directeur du Département de chirurgie ;

M. le docteur Renaud LEMIEUX,
directeur du Département de médecine;

M. le docteur Léo GAUVREAU,
directeur du Département de microbiologie ;

M. le docteur Lucien LARUE,
directeur du Département de psychiatrie ;

M. le docteur René SIMARD,
directeur du Département d'obstétrique et gynécologie ;

M. le docteur Paul PAINCHAUD,
directeur du Département d'oto-rhino-laryngologie et ophtalmologie ;

M. le docteur Carlton AUGER,
directeur du Département de pathologie ;

M. le docteur Donat LAPOINTE,
directeur du Département de pédiatrie ;

M. le docteur Corneille RADOUCO-THOMAS,
directeur du Département de pharmacologie ;

M. le docteur Claude FORTIER,
directeur du Département de physiologie ;

M. le docteur Henri LAPOINTE,
directeur du Département de radiologie ;

M. le docteur Jean-Marie DELÂGE,
vice-président de la Société médicale des Hôpitaux universitaires de Laval;

M. le docteur Louis DIONNE,
secrétaire général de la Société médicale des Hôpitaux universitaires de Laval ;

M. le docteur Georges-A. BERGERON,
secrétaire correspondant de la Société médicale des Hôpitaux universitaires de Laval ;

M. le docteur Clément JEAN,
trésorier de la Société médicale des Hôpitaux universitaires de Laval.

Faculté de médecine
UNIVERSITÉ LAVAL
QUÉBEC



comprimés
dragées
sirop
suppositoires
ampoules
multidoses
crème

Phénergan

après plusieurs années d'emploi dans le monde entier
RESTE INSURPASSABLE
par son efficacité et sa tolérance, comme

1. Antihistaminique 2. Anti-émétique
3. Hypnotique 4. Potentialisateur

Renseignements complets sur demande
PHÉNERGAN, nom déposé de la prométhazine

(B)

Poulenc LIMITÉE

A l'intention de vos **petits** malades...

Chut! Un peu de silence. Ce "petit malade" est tout un monde. C'est un homme-orchestre, la terreur du quartier, un ouragan et un mouvement perpétuel. Ce petit malade a besoin de MELLARIL EN SUSPENSION. Pourquoi ? Parce que ce produit le calmera sans entraver sa vivacité normale ni son dynamisme naturel. Le Mellaril est sans danger chez les enfants : ce fait est confirmé par une bibliographie toujours croissante. Il possède, en outre, une saveur agréable, ce qui évitera que notre diablotin ne fasse de difficultés pour prendre son médicament.



MELLARIL
thioridazine

EN SUSPENSION

pour l'enfant hyperactif

Dose d'attaque habituelle : 5-10 mg trois fois par jour. Enfants au-dessous de 5 ans, 0.5 mg à 1 mg/livre/jour.
Présentation : flacons de 8 onces — une cuillerée à thé contient 10 mg de Mellaril (thioridazine).



le bâtisseur de charpentes

Tous vos "petits malades" ont besoin de calcium. Le sirop de CALCIUM-SANDOZ favorisera chez eux une forte constitution physique et une bonne dentition. Un autre avantage : sa saveur agréable.

Le sirop de **CALCIUM -SANDOZ**

pour l'enfant en période de croissance

Dose moyenne : 1 cuillerée à thé, trois fois par jour.
Présentation : flacons de 8 onces.



coliques atroces en carrosse

L'élixir de BELLADÉNAL soulagera les plus petits de vos malades qui souffrent de coliques et crient de douleur. Du premier âge à l'adolescence, l'élixir de Belladénal est l'antispasmodique idéal dans le soulagement des coliques, des vomissements, de l'hypersécrétion, de l'énurésie et des douleurs gastro-intestinales.

© L'élixir de **BELLADÉNAL**

l'antispasmodique sédatif pour les nourrissons et les enfants

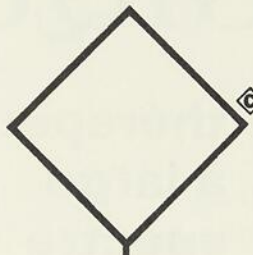
Dose totale quotidienne : ½ à 4 cuillerées à thé trois ou quatre fois par jour, en doses fractionnées.
Composition : chaque cuillerée à thé (4 ml) contient 0,25 mg d'alcaloïdes lévogyres de la Belladone et 50 mg de phénobarbital.
Présentation : flacons de 4 et de 16 onces.

TOUS RENSEIGNEMENTS CONCERNANT CES PRODUITS SUR DEMANDE, OU DANS LE VADEMECUM INTERNATIONAL.

SANDOZ PHARMACEUTICALS DORVAL, P.Q.

SANDOZ

A EST-IL PLUS GRAND QUE B



NATISEDINE

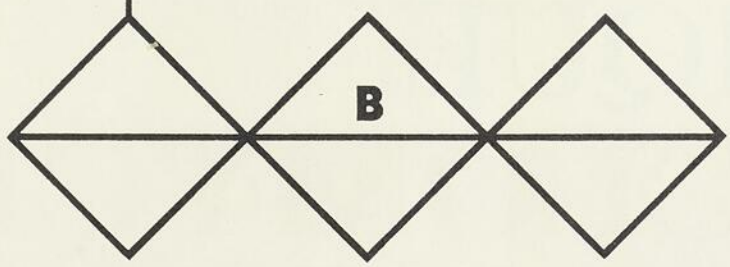
PHÉNYLÉTHYLBARBITURATE DE QUINIDINE
100 mg

- PLUS ACTIF
- SEL ORIGINAL
- MIEUX TOLÉRÉ
- PAS UN MÉLANGE

A

INDICATIONS

ERETHISME CARDIAQUE
PALPITATIONS
EXTRASYSTOLES
INSOMNIE
EFFET THERAPEUTIQUE
STABLE



RÉPONSE: En alignant les lettres marquées de couleur différente, vous découvrirez que vos yeux vous ont trompés !

Welcker et Cie
LIMITÉE

1775, BOUL. EDOUARD LAURIN, MONTRÉAL 9, QUÉ.

(C)

LOGIQUE:



thérapeutique à large spectre

LOGIQUE:

DECLOMYCIN®

Déclomycine, Déméthylchlortétracycline Lederle

S'il est probable que le germe en cause est sensible à la tétracycline, quel choix plus logique que la Déclomycine en Gouttes Pédiatriques ou en Sirop agréablement aromatisé . . . efficacité antibiotique et posologie b.i.d. commode . . . une dose dans la matinée, une dose dans la soirée.

UNE DOSE DANS LA MATINÉE
b.i.d.
UNE DOSE DANS LA SOIRÉE

SIROP OU GOUTTES PÉDIATRIQUES

Posologie: La dose quotidienne moyenne pour un adulte est une capsule (150 mg) q.i.d. ou un comprimé (300 mg) b.i.d. La dose pédiatrique quotidienne est de 3 à 6 mg par livre divisée en 2 ou 4 prises selon la sévérité de la maladie.

Avertissement: S'il y a atteinte rénale, même les doses usuelles peuvent entraîner une accumulation excessive dans l'organisme, avec risques d'hépatotoxicité. Dans ces conditions, des doses plus faibles que les doses usuelles sont indiquées, et si le traitement doit être prolongé, il peut être désirable de faire des déterminations de taux sanguin de déméthylchlortétracycline.

Présentation: Capsules à 150 mg (corail); Comprimés filmo-enrobés de 300 mg (rouges); Sirop à 75 mg/5 cc (saveur de cerise); Gouttes Pédiatriques à 60 mg/cc (saveur de cerise). Des renseignements thérapeutiques détaillés seront fournis sur demande ou peuvent être trouvés dans votre Vademecum International.

Lederle CYANAMID OF CANADA LIMITED, *Montréal*

®Marque deposée

Lorsque les dérivés salicylés, aux doses supportées par le malade, ne soulagent pas suffisamment les symptômes de l'arthrite . . .

Butazolidine ou Corticostéroïdes ?

La Butazolidine diffère nettement des corticostéroïdes pour bien des raisons :

- Presque invariablement, l'amélioration obtenue au début par la Butazolidine se maintient avec la continuation du traitement. Contrairement aux hormones (qui exigent souvent une augmentation progressive de la posologie), le traitement d'entretien à la Butazolidine peut souvent se faire avec des doses inférieures à celles du début.

- L'administration de Butazolidine n'entraîne pas de faciès lunaire, d'hirsutisme, de modifications du métabolisme ou du cycle menstruel, symptômes habituellement associés à la stéroïdothérapie.

- Un brusque arrêt du traitement à la Butazolidine ne provoque pas d'effets de sevrage.

- La Butazolidine n'atténue pas la résistance à l'infection.

- La Butazolidine n'a aucun effet sur le métabolisme des glucides, et par conséquent, n'entraîne pas de modifications des besoins d'insuline chez les diabétiques.

Butazolidine® Geigy

Posologie
Dose d'attaque : 300-600 mg (3-6 dragées) par jour, en doses fractionnées.
Dose d'entretien : le minimum requis pour maintenir l'amélioration ; ce minimum ne doit pas excéder 400 mg (4 dragées) par jour, en doses fractionnées.
Phase d'essai : une semaine.

Effets secondaires
Les réactions graves sont rares. Il peut parfois se produire des troubles gastriques (réduits au minimum par la prise de Butazolidine avec du lait ou aux repas, ou de Butazolidine alka), ou une légère rétention de sodium et d'eau.

Précautions
Il faut surveiller de très près tous les malades sous traitement, mais plus particulièrement les sujets âgés. Faire les numérations globulaires classiques avant, et régulièrement durant le traitement. Avertir le malade de consulter immédiatement son médecin dès l'apparition de fièvre, mal de gorge, lésions buccales, méléna ou adénopathie. La plus grande prudence s'impose dans les cas d'atteinte cardiaque, hépatique ou rénale, chez les hypertendus et chez ceux qui prennent des anticoagulants.

Contre-indications
Antécédents d'allergie médicamenteuse, d'ulcère peptique, de diverticulite ou de dyscrasie sanguine. Oedème clinique, insuffisance cardiaque.

Présentation
Butazolidine, marque de phénylbutazone : dragées rouges à 100 mg. Butazolidine alka, pour les malades sujets à l'hypersensibilité gastrique : capsules de couleurs orange et blanche, renfermant 100 mg de Butazolidine, 100 mg d'hydroxyde d'aluminium, 150 mg de trisilicate de magnésium et 1.25 mg de méthylbromure d'homatropine.

Bibliographie complète sur la Butazolidine : 3,244 travaux jusqu'à ce jour.

Renseignements complets procurables sur demande, ou par l'entremise de votre visiteur médical Geigy ; également publiés dans le Vademecum International.

Geigy
Produits Pharmaceutiques Geigy
Division de Geigy (Canada) Limited, Montréal 9, Qué.

G-1927F


Une vie désormais
plus normale
pour
l'hypertendu



Un progrès notable dans l'hypertension

ALDOMET*
Méthyldopa

l'antihypertenseur qui stabilise la tension au cours des 24 heures d'une journée—au travail, au repos ou durant le sommeil.

Les avantages de l'ALDOMET procurent au patient plusieurs bienfaits:

- Maîtrise de l'hypertension durant le jour et la nuit que le patient soit à l'état de veille ou de sommeil.
- Emploi possible même chez les patients dont la fonction rénale est atteinte puisque, administré à des doses thérapeutiques, il permet de maintenir le débit de filtration glomérulaire et le flux sanguin rénal.
- Possibilité pour le patient de poursuivre une activité normale car des effets secondaires indésirables telle l'hypotension de posture le gênent rarement.
- Stabilisation de la tension artérielle sans entraîner d'écarts trop prononcés.
- Collaboration du patient assurée en raison de la sensation de bien aise qu'il ressent dès le début et tout au cours du traitement.

L'ALDOMET réduit la tension par une diminution de la résistance périphérique.

POSOLOGIE: La posologie quotidienne per os varie habituellement de 500 mg à 2.0 gm, suivant les besoins et la réponse du patient. On recommande de ne pas excéder une dose quotidienne de 3.0 gm.

CONTRE-INDICATIONS: Phéochromocytome et affection hépatique active; emploi non recommandé chez les femmes enceintes. User de précautions si l'anamnèse révèle une affection hépatique. Emploi non recommandé en cas d'hypertension bénigne ou labile répondant à un traitement au moyen de sédatifs ou de thiazides employés seuls.

Renseignements détaillés concernant les indications, la posologie, les effets secondaires et bibliographie sur demande.

Présentation: *L'ALDOMET est présenté sous forme de comprimés laqués, jaunes, dosés à 250 mg de méthyldopa, en flacons de 50 et de 500.*

MSD

MERCK SHARP & DOHME
OF CANADA LIMITED MONTRÉAL

La recherche d'aujourd'hui au service de la thérapeutique de demain

*Marque déposée



'NEOSPORIN'

marque déposée

Toute une famille d'antibiotiques topiques

Trois antibiotiques

LA POLYMYXINE B

LA NÉOMYCINE

LA BACITRACINE OU
LA GRAMICIDINE

Présenté sous les formes suivantes: CRÈME* dans un excipient du type évanescent hydrosoluble. ONGUENT** • LOTION, dans un véhicule hydrosoluble, incolor non parfumé. • SOLUTION OPHTALMO-AURICULAIRE* • VAPORISATION AÉROSOL**.

Documentation détaillée sur demande

BURROUGHS WELLCOME & CO. (CANADA) LTD., Montrea

*avec gramicidine
**avec bacitracine

Votre plaisir c'est de voyager,
le nôtre de vous faire bien voyager,
individuellement ou en groupe

- préparation de l'itinéraire,
- obtention du passeport et des visas,
- réservations et billets d'autocars, avions, bateaux, chemins de fer,
- location d'automobile,
- service de guides,
- réservations d'hôtels,
- assurance pour vous et vos bagages.

NOUS NOUS OCCUPONS DE TOUT!

québec-monde
agence voyage 18 STE-ANNE, QUÉBEC 4, CANADA / 529-2547
MEMBRE DU GROUPE DE AMERICAN EXPRESS REPRESENTATIVE

quebec travel bureau
ASTA

(E)

sommaire
suite

ANALYSES

STÉROÏDES ANTICONCEPTIONNELS ORAUX 626

ŒDÈME DU BRAS À LA SUITE D'UNE MASTECTOMIE RADICALE 626

LES SCIENCES DE BASE DANS UN MILIEU ACADÉMIQUE EN ÉVOLUTION 627

STÉROL OSTÉOLYTIQUE DANS LE CANCER DU SEIN DANS L'ESPÈCE HUMAINE 627

HORMONE À ACTIVITÉ CRF DANS LE SANG PÉRIPHÉRIQUE: AUGMENTATION DURANT LE *STRESS* 628

le produit
dont personne n'a besoin...sauf
les malades à la diète□les convalescents□ les malades chroniques □ ceux qui souffrent de malabsorption □ ceux dont l'état amène une absorption vitaminée insuffisante ou des besoins vitaminés accrus

Chaque dragée contient:

levure de bière concentrée	75 mg
mononitrate de thiamine	5 mg
riboflavine	3 mg
niacinamide	12.5 mg
chlorhydrate de pyridoxine	1 mg
vitamine B_{12}	1.5 mcg
acide ascorbique	100 mg
vitamine D	500 U.I.

POSOLOGIE — A titre prophylactique: une ou deux dragées par jour. A titre thérapeutique: une ou deux dragées trois fois par jour.

Flacons de 30 et de 100 dragées.

DRAGÉE
BEFORTE®
VITAMINES B PLUS C ET D
pour prévenir ou corriger les carences nutritives

PRODUITS PHARMACEUTIQUES DE QUALITÉ
Charles E. Frosst et Cie
MONTRÉAL CANADA
MAISON FONDÉE AU CANADA EN 1899

® Marque déposée

QUALITÉ VÉRIFIÉE

LA QUALITÉ DOUBLEMENT VÉRIFIÉE POUR *la pureté*
la fraîcheur
la richesse

LAIT
CRÈME
YOGHOURT
CRÈME GLACÉE

Laval

875, 4e AVENUE, QUÉBEC 3. TÉLÉPHONE : 529-9021

© NOBÉSINE

MÉDICATION ANTIOBÈSE

Les capsules de Nobésine contiennent des petits granules à désintégration échelonnée.

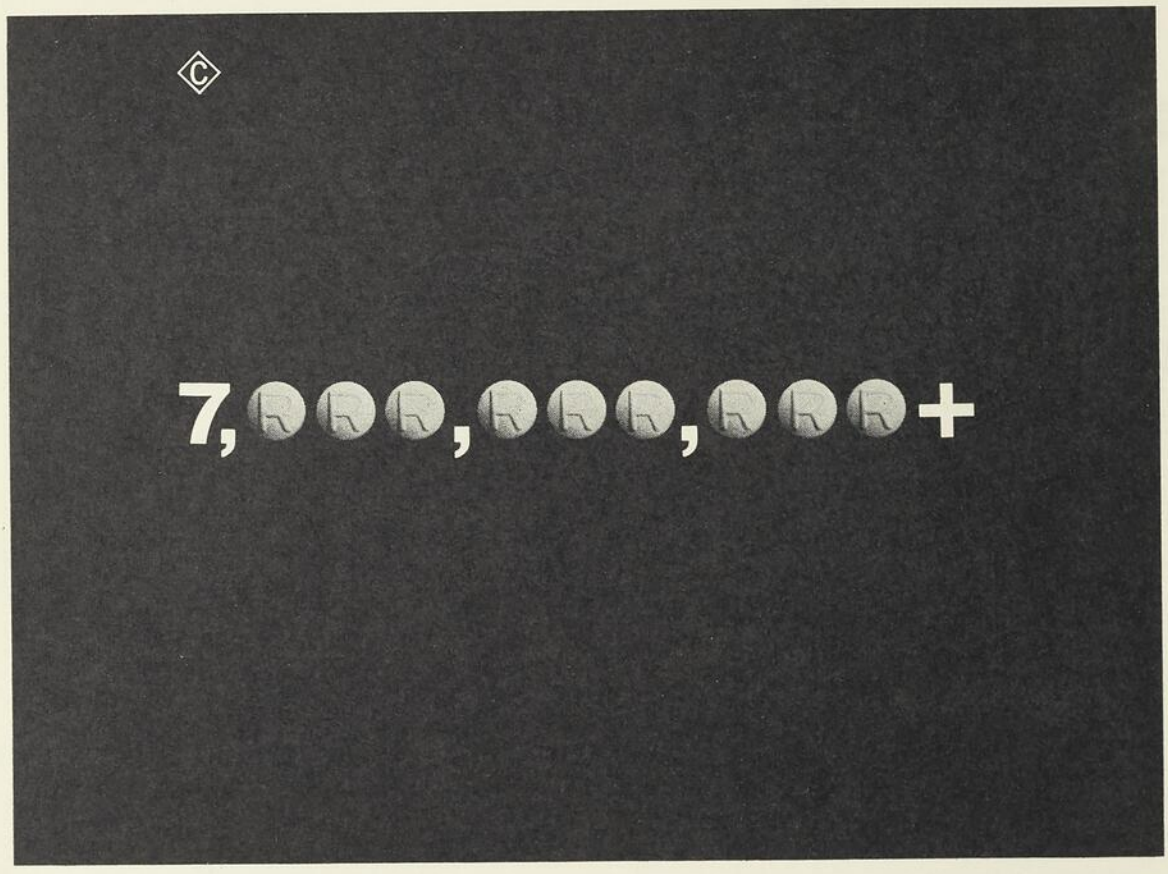
DOSAGE DES INGRÉDIENTS PAR GÉLULE: (CAPSULE)

Sulfate de dextro-amphétamine 15 mg. Sulfate d'atropine . . . 0.3 mg.
Thyroïde . . . . . 60 mg. Phénobarbital . . . . 20 mg.

POSOLOGIE : Une gélule par jour. Prendre de bonne heure le matin de façon que la dernière désagrégation se fasse vers quatre heures de l'après-midi, évitant ainsi la possibilité d'insomnie. Pour adulte seulement.

PRÉSENTATION : Flacons de 30 et 250 gélules.

Une autre spécialité des LABORATOIRES NADEAU LIMITÉE



Plus de Donnatal® est prescrit par les médecins que tout autre antispasmodique.

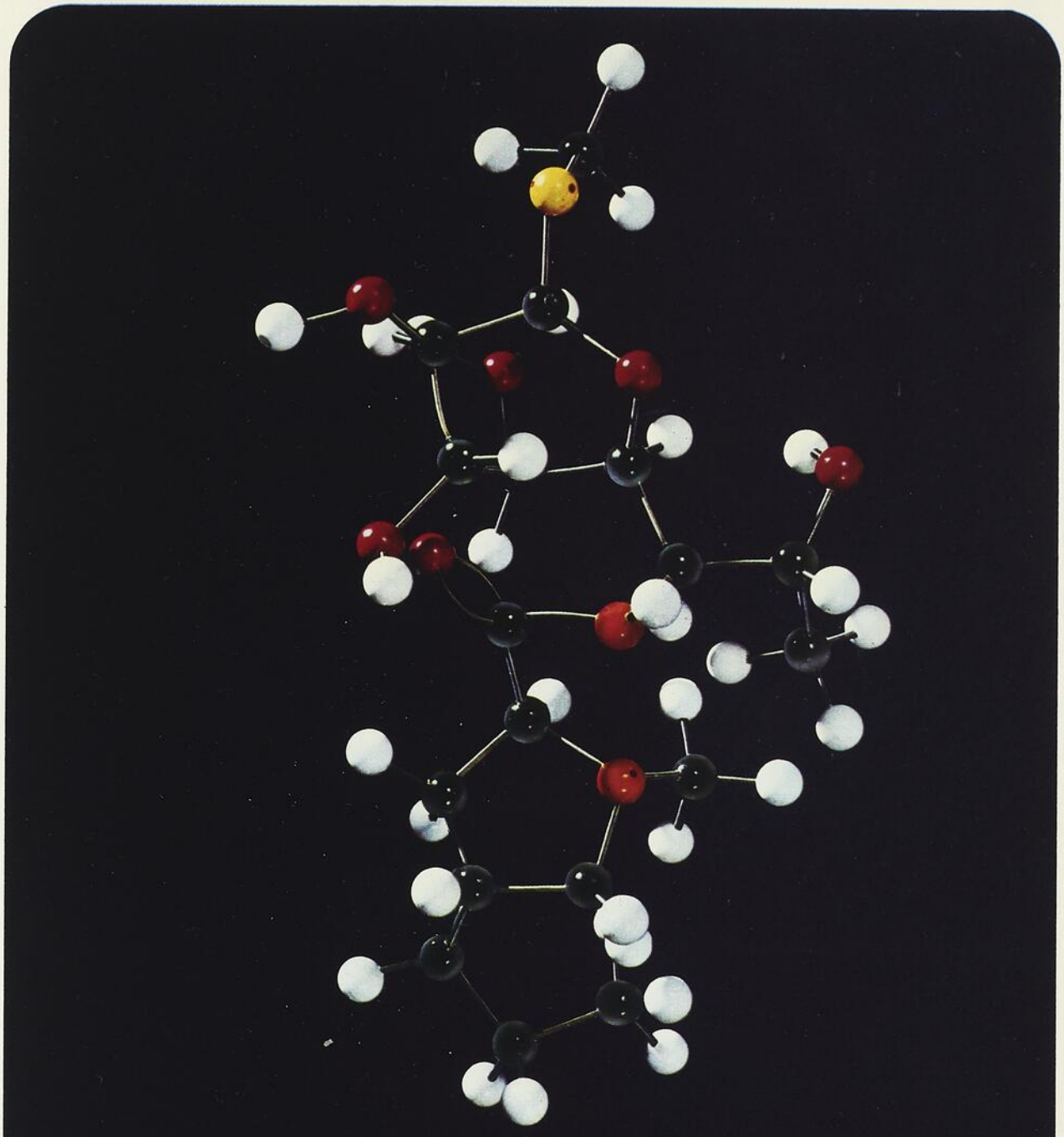
Après plus d'un quart de siècle et au-delà de sept milliards de doses, Donnatal est encore prescrit par plus de médecins que tout autre antispasmodique. Un assentiment aussi général et soutenu doit s'expliquer par le fait que Donnatal est un médicament sur lequel l'on peut compter, aussi bien pour son efficacité que pour l'absence d'effets secondaires sérieux. Sept milliards de doses! Si Hippocrate avait pu commencer à prescrire Donnatal en 430 av. J.-C., il lui eût fallu le donner à 2,670 patients t.i.d. pour atteindre au-delà de sept milliards de doses en l'an 1966!

Pour de plus amples renseignements, consulter la documentation ou le Vademecum International.



Chaque Comprimé, Capsule ou 5 c.c. d'Elixir contient:		Chaque Extentab® contient:
0.1037 mg	sulfate d'hyoscyamine	0.3111 mg
0.0194 mg	sulfate d'atropine	0.0582 mg
0.0065 mg	bromhydrate d'hyoscine	0.0195 mg
16.2 mg (¼ gr)	phénobarbital	(¾ gr) 48.6 mg

A. H. Robins Company of Canada, Ltd., Montréal, Québec A·H·ROBINS



antibiotique distinct sur le plan chimique, la

Lincocin

évite les difficultés de la pénicillinothérapie La Lincocin garde son efficacité en présence de pénicillinase/au cours du traitement, on rencontre peu de souches de staphylocoques ou de streptocoques résistantes/ne donne pas lieu à de la résistance croisée pendant son emploi clinique/peut se donner à des malades allergiques à la pénicilline

Lincocin en capsules: Une capsule renferme le monohydrate du chlorhydrate de lincomycine correspondant à 500 mg de lincomycine base, en flacons de 12 et de 100 capsules.

Upjohn

Lincocin en solution stérile: Un c.c. renferme le chlorhydrate de lincomycine, correspondant à 300 mg de lincomycine base, en flacons-ampoules de 2 et de 10 c.c.

Des renseignements supplémentaires vous seront fournis sur demande.

THE UPJOHN COMPANY OF CANADA/DON MILLS, ONTARIO

MARQUE DÉPOSÉE LINCOCIN CF3715.2

simple rappel



Neo-Cortef

GOUTTES ET ONGUENT OPHTALMO-AURICULAIRES

traitement topique des yeux et des oreilles qui reste inégalé

Les produits ophtalmo-auriculaires Neo-Cortef permettent d'obtenir simultanément la suppression de l'inflammation et de l'infection dans la chambre antérieure de l'oeil ou dans le conduit auditif externe, grâce à l'action combinée de l'hydrocortisone et de la néomycine.

Gouttes ophtalmo-auriculaires Neo-Cortef à 1.5%

Composition par c.c.:
Acétate d'hydrocortisone.....15 mg (1.5%)
Sulfate de néomycine.....5 mg
(correspondant à 3.5 mg de néomycine base)
Présentation: Concentration à 1.5% en flacon stilli-gouttes de 5 c.c.

Onguent ophtalmo-auriculaire à 0.5% et à 1.5%

Composition par gramme:
Acétate
d'hydrocortisone.....5 mg (0.5%) ou 15 mg (1.5%)
Sulfate de néomycine.....5 mg
(correspondant à 3.5 mg de néomycine base)
Présentation: Concentrations à 0.5% et à 1.5% en tube de 3.5 g avec bec applicateur

Les gouttes et l'onguent ophtalmo-auriculaires Neo-Cortef sont généralement bien tolérés, mais on abandonnera les applications si des signes d'irritation ou de sensibilité devaient apparaître.

Contre-indications: Infections virales de la cornée et de la conjonctive: tuberculose oculaire: maladies fongiques de l'oeil; infections oculaires aiguës et purulentes laissées sans traitement, lesquelles comme d'autres affections causées par des germes infectieux peuvent être dissimulées ou aggravées par le corticoïde.

Réactions secondaires: L'emploi prolongé de corticoïdes peut augmenter la pression intra-oculaire chez certains sujets et dans des maladies qui provoquent un amincissement de la cornée, la perforation de celle-ci est déjà survenue.

MARQUE DÉPOSÉE: NEO-CORTEF CF 3544.1

THE UPJOHN COMPANY OF CANADA/DON MILLS, ONTARIO

Upjohn

la banque qui compte
le plus grand nombre
de succursales au Québec

Banque Canadienne Nationale

PRODUITS CHIMIQUES ET SOLUTIONS POUR LABORATOIRE

- **Réactif chimique**
- **Solutions chimiques**
- **Colorant biologique**
- **Concentré volumétrique**
- **Solvant spectroqualité**
- **Solution tampon**

Pour obtenir le catalogue complet et la liste des prix, adressez votre demande à:

ANACHEMIA
CHEMICALS LTD
500 - 2ième Ave., Ville St. Pierre, Montréal 32

MILLET, ROUX & CIE. LTÉE

CENTRE D'ÉQUIPEMENT MÉDICO-CHIRURGICAL

- SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES
- INSTRUMENTS DE CHIRURGIE
- MOBILIER MÉDICAL ET CHIRURGICAL
- STÉRILISATEURS
- ÉLECTRO- ET PHYSIOTHÉRAPIE
- ÉLECTROCARDIOGRAPHES
- OXYGÉNOTHÉRAPIE
- APPAREILS ET ACCESSOIRES D'ANESTHÉSIE
- LAMPES ET LUMINAIRES
- INSTALLATION DE BUREAUX
- APPAREILS À PRESSION
- DIATHERMIE ET ULTRASONS
- ULTRA-VIOLETS ET INFRA-ROUGES
- SERINGUES – AIGUILLES – THERMOMÈTRES
- PANSEMENTS
- SUTURES ET LIGATURES

DÉPOSITAIRES ATTITRÉS DES PRODUITS SUIVANTS:

- AMES
- ASTRA
- BURROUGHS WELLCOME
- GEIGY
- HŒCHST
- MERCK, SHARP & DOHME
- MEAD-JOHNSON
- MERRELL
- SANDOZ
- SCHERING
- SMITH, KLINE & FRENCH
- INST. MICROBIOLOGIE, U. DE M.
- WARNER-CHILCOTT

M T R

BUREAU CHEF : 2323, montée SAINT-AUBIN, Chomedey, Ville de Laval, P. Q.

MAGASIN À QUÉBEC : 1149, avenue CARTIER. TÉL. : 522-1271

(F)

pour hâter la cicatrisation



l'onguent Elase® avec Chloromycetin®

L'action nettoyante de l'agent de débridement Elase associée à l'activité antibactérienne directe de Chloromycetin contribuent toutes deux à favoriser la cicatrisation rapide des lésions superficielles infectées.

Elase est une association de deux enzymes lytiques — la fibrinolysine et la désoxyribonucléase (bovines) Parke-Davis. L'onguent Elase avec Chloromycetin renferme 1 unité (Loomis) de fibrinolysine, 666 unités de désoxyribonucléase et 10 mg de Chloromycetin (chloramphénicol Parke-Davis) par gramme.

PARKE-DAVIS

PARKE DAVIS & COMPANY, LTD., MONTRÉAL 9

1866 1966 100e ANNIVERSAIRE

INDICATIONS: L'onguent Elase avec Chloromycetin peut être utilisé par voie topique dans un grand nombre de lésions superficielles lorsqu'un agent de débridement et un antibiotique topique sont indiqués à la fois: plaies chirurgicales en général, lésions ulcéreuses, brûlures du deuxième et du troisième degrés, cervicite, vaginite, épisiotomie et circoncision. APPLICATION: Application locale, suivant le mode d'emploi, au moins une fois par jour. Enlever les débris nécrosés entre chaque application. PRÉCAUTIONS: Prendre les précautions d'usage contre les réactions allergiques, particulièrement chez les personnes très sensibles aux substances d'origine bovine. A la suite d'une utilisation topique prolongée du chloramphénicol, le malade peut devenir sensible au médicament. EFFETS SECONDAIRES: Une hyperémie locale peut survenir à la suite de l'application d'Elase. PRÉSENTATION: L'onguent Elase avec Chloromycetin est présenté en tube de 30 g; des applicateurs vaginaux (V-Applicators) s'adaptent à ce tube.

Documentation détaillée fournie sur demande.

CP-908-66

la société médicale des hôpitaux universitaires de laval

Secrétariat : Faculté de médecine, Université Laval, Québec.

MEMBRES CORRESPONDANTS ÉTRANGERS

M. le professeur Raoul KOURILSKY, de Paris.
M. le professeur Albert JENTZER, de Genève.
M. le professeur Henry L. BOCKUS, de Philadelphie.
M. le professeur Alexander BRUNSCHWIG, de New-York.
M. le professeur Charles H. BEST, de Toronto.
M. le professeur Jean MARCHE, de Paris.
M. le professeur P. M. F. BISHOP, de Londres.

BUREAU

Président :	M. le professeur Jean-Marc LESSARD.
Vice-président :	M. le docteur Jean-Marie DELÂGE.
Secrétaire général :	M. le docteur Louis DIONNE.
Secrétaire correspondant :	M. le professeur Georges-A. BERGERON.
Trésorier :	M. le docteur Clément JEAN.
Membres :	MM. les professeurs Léo GAUVREAU et René SIMARD ; MM. les docteurs Louis-Philippe ALLEN, F.-X. BRISSON, Claude BROSSEAU, Jean-Paul DÉCHÊNE, Paul-M. GAGNON, André LAPOINTE, Jean-Marie LOISELLE, Georges NORMAND et Guy SAUCIER.

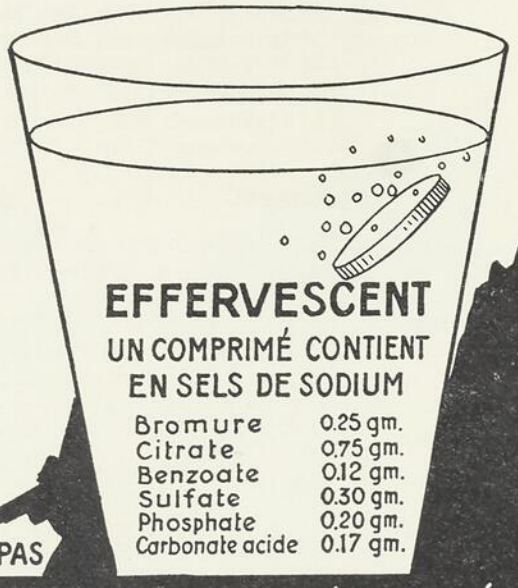
MEMBRES

Tout le personnel médical de la Faculté de médecine et des Hôpitaux universitaires.



NORMO GASTRYL

AÉROPHAGES
DYSPEPTIQUES
GASTRIQUES
FONCTIONNELS



EFFERVESCENT
UN COMPRIMÉ CONTIENT
EN SELS DE SODIUM

Bromure	0.25 gm.
Citrate	0.75 gm.
Benzoate	0.12 gm.
Sulfate	0.30 gm.
Phosphate	0.20 gm.
Carbonate acide	0.17 gm.

UN COMPRIMÉ MATIN, MIDI ET SOIR AVANT LES REPAS

Laboratoires U.P.S.A. AGEN (France) *Canada : Laboratoires JEAN OLIVE . MONTRÉAL*

HÉPAX

STIMULANT HÉPATO-BILIAIRE ET RÉNAL



CHOLÉMIQUES
INSUFFISANTS
HÉPATIQUES
AZOTÉMIES
HYPERCHOLESTÉROLÉMIE
CURES DE DIURÈSE
DERMATOSES

Une à deux cuillerées à thé matin et soir dans un verre d'eau

LABORATOIRES U.P.S.A. AGEN (France)
CANADA, 200 Rue Vallée . MONTRÉAL

Antihypertensif et sédatif d'action progressive et soutenue...

RAUSENAL

calme et détend

association synergique de :

RAUWOLFIA SERPENTINA
ISONAL, RUTINE et ACIDE ASCORBIQUE

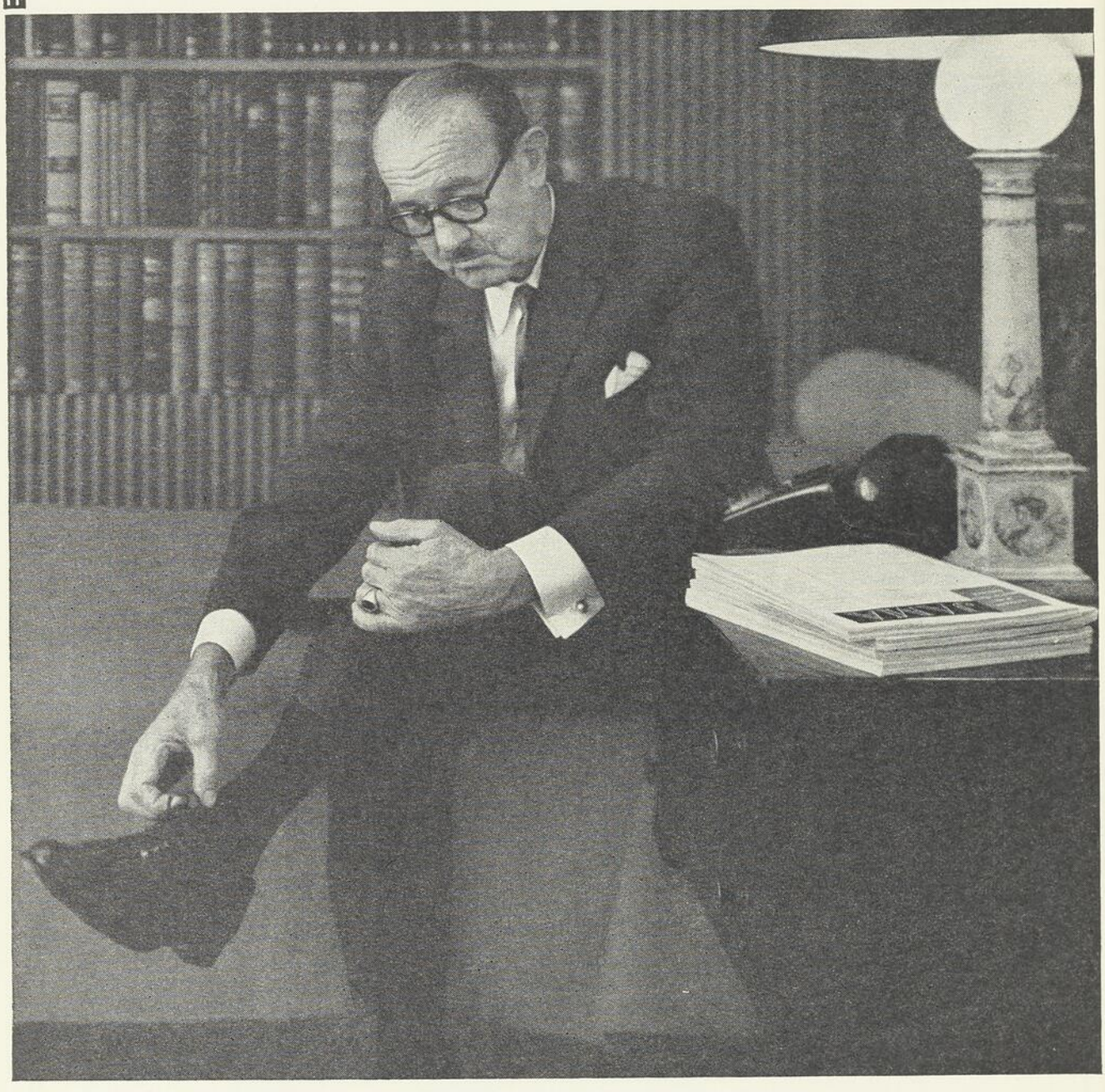
- Le **Rauwolfia Serpentina** abaisse la tension artérielle et s'avère d'un bon effet comme tranquillisant.
- L'**Isonal** combat l'agitation mentale et supprime l'anxiété.
- Réciproquement l'**Acide ascorbique** et la **Rutine** s'épaulent et augmentent leurs effets mutuels pour rétablir l'élasticité vasculaire et la résistance capillaire dans l'hypertension.

Posologie : 3 à 5 dragées par jour.

●

J. M. MARSAN & CIE LTÉE
MONTRÉAL CANADA
Membre de l'Association des Fabricants du Québec de produits pharmaceutiques.

(G)



Un petit somme, docteur?

Hier, un appel d'urgence au milieu de la nuit; ce matin, chirurgie; et demain, cela recommence de plus belle. Le sommeil bienfaisant se dissipe en soucis. C'est le moment d'avoir recours au Placidyl. Le Placidyl non-barbiturique: le meilleur ami du médecin en pratique générale, en chirurgie, psychiatrie, obstétrique-gynécologie et en médecine interne, pour la plupart des insomnies.

Documentation médicale fournie sur demande.

Il y a rarement des effets secondaires. Comme avec tout sédatif, une surveillance soigneuse est recommandable dans le cas de sujets mal ajustés. Des symptômes de sevrage peuvent se produire après un usage prolongé. Dans de rares cas il se peut qu'un sujet présente une sensibilité exceptionnelle bien qu'aucun effet nocif permanent n'ait jamais été signalé. Eviter de l'employer en même temps que l'alcool ou les barbituriques. Dose usuelle: Une capsule de 500 mg. au coucher.

Placidyl* (Ethchlorvynol, Abbott) **amène doucement votre patient au sommeil.**

*Nom déposé

ABBOTT **LABORATOIRES ABBOTT LIMITÉE** HALIFAX • MONTRÉAL • TORONTO • WINNIPEG • VANCOUVER

410Y-65

Laval médical

VOLUME 37 NUMÉRO 5 MAI 1966

TABLE DES MATIERES

RAPPORTS ET COMMUNICATIONS

II. Huitième réunion plénière de la Société anatomique de Paris

Second thème : *Lésions dégénératives, hyperplasiques et inflammatoires du tissu conjonctif*

RAPPORTS

M. BOUTEILLE, P. GANTER, R. KALIFAT et J. DELARUE :

ESSAIS DE CARACTÉRISATION HISTOCHIMIQUE ET ULTRASTRUCTURALE DE CERTAINES SUBSTANCES INTERCELLULAIRES, EN PARTICULIER PAR DIGESTIONS ENZYMATIQUES 483

A. DUMONT :

ULTRASTRUCTURE DES MACROPHAGES APRÈS PHAGOCYTOSE DE BACILLES DE KOCH 499

S. A. BENCOSME, M. S. YOUNES et A. MARTINEZ-PALOMO :

L'ULTRASTRUCTURE DE LA MEMBRANE BASALE ET SES RAPPORTS AVEC LE TISSU CONJONCTIF 503

J.-L. BONENFANT :

LES CONJONCTIVOSES BÉNIGNES PROLIFÈRES. Formes pseudo-tumorales et tumorales 512

G. RUCART, M. BOULET et G. GIRARD :

MUCOPOLYSACCHARIDES ET CALCIFICATIONS MÉTASTATIQUES 528

L.-F. BÉLANGER :

OSTÉOLYSE, PHONOMÈNE NORMAL ET PATHOLOGIQUE 537

G. JASMIN :

POLYARTHRITE EXPÉRIMENTALE 543

COMMUNICATIONS SUR LE SECOND THÈME

R. GAREAU et G. JASMIN :

RÉACTION DU TISSU CONJONCTIF À LA CABOXYMÉTHYLCELLULOSE (CMC) 547

(1)

Mme D. HAUST et R. H MORE:
L'ORGANISATION DU TISSU CONJONCTIF ET L'ÉLASTOGÉNÈSE 551

G. RAUBER, C. PERNOT, J. FLOQUET et C. MARCHAL:
ÉTUDE ANATOMO-CLINIQUE DE LA DYSTROPHIE ÉLASTIQUE DANS L'HÉMOSIDÉROSE PULMONAIRE DITE IDIOPATHIQUE 558

W. TABBARA:
À PROPOS DE DEUX NOUVELLES OBSERVATIONS DE PSEUDOXANTHOME ÉLASTIQUE 567

II. Séance ordinaire de la Société anatomique de Paris

COMMUNICATIONS

H. BOUISSOU et Mme M.-T. FABRE:
SULFATE DE CADMIUM ET ACÉTATE DE ZINC: LEUR ACTION SUR LA SPERMATOGÉNÈSE 576

F. CABANNE, R. MICHIELS, P. DUSSERRE et P. TUAILLON:
HÉMANGIO-ENDOTHÉLIOMES DU SEIN (Étude anatomo-clinique de deux cas) 579

G. CHOMETTE, Y. PINAUDEAU, M. AURIOL, C. BROCHERIOU et G. DADDI:
LES EMBOLIES PULMONAIRES — ÉTUDE STATISTIQUE DE 1 800 NÉCROPSIES SYSTÉMATIQUES 584

E. C. CRĂCIUN et P. NICOLESCO:
LIPOGRANULOMATOSE PULMONAIRE 589

J. DELARUE et J. PAILLAS:
TUMOURLETS BRONCHO-PULMONAIRES 596

Mme J. GIRARDIE, A. PORTE, Ch.-M. GROS et Y. LE GAL:
VARIATIONS HISTOCHIMIQUES ET ULTRASTRUCTURALES DE LA MAMELLE DE SOURIS DANS DIFFÉRENTS ÉTATS FONCTIONNELS 599

P. JOBARD, M. VANDOOREN, J. BAUDOUIN, Mme J. PELLETIER et G. DEZILE:
TUMEUR À CELLULES GRANULEUSES DE LA TRACHÉE 602

R. LEVILLAIN, R. CLUZAU et M. A. de MAUBLANC:
À PROPOS DE L'EXAMEN SYSTÉMATIQUE DE 4 000 PIÈCES ANATOMIQUES: FRÉQUENCE DES ACCIDENTS VASCULAIRES CÉRÉBELLEUX CHEZ L'ADULTE ET LE VIEILLARD 605

L. ORCEL et J. ROLAND:
ÉTUDE ARCHITECTONIQUE DES HÉPATOMES MALINS CHEZ L'HOMME 608

G. RAUBER, J. FLOQUET et H. LAPIERRE:
MYOCARDITE NODULAIRE À CELLULES GÉANTES AVEC DÉTERMINATIONS GANGLIONNAIRE ET RÉNALE 612

J. ROUJEAU, Mme A. GALIAN et Ph. GALIAN:
LES ADÉNOCARCINOMES DE LA VESSIE (Etude anatomo-pathologique à propos de 15 observations) 617

W. TABBARA et J. NAFFAH:
À PROPOS DE DEUX NOUVELLES OBSERVATIONS DE NÉCROSE CORTICALE SYMÉTRIQUE DES REINS . . . 622

RAPPORTS

ESSAIS DE CARACTÉRISATION HISTOCHIMIQUE ET ULTRASTRUCTURALE DE CERTAINES SUBSTANCES INTERCELLULAIRES, EN PARTICULIER PAR DIGESTIONS ENZYMATIQUES*†

M. BOUTEILLE,[1] P. GANTER, R. KALIFAT et J. DELARUE.

INTRODUCTION

Le tissu conjonctif est encore relativement mal connu en ce qui concerne ses aspects en microscopie électronique, sur coupes ultra-fines : les techniques actuelles sont en effet davantage adaptées à l'étude des cellules qu'à celle des substances intercellulaires.

Les progrès les plus importants dans nos connaissances sur le conjonctif ont en fait été réalisés plutôt par des méthodes biochimiques, suivies de dessication, et d'ombrage, que par une étude morphologique sur coupes ultrafines. De même les tentatives de digestion enzymatique des substances intercellulaires ont-elles été pratiquées presque exclusivement *in vitro*, ou sur coupes à la paraffine. Au microscope électronique les quelques essais réalisés ont été effectués sur blocs tissulaires, avant l'inclusion. Ces lacunes nous ont incités à essayer de déterminer quelles pouvaient être les meilleures méthodes de fixation, d'inclusion, de coloration et de digestion enzymatique susceptibles d'être utilisées sur coupes ultra-fines pour le microscope électronique. Trois préoccupations fondamentales ont inspiré ce travail.

1° L'étude des procédés de fixation, d'inclusion et de coloration, en vue d'obtenir le meilleur contraste des constituants du tissu conjonctif, sur coupes.

2° La recherche de procédés de digestion différentielle sur coupes ultrafines, afin d'éliminer si possible l'un ou l'autre de ces constituants et de préciser ainsi leurs rapports respectifs.

3° La mise au point de procédés de digestions spécifiques ménagées, dans le but de contribuer à la connaissance de leur ultrastructure intime.

I. TECHNIQUES ET RÉSULTATS

A. ÉTUDE DES MÉTHODES DE FIXATION

1. Technique :

Nous avons étudié d'une part les simples fixations suivantes : tétroxyde d'osmium ; mélange en parties égales de formol et d'acroléïne ; solution de glutaraldéhyde ; d'autre part, des doubles fixations par un aldéhyde suivi de tétroxyde d'osmium.

Ces divers fixateurs en solution dans un tampon phosphate à ph 7,2 – 7,4 ont été appliqués pendant des temps variés.

2. Résultats :

Ils sont dépendants de l'inclusion : pour l'Epon, la double fixation glutaraldéhyde-tétroxyde d'osmium s'est révélée la meilleure ; pour les substances d'inclusion hydrosolubles, le mélange formol-acroléïne présente l'inconvénient de faciliter

---

* Travail présenté à la VIII[e] Réunion plénière de la Société anatomique de Paris (Congrès des anatomo-pathologistes de langue française), à Québec le 10 septembre 1965.

† Travail de la Chaire d'anatomie pathologique de la Faculté de médecine de Paris (professeur J. Delarue) ; effectué avec l'aide du Comité « Cancer et Leucémie » de la Délégation générale de la Recherche scientifique ; collaboration technique de G. Bon.

1. Attaché de recherche au C.N.R.S.

la coloration du milieu d'inclusion lui-même, ce qui rend difficile l'identification de la substance fondamentale. C'est donc la simple fixation par le glutaraldéhyde qui nous semble la plus digne d'intérêt.

Quant au temps optimum de fixation, il est d'une heure pour la simple fixation, et de deux fois une heure pour la double fixation ; ces temps permettent à la fois une excellente conservation des structures et des digestions enzymatiques de bonne qualité.

B. ÉTUDE DES MÉTHODES D'INCLUSION

Elles sont de deux sortes, suivant que l'on poursuit un but purement morphologique, ou que l'on vise l'application de procédés histochimiques sur coupes ultra-fines pour la microscopie électronique.

Dans le premier cas, l'Epon nous a paru supérieur aux deux autres milieux essayés, Durcupan et Vestopal, surtout lorsqu'il est employé avec les colorations les mieux adaptées aux tissus conjonctifs (cf. *infra*).

Dans le second cas, il est, comme on le sait, nécessaire d'employer des milieux d'inclusion hydrosolubles. Nous avons surtout utilisé le glyocolméthacrylate (GMA) (3 et 24) et des essais sont actuellement pratiqués en hydroxypropylméthacrylate (HPMA) [Leduc et Holt (23)]. Pour ces deux derniers milieux d'inclusion, c'est une simple fixation par le glutaraldéhyde qui convient, de façon à permettre des digestions enzymatiques que l'osmium réduit compromet. La conservation des cellules est, dans ces milieux, inférieure à celle que l'on peut observer en Epon par exemple, mais, en revanche, on est surpris d'observer une excellente conservation des substances conjonctives et notamment des fibres conjonctives telles que le collagène et l'élastine.

Il est donc possible, avec ces milieux d'inclusion, de concilier la possibilité d'une histochimie ultrastructurale, et une morphologie très satisfaisante des tissus conjonctifs.

C. ÉTUDE DES MÉTHODES DE « COLORATION »

1. Techniques :

Nous avons utilisé un large éventail de « colorations » sur coupes ultrafines de façon à déterminer celles qui sont les mieux adaptées à l'étude des substances conjonctives intercellulaires :

a) Oxyde jaune de plomb en milieu alcalin, selon Karnowsky (11) ;

b) Acétate d'uranyle en solution aqueuse ou hydroalcoolique, à cinq pour cent pendant une heure ;

c) Permanganate de potassium à cinq pour cent pendant 10 minutes ;

d) Acide phosphotungstique à dix pour cent pendant deux heures sur coupes flottantes ;

e) Solution colorante de nitrate d'argent à pH 10 sur coupes flottantes pendant deux heures à 37°, selon Marinozzi (28) ;

f) Tétroxyde d'osmium (employé comme colorant) à deux pour cent dans un tampon phosphate, pendant une heure.

2. Résultats :

a) En Epon, après double fixation glutaraldéhyde-tétroxyde osmique, le plomb et l'uranyle semblent donner de médiocres résultats ; on obtient un excellent contraste, mais de façon irrégulière, avec le permanganate de potassium. L'argent constitue, dans ces conditions techniques, une coloration assez élective des fibres collagènes auxquelles il donne un très fort contraste. Il favorise ainsi les études topographiques mais la taille des grains d'argent ne permet pas des grossissements directs supérieurs à 10 000. C'est cependant l'acide phosphotungstique qui est, de loin, le meilleur agent de contraste pour les fibres conjonctives et la substance fondamentale.

b) En glycolméthacrylate, utilisé après fixation au glutaraldéhyde, nos essais ont surtout porté sur le matériel de choix que constitue la paroi aortique. Avec le plomb et l'uranyle, les éléments cellulaires sont bien colorés mais l'élastine apparaît pâle et le collagène peu contrasté, à la fois dans son ensemble et dans sa striation. Ceci

confirme l'étroite relation qui existe entra la colorabilité par le plomb et par l'uranyle et une fixation préalable par le tétroxyde d'osmium qui, dans le cas du GMA fait défaut (figure 1).

Le tétroxyde d'osmium employé comme colorant, seul, ou surtout suivi par une coloration à l'uranyle donne un bien meilleur contraste, comparable à celui que l'on peut obtenir par fixation osmique et coloration à l'uranyle, mais entraîne la formation de précipités abondants qui limitent son utilisation.

L'acide phosphotungstique est un excellent colorant, à la fois des fibres conjonctives et de la substance fondamentale, de même d'ailleurs qu'en Epon. Il permet de mettre en évidence une structure fibrillaire dans les fibres d'élastine dont la coloration de fond est assez intense.

C'est toutefois le permanganate de potassium qui se révèle le meilleur agent de contraste en GMA (figure 2) ; il permet d'obtenir une « coloration » intense des fibres élastiques, dans lesquelles la structure fibrillaire est encore apparente, un contraste marqué de la striation des fibres collagènes, et enfin la mise en évidence assez nette, semble-t-il, de la substance fondamentale pour laquelle cette méthode nous a paru la seule utilisable.

Quant à l'argent, ses résultats nous paraissent encore variables.

D. TENTATIVES DE DIGESTION

1. TECHNIQUE :

a) Sur coupes ultrafines pour la microscopie électronique :

Nos essais de digestion, qui seront poursuivis ultérieurement, concernent actuellement cinq enzymes :

i) La collagénase clostridienne SIGMA, à la dose de 0,15 mg à 15 mg pour cinq cm^3 dans un tampon phosphate à pH 7,3 pendant des temps échelonnés de 10 minutes à 40 heures ;

ii) L'élastase extraite du pancréas du porc et purifiée, à raison de 0,005 à 0,1 pour cent dans un tampon véronal acétate à pH 8,6 pendant des temps échelonnés entre 10 minutes et 24 heures ;

iii) La hyaluronidase testiculaire SIGMA à raison d'un mg par cm^3, dans un tampon phosphate citrate à pH 6,9, de 10 minutes à 24 heures ;

iv) La pepsine Worthington à 0,5 pour cent dans HCl à 0,1 N, à pH 1,2 de cinq minutes à 24 heures ;

v) La trypsine Worthington à 0,3 pour cent dans une solution de soude à pH 8, de cinq minutes à 24 heures.

Tous ces enzymes ont été utilisés sur coupes ultrafines flottantes, en étuve à 37°.

b) Sur coupes en paraffine pour la microscopie optique :

Les mêmes enzymes ont été utilisés, tous pendant des délais variant de une heure à 24 heures :

i) La collagénase : 0,5 mg/ml en tampon phosphate pH 7,4 ;

ii) L'élastase : un mg/ml en tampon véronal-acétate pH 8,4 et 9,8 ;

iii) L'hyaluronidase : un mg/ml en soluté salin à 0,85 pour cent en tampon phosphate-citrate pH 6,9 ;

iv) La pepsine : deux mg/ml dans HC1 à 0,02 N ;

v) La trypsine : 0,1 mg/ml en tampon phosphate 0,05 pH 8.

2. MATÉRIEL :

Ces techniques ont été appliquées aux matériels suivants :

Pour le collagène : le tendon de la queue du rat, le conjonctif commun dermique ou autre, la paroi aortique et le cordon ombilical ;

Pour l'élastine : l'aorte de lapin ;

Pour la substance fondamentale : l'aorte de lapin et le cordon ombilical du rat.

3. RÉSULTATS :

a) Digestion du collagène :

Le collagène du tendon. Il a été digéré histochimiquement par la pepsine et la trypsine plus ou moins complètement en trois heures, totalement dans des délais supérieurs, et par la collagénase en 18 heures. Ces digestions sont

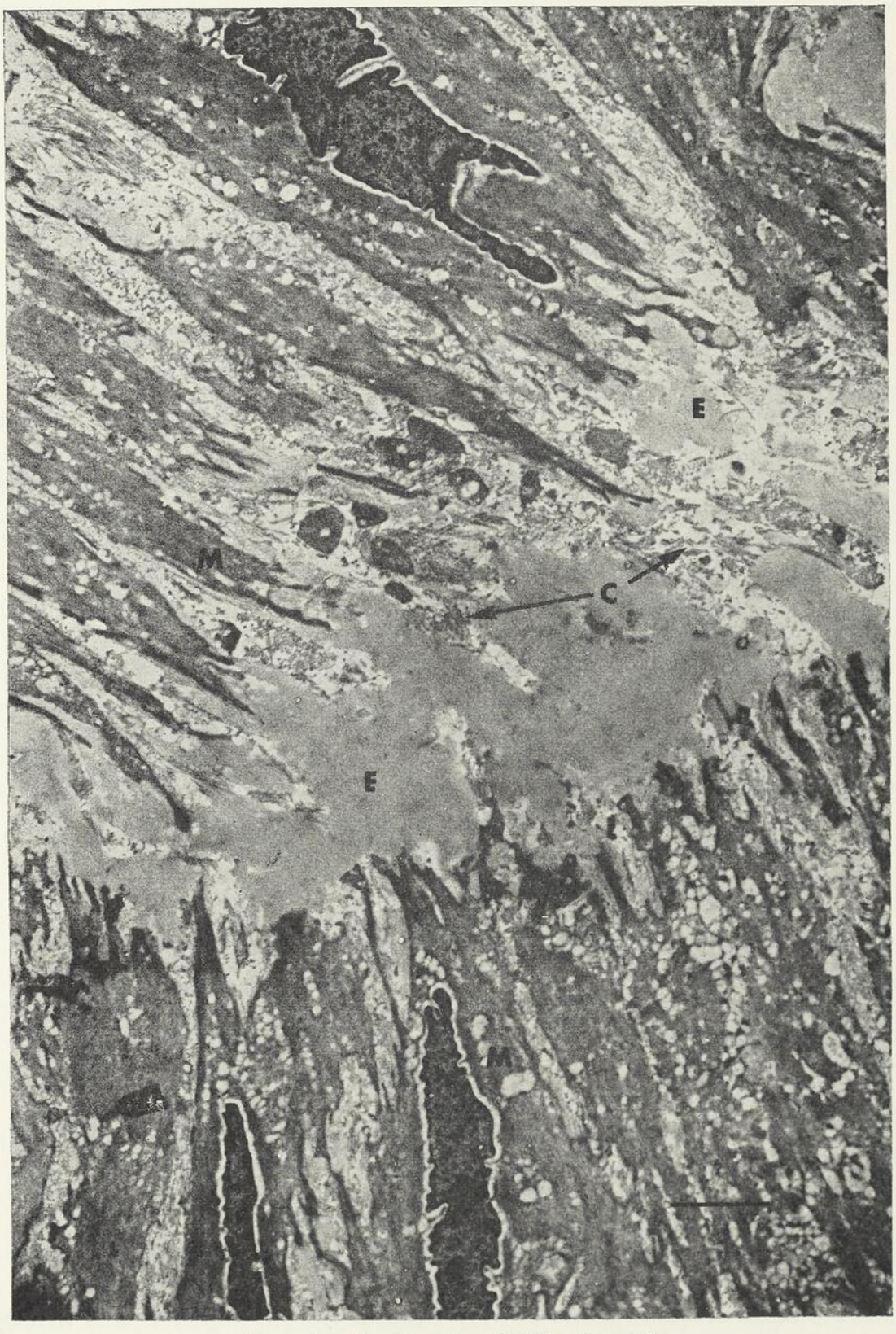


Figure 1. — Paroi aortique (GMA – Uranyle).

Les fibrilles élastiques (E) sont peu contrastées; le collagène (C) est d'une densité modérée; les éléments cellulaires, et notamment les myofibrilles (M), sont bien visibles.



Figure 2. — Paroi aortique (GMA – Mn O_4K).

Les éléments cellulaires (noyau N et myofibrilles M), les lamelles élastiques (E) et les fibrilles collagènes (C) possèdent un contraste remarquable.

réalisables après fixation au Carnoy mais non au formol.

Sur coupes ultrafines le collagène du tendon nous a paru très résistant : avec la pepsine on obtient une action légère et d'interprétation difficile sous forme d'une dégradation périphérique des fibrilles, mais sans grande modification de la striation ; avec la trypsine on n'observe aucune modification. La collagénase détermine une dégradation du collagène (figure 3), mais incomplète, portant sur la périphérie des fibrilles et sur leur densité ; cette dégradation n'est cependant obtenue qu'à l'aide de concentrations élevées et après des temps extrêmement longs (jusqu'à 40 heures) au terme desquels les structures non collagéniques sont également très altérées.

Quant à l'élastase et l'hyaluronidase, elles n'ont aucun effet sur le collagène.

Le collagène du conjonctif commun se comporte un peu différemment en microscopie électronique et paraît moins résistant à la collagénase : il semble qu'on obtienne la disparition de certaines fibrilles, celles qui subsistent étant altérées dans leur calibre mais non dans leur striation.

L'élastase et l'hyaluronidase sont, ici encore, inactives.

Enfin *le collagène « jeune » du cordon ombilical* semble encore moins résistant à la collagénase (figure 3) : On obtient apparemment la disparition de nombreuses fibrilles, sur celles qui sont respectées, on observe une atteinte marquée du calibre, mais la striation est intacte.

L'hyaluronidase et l'élastase sont, là encore, inefficaces.

On peut donc conclure de la façon suivante :

— Histochimiquement, la pepsine, la trypsine et la collagénase ont une action lytique sur le collagène, totale en 18 à 24 heures sur pièces fixées au Carnoy, alors que l'élastase et l'hyaluronidase sont inactives ;

— En microscopie électronique au contraire, la trypsine est inactive, la pepsine a un effet douteux ; la collagénase semble avoir une action lytique sur le collagène « jeune » ou sur les fibrilles fines du conjonctif commun mais un effet limité sur les énormes fibrilles du tendon ; cet effet n'est du reste obtenu qu'à la faveur de concentrations importantes et de temps d'incubation très longs, de telle sorte que l'on observe également une destruction des autres constituants tissulaires ce qui enlève beaucoup à la spécificité de cet enzyme dans nos conditions expérimentales.

b) Digestion de l'élastine :

Histochimiquement l'action de l'élastase est, on le sait, spectaculaire, facile, et très spécifique (figure 4). La pepsine est également fortement élastolytique. Les autres enzymes se sont montrés dépourvus d'activité.

Sur coupes ultrafines, la trypsine montre une activité partielle et irrégulière, sous forme d'une accentuation de la structure microfibrillaire des fibres d'élastine ; elle présente sur les éléments cellulaires un effet maintenant bien connu, prédominant sur la chromatine [Leduc et Bernhard (21)]. On sait cependant que cet enzyme ne trouve pas dans le GMA un milieu d'inclusion favorable. La pepsine se révèle nettement élastolytique comme en optique et comme *in vitro* ; elle a également un effet cellulaire et notamment sur le nucléole (22).

Quant à l'élastase, elle confirme sur coupes ultrafines la remarquable action élastolytique qu'on lui connaît *in vitro* et sur coupes en paraffine ; à des concentrations très faibles et avec des temps d'inclusion extrêmement courts, on obtient une disparition totale des fibres élastiques et ceci, en respectant parfaitement les autres structures, telles que le collagène, même lorsqu'il est intimement mêlé à la substance élastique (figure 5).

L'hyaluronidase, enfin, montre de façon inconstante et modérée une accentuation de la structure fibrillaire à l'instar de la pepsine.

Nos essais de digestion de l'élastine permettent donc d'établir les faits suivants :

— Histochimiquement, l'élastase et la pepsine ont une action élastolytique totale ;

— En microscopie électronique l'élastase a une action totale et parfaitement spécifique. La pepsine et l'hyaluronidase semblent présenter une

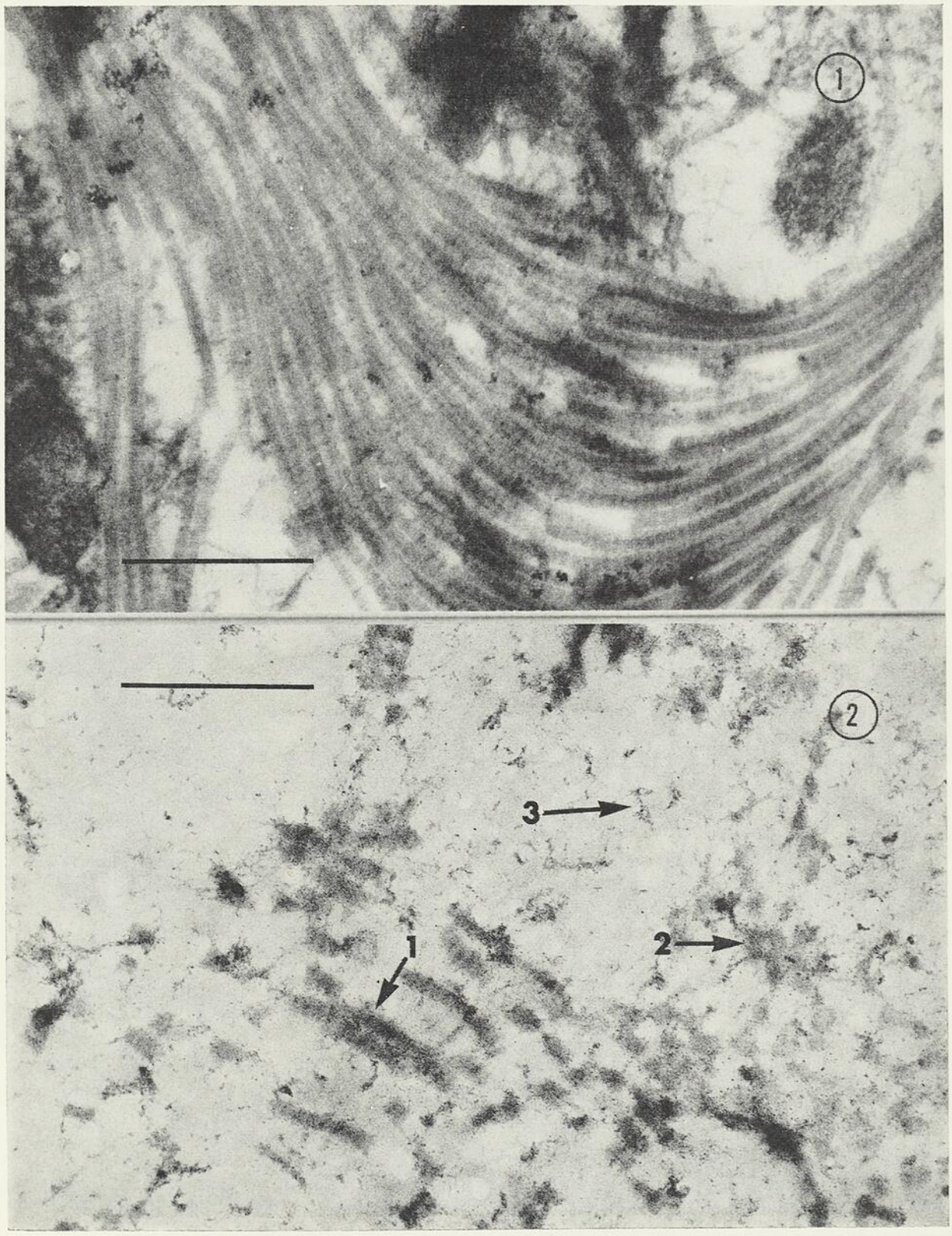


Figure 3. — Cordon ombilical (GMA – Mn O_4K).

En haut: Témoin. Aspect d'une fibre non digérée, placée dans le tampon pendant 24 heures.
En bas: Digestion par la collagénase pendant 24 heures. Désorganisation des fibres. Rupture des fibrilles en petits segments (1). Destruction partielle et effacement de la striation (2). Destruction complète (3).

action partielle qui valorise la structure microfibrillaire de l'élastine, et la trypsine, une action discutable.

c) Digestion de la substance fondamentale :

Cette structure présente, on le sait, les plus grandes difficultés d'interprétation, non seulement pour les digestions enzymatiques, mais même pour la simple mise en évidence histochimique et surtout ultrastructurale.

Il était donc important d'acquérir tout d'abord une mise en évidence indiscutable de la substance fondamentale :

— Histochimiquement, on sait que la substance fondamentale est difficile à voir pour deux raisons :

i) Là où elle est peu abondante, comme dans le tendon ou le derme moyen, on ne peut pratiquement la distinguer des éléments fibrillaires du collagène ;

ii) Là où elle est abondante, comme dans les tissus mésenchymateux jeunes, les procédés de fixation habituellement employés la rétractent et lui donnent un aspect réticulé, difficile, là encore, à distinguer des éléments fibrillaires jeunes de ces tissus.

C'est donc surtout dans certains tissus particuliers, comme le conjonctif des parois vasculaires, que l'on peut en faire l'étude. Encore faut-il remarquer que l'histochimie permet de déceler essentiellement la fraction glucidique de cette substance fondamentale, c'est-à-dire uniquement 0,5 à 5,0 pour cent du poids sec total de la substance fondamentale.

— En microscopie électronique, on trouve les mêmes difficultés. Dans le tendon, nos essais n'ont pas permis de rendre visible de façon indiscutable la substance fondamentale et, en particulier, rien qui puisse ressembler à une « gaine » glycoprotéique autour des fibrilles collagènes.

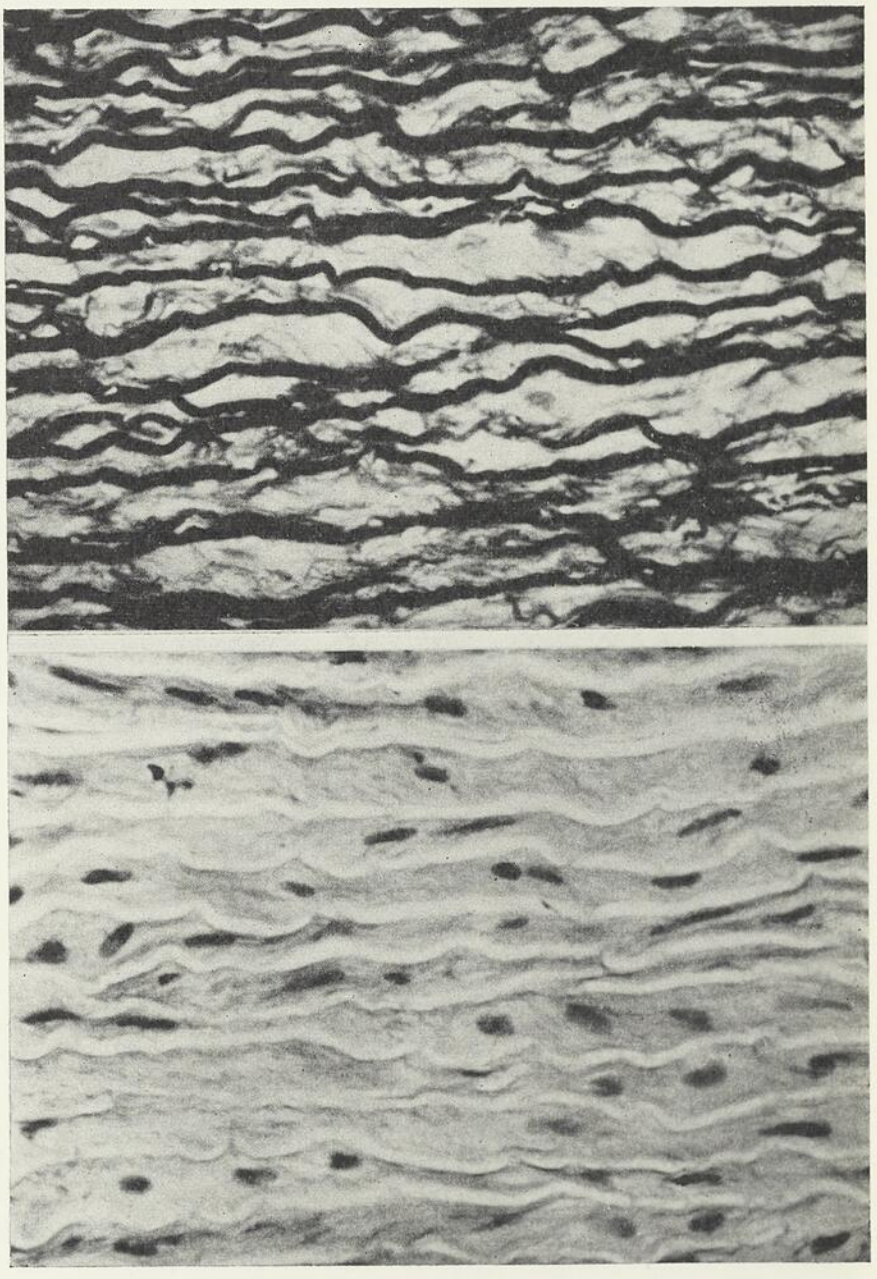


Figure 4. — Aorte de lapin en paraffine (Col de Weigert ×600).
En haut : Coupe témoin
En bas : Digestion par l'élastase pendant 24 heures. Disparition des fibres élastiques.

Dans nos préparations d'aorte, il est cependant possible de mettre en évidence un fond grisâtre facile à distinguer du milieu d'inclusion, et ceci à

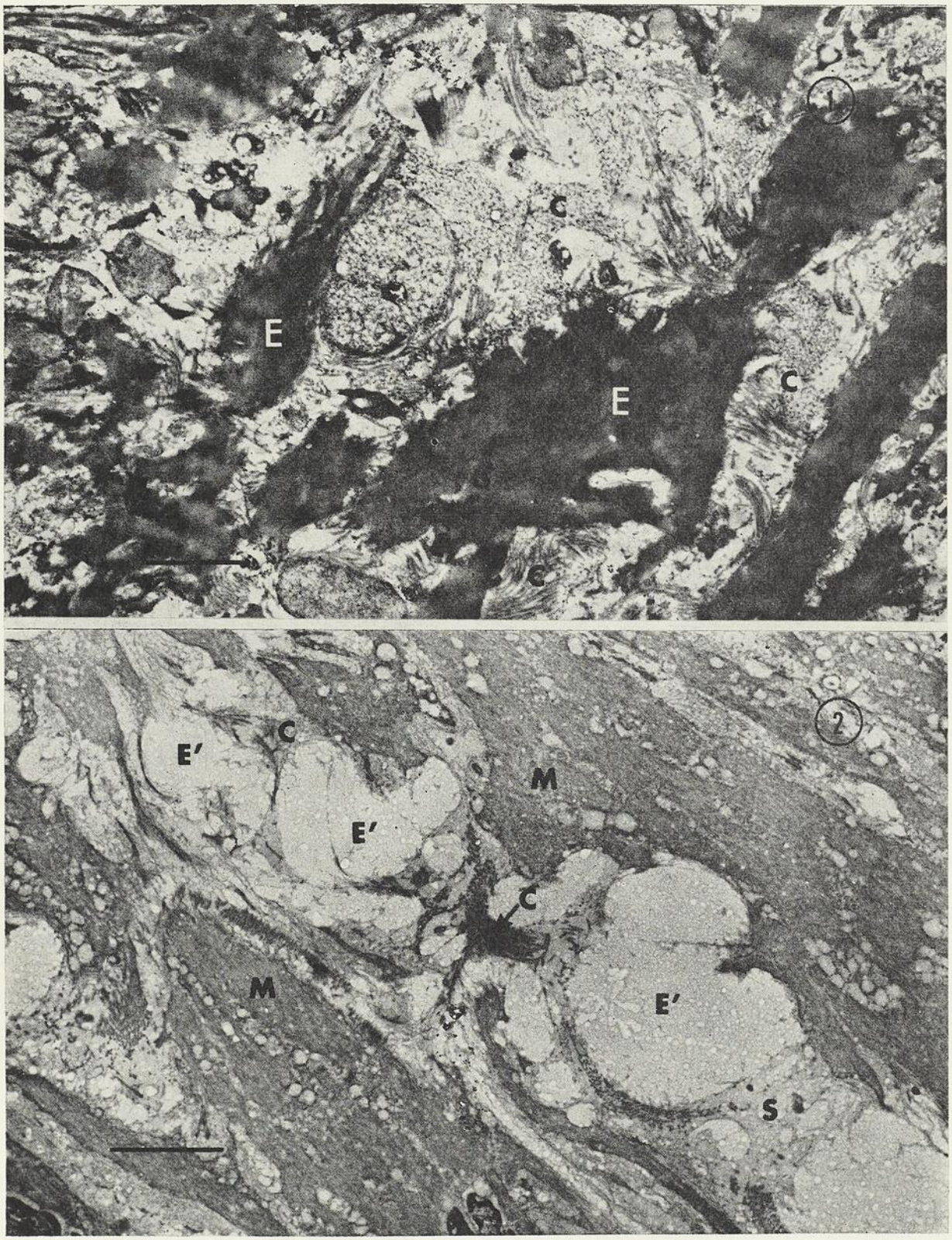


Figure 5. — Aorte de lapin en GMA ($Mn\ O_4K$).

En haut: Coupe témoin: fibrilles élastiques (E), collagène (C).
En bas: Digestion par l'élastase pendant 10 minutes. Les espaces (E') correspondent à l'élastine disparue, et laissent apercevoir le formvar. Les fibrilles collagènes (C), la substance fondamentale (S) et les myofibrilles (M) sont respectées.

la faveur, en Epon, d'une coloration par l'acide phosphotungstique, et en GMA, d'une coloration par le permanganate de potassium ; cette dernière méthode nous semble constituer, et de loin, le meilleur moyen de voir la substance fondamentale sur coupes ultrafines en microscopie électronique ; c'est donc avec elle que nous avons fait nos essais de digestion enzymatique.

Ces digestions enzymatiques ont été, dans l'ensemble, assez décevantes :

Sur la substance fondamentale du conjonctif aortique nous avons obtenu histochimiquement une action partielle sur la fraction glucidique au moyen de l'hyaluronidase.

Sur coupes ultrafines au contraire, l'hyaluronidase ne nous a pas montré d'action visible.

La trypsine, la pepsine, la collagénase et l'élastase n'ont également aucune action.

Dans la substance fondamentale du cordon ombilical on pouvait s'attendre, en raison de sa plus grande abondance et de sa structure fortement glycoprotéique, à une action de l'hyaluronidase. En fait, cet enzyme s'est révélé inactif de même que tous les autres enzymes essayés.

L'interprétation de ces résultats négatifs sera développée dans la discussion.

DISCUSSION DES RÉSULTATS

De ces essais qui restent essentiellement techniques, il semble que l'on puisse tirer un certain nombre de conclusions, non seulement sur les techniques elles-mêmes et sur leur efficacité, mais sur la structure de certains constituants du conjonctif que ces techniques permettent de mettre en évidence :

1. Il est possible, à l'aide de quelques modifications et surtout à l'aide d'un choix portant sur les techniques jusqu'ici utilisées presque exclusivement à l'étude des éléments cellulaires, de les adapter à l'étude du conjonctif. De même qu'à la suite des essais maintenant généralisés par la plupart des auteurs, il semble possible de faire varier de façon considérable la morphologie des éléments cellulaires au microscope électronique et d'en tirer des renseignements essentiels, il semble de même possible de faire varier dans de larges limites l'aspect des constituants du tissu conjonctif sur les coupes ultrafines, et ceci grâce à des méthodes de fixation, d'inclusion et de coloration qui peuvent être employées couramment et qui, fait capital, ne compromettent en rien l'étude morphologique.

Pour la microscopie électronique du conjonctif également, l'application de méthodes histochimiques sur coupes ultrafines au microscope électronique semble donc susceptible d'apporter des renseignements précieux.

2. Parmi les essais que nous avons pratiqués, certains laissent entrevoir la possibilité d'établir, par la suite, des sortes de batteries de tests en microscopie électronique, à l'instar de l'histochimie, et avec le contrôle de celle-ci.

3. Discussion des essais de fixation, inclusion et coloration.

Ces essais permettent de suggérer que l'étude des substances conjonctives exige un choix dans les techniques ; choix grâce auquel leur ultrastructure est infiniment mieux préservée que par les techniques ordinairement destinées aux études purement cellulaires :

a) Fixations :

La meilleure est en Epon la double fixation glutaraldéhyde-tétroxyde osmique comme ceci est d'ailleurs bien connu pour les éléments cellulaires.

En GMA, l'acide osmique étant exclu, dans la mesure où il empêche les digestions, c'est le glutaraldéhyde qui semble supérieur aux autres fixateurs aldéhydiques, le mélange formol-acroléïne semblant faciliter la coloration du milieu d'inclusion lui-même, compromettant ainsi la mise en évidence de la substance fondamentale.

b) Inclusions :

Le GMA, connu pour un milieu déjà assez favorable en morphologie cellulaire (21, 22, 23 et 24), permettant de nombreuses digestions enzymatiques sur coupes ultrafines, s'est avéré dans le cas de substances conjonctives présenter les mêmes facilités de digestion. Mais, en outre, il

permet une excellente conservation des structures conjonctives et même, à certains égards, un aspect plus esthétique que certains milieux d'inclusion à visées purement morphologiques tels que l'Epon. Ceci peut s'expliquer par l'extrême solidité des substances conjonctives et en particulier des fibres élastiques et collagènes.

c) Colorations :

En Epon, la meilleure coloration des substances conjonctives en général semble, de très loin, l'acide phosphotungstique, avec l'appoint que constitue l'argentation grâce à sa sélectivité relative pour le collagène. En revanche, en GMA, c'est le permanganate de potassium qui doit être utilisé : il donne un contraste prononcé aux fibres élastiques, il accentue et affine considérablement la mise en évidence de la striation périodique des fibres collagènes, et il est le seul qui permette dans le GMA la mise en évidence de la substance fondamentale.

4. Discussion des résultats des digestions enzymatiques :

Ceux-ci doivent être envisagés de deux manières:

1° D'une part, il est possible de faire agir l'enzyme avec la concentration et le temps d'incubation nécessaires pour obtenir un effet lytique total : ceci permet sur la coupe elle-même d'ôter totalement une strucure donnée, en respectant les structures voisines. On réalise alors une « digestion différentielle » qui permet d'étudier les relations entre ces structures voisines.

2° D'autre, part, soit à l'aide d'une digestion ménagée, soit en utilisant un enzyme à action partielle, il est parfois possible d'obtenir des renseignements sur l'ultrastructure intime d'un constituant du conjonctif.

a) Le collagène :

Il n'est attaqué de façon nette sur coupes ultrafines que par la collagénase. Encore faut-il préciser que cette action n'est observée qu'avec de fortes concentrations et des temps d'incubation fort longs. Dans ces conditions apparaît évidemment une dégradation des structures non collagènes sur la coupe, de telle sorte qu'on ne peut parler de spécificité. Il existe donc un désaccord entre l'histochimie optique et l'histochimie électronique.

Mais, il faut souligner qu'à l'échelle optique, il est plus facile de se rendre compte d'une action collagénolytique. A l'échelle ultrastructurale, on doit se contenter d'apprécier une diminution du nombre de fibrilles avec le facteur d'incertitude que cela comporte, et les altérations des fibrilles qui subsistent.

De plus, on connaît la résistance du collagène aux agents enzymatiques lorsque celui-ci est fixé par le formaldéhyde [Keech (18) ; Kohn et Rollerson (19)]. Ceci est peut-être à rapprocher de notre fixation au glutaraldéhyde.

Il n'en reste pas moins que l'effet obtenu, si modéré et peu spécifique qu'il soit, est conforme dans une certaine mesure à celui qu'ont décrit des auteurs tels que Gross (17), Keech (15), Yokota (37), Nishigai et coll. (29), Tunbridge et coll. (35), qui ont appliqué la collagénase *in vitro* sur du collagène extrait et l'ont examiné au microscope électronique, mais par ombrage. L'action la plus nette de la collagénase semble dans ces méthodes concerner surtout la périphérie et les extrémités des fibrilles, avec diminution irrégulière du calibre et présence de « tactoïdes » aux extrémités effilées.

En outre, la moindre résistance des fibrilles du cordon ombilical est à comparer avec les travaux d'auteurs tels que Hall et coll. (8) et Keech (16 et 17) qui semblent dans l'action de la collagénase *in vitro* obtenir une digestion plus facile du collagène « jeune ».

L'action négative de la trypsine sur coupes ultrafines complète la notion de son inefficacité sur le collagène *in vitro* (4, 32 et 36), inefficacité confirmée par les études au microscope électronique, par ombrage [Gross (7), Tunbridge et coll. (35)].

Quant à la pepsine, active en paraffine, elle est également lytique au microscope électronique avec ombrage [Gross (7)].

Il existe donc un certain parallélisme entre les résultats des digestions du collagène sur coupes ultrafines, et de celles qui ont été pratiquées

in vitro (observées ou non au microscope électronique avec ombrage). Il s'agit là d'un fait encourageant, et qui incite à poursuivre les recherches.

b) L'élastine :

C'est avec elle que nous avons obtenu les meilleurs résultats dans nos tentatives d'histochimie ultrastructurale. Elle permet en effet de mettre en évidence la possibilité d'action d'un nouvel enzyme sur coupes incluses en GMA. Cet enzyme est l'élastase, dont il faut souligner la puissance et la spécificité.

Ceci corrobore, d'ailleurs, les études sur l'action de l'élastase sur de l'élastine extraite et incubée *in vitro*, avec ou sans examen au microscope électronique après ombrage, études qui ont fait l'objet de revues récentes par Mandl (27), Partridge (30) et Ayer (1).

C'est l'élastase qui nous a permis une véritable digestion différentielle de l'élastine : la possibilités maintenant offerte de digérer l'élastine sur les coupes elles-mêmes autorise l'étude de ses rapports avec les autres constituants du conjonctif. En effet, il est bien connu déjà qu'on peut observer une structure microfibrillaire à l'intérieur de l'élastine sur coupes ultrafines, sans traitement par les enzymes, mais à la faveur de certaines colorations: c'est ainsi qu'en GMA, une double coloration par le tétroxyde osmique et l'uranyle met en évidence des microfibrilles plus sombres à l'intérieur de la fibrille ; cet effet est encore plus accentué avec l'acide phosphotungstique.

Il est donc possible de se demander si ces microfibrilles correspondent, comme on a pu le penser à des fibrilles de collagène incluses dans la substance élastique (10, 12, 13, 14 et 33), ou s'il s'agit d'une structure microfilamenteuse propre à la substance élastique, selon une autre opinion (1, 7, 12, 13, 14 et 31).

L'emploi de digestions enzymatiques sur coupes ultrafines permet de suggérer que ces deux thèses sont compatibles :

Les digestions poussées de l'élastine, notamment par l'élastase, grâce à sa remarquable spécificité, mettent en évidence de façon très nette les rapports de l'élastine avec le collagène ; il semble que le périphérie des fibrilles élastiques soit en quelque sorte fixée au conjonctif ambiant par des fibrilles collagènes qui pénètrent profondément dans leur substance [figure 6 (1)] ; en outre, en plein centre de la fibrille élastique, telle qu'elle apparaît sur la coupe ultrafine, il est possible de mettre en évidence la présence de fibrilles collagènes, qui, fait important, ne sont pas transversales ou obliques comme les précédentes mais, cette fois, orientées parallèlement à la direction générale de la fibrille élastique [figure 6 (4)]. Il est à souligner que cette union intime entre le collagène et l'élastine est ici mise en évidence non pas à l'échelle des fibres — ceci est en effet bien connu en microscopie optique — mais bien à l'échelle des fibrilles que le pouvoir de résolution du microscope électronique permet seul d'atteindre ; il s'agit en effet de la présence de fibrilles collagènes au sein de la substance même des fibrilles élastiques.

Dans le domaine des digestions ménagées, au contraire, la puissance même de l'effet élastolytique de l'élastase nous a empêchés, malgré des concentrations très faibles et des temps très courts, de mettre en évidence la structure intime de l'élastine, sur laquelle la plupart des auteurs s'accordent maintenant : chaque fibrille est très vraisemblablement composée de microfilaments inclus dans une substance amorphe. Ceci est confirmé surtout par les travaux japonais [voir notamment Kawase (13 et 14)]. Le fait qu'une telle structure ne puisse pas être mise en évidence par l'élastase sur coupes ultrafines est d'ailleurs à rapprocher d'autres opinions qui suggèrent que l'élastine est composée de fibrilles agglutinées mais sans matrice [Ayer (1)], ou bien que les filaments et la matrice sont de même composition chimique [Partridge, (30)]. Dans ces deux cas il serait facile de comprendre qu'un enzyme extrêmement spécifique comme l'élastase ne puisse donner qu'une digestion totale ou nulle, les phases intermédiaires étant réduites à une attaque non systématisée.

C'est grâce à d'autres enzymes qu'une digestion ménagée va être possible : la pepsine et l'hyaluronidase sont en effet également actives sur

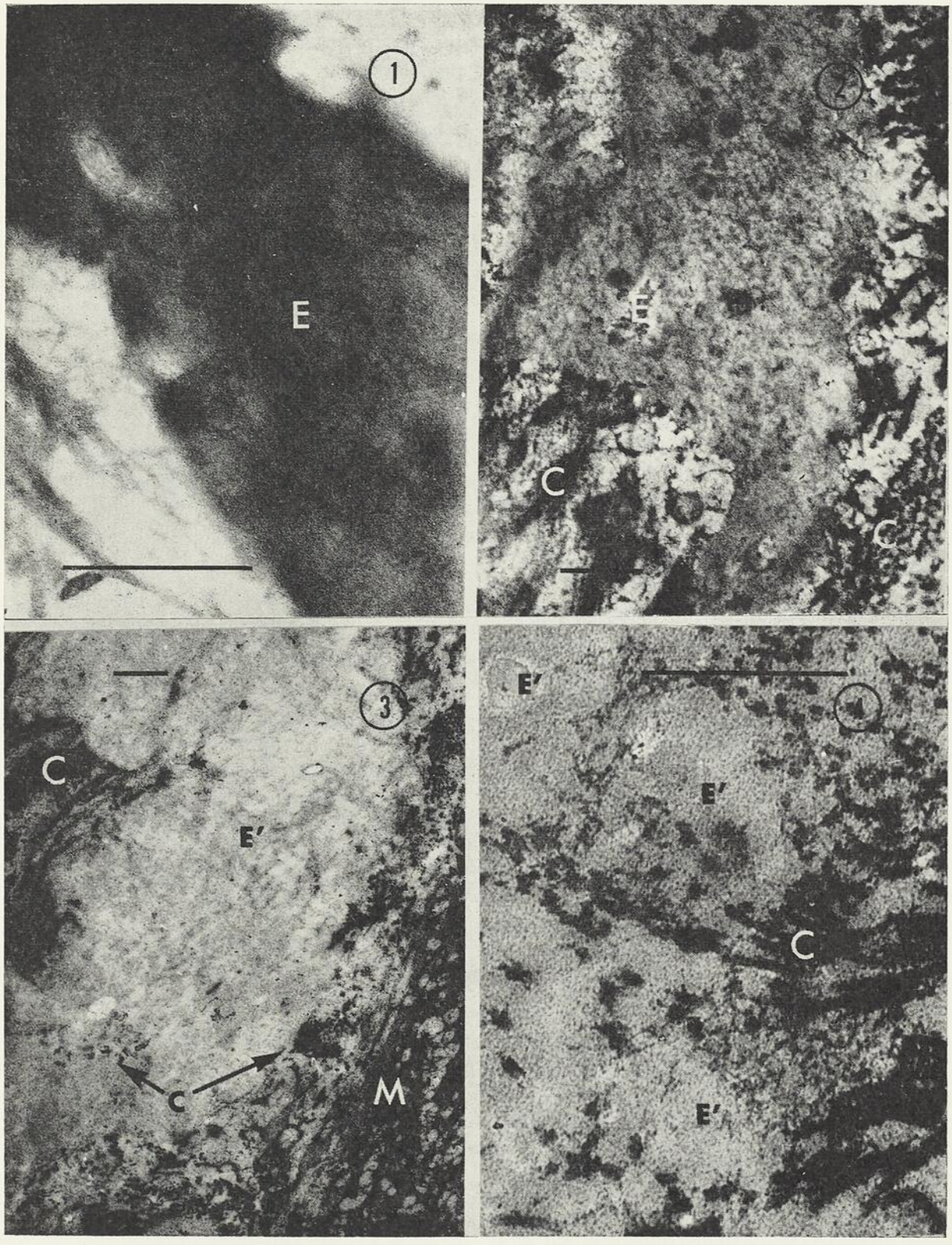


Figure 6. — Ultrastructure de l'élastine

En 1: Digestion par l'hyaluronidase. Structure finement microfibrillaire.
En 2: Digestion par la pepsine. Aspect de digestion partielle précisant également la structure microfibrillaire.
En 3: Digestion par l'élastine. Présence de fibrilles collagènes en périphérie et à l'intérieur de l'espace E' correspondant à l'élastine disparue.
En 4: Digestion par la pepsine. Présence de fibrilles collagènes (C) (elles-mêmes partiellement attaquées) au sein de la substance élastique digérée (E).

l'élastine, et ceci est conforme à l'opinion de la plupart des biochimistes et, notamment, Thomas et Partridge (34). Elles ne sont cependant pas spécifiques, et ne permettent d'obtenir, si l'on veut conserver le reste des structures dans la coupe, qu'une digestion partielle : la digestion différentielle est ainsi impossible.

La digestion ménagée permet d'accentuer la structure microfilamenteuse décrite par d'autres auteurs grâce aux autres techniques indiquées. Les microfilaments paraissent alors parfaitement distincts de la présence de collagène à l'intérieur de la substance élastique [figure 6 (1 et 2)].

Nos essais de digestion enzymatique de l'élastine semblent donc confirmer, d'une part, la présence de fibres collagènes en périphérie et au sein des fibrilles élastiques et, d'autre part, une structure microfilamenteuse de cette substance élastique. Il est cependant à noter que cette accentuation de la structure microfibrillaire ne fait que confirmer des faits qui sont beaucoup mieux mis en évidence par fixation au permanganate de potassium. Elle apporte également des arguments en faveur d'une structure exclusivement microfilamenteuse de la substance élastique, la matrice étant soit de même composition chimique (30) ou même absente (1).

c) *La substance fondamentale :*

Les digestions enzymatiques ont été décevantes. L'hyaluronidase, notamment, est inefficace sur coupes ultrafines. Encore faut-il préciser que, la substance fondamentale apparaissant comme un fond grisâtre, une telle action, si même elle existait, serait à l'évidence fort difficile à voir et surtout à photographier. Il est à préciser également que la plus grande prudence doit présider à l'interprétation d'un résultat quelconque de digestion enzymatique sur la substance fondamentale : ainsi, à la suite d'une même technique de fixation, d'inclusion et de digestion, une coloration par l'acide phosphotungstique ne met pas en évidence, en GMA, la substance fondamentale, alors que le permanganate de potassium la montre ; dans le premier cas on aurait pu conclure à une action de l'enzyme.

La trypsine, la pepsine, la collagénase et l'élastase n'ont également aucune action, ce qui n'est pas surprenant.

On peut donc, en ce qui concerne la substance fondamentale, insister sur une certaine divergence entre les résultats de l'histochimie en paraffine et en GMA : l'hyaluronidase testiculaire semble apporter les renseignements sur la composition de la fraction glucidique de la substance fondamentale puisque c'est cette fraction qui constitue le champ d'investigation des méthodes histochimiques actuelles ; au contraire, en microscopie électronique, cet enzyme ne modifie en rien l'aspect de la substance fondamentale : si cette inactivité n'est pas à mettre au compte des conditions techniques il est peut être possible de suggérer que c'est la fraction protéique de la substance fondamentale que l'on décèle sur les clichés d'électronique, hypothèse d'ailleurs étayée par Fitton-Jackson (5).

Signalons que l'inactivité de l'élastase sur la substance fondamentale en microscopie optique comme en microscopie électronique, confirme la pureté de l'enzyme que nous avons utilisé, et dont on peut considérer qu'il ne contient pas le facteur mucolytique décrit par Banga et Balo en 1956 (2) ; Hall et coll. (9 et 10) et Lœven (25).

Enfin, l'inactivité de la collagénase est à rapprocher des essais biochimiques, également négatifs, sur l'acide hyaluronique et les chondroïtines-sulfates A et B effectués par Lennan en 1954 (26).

CONCLUSION

Cette étude permet d'établir les faits suivants :

1° Il est possible d'améliorer considérablement le contraste des diverses substances conjonctives sur coupes ultrafines en choisissant le mode de fixation, d'inclusion, et de coloration. Pour les études morphologiques, la double fixation glutaraldéhydique et osmique, l'inclusion en Epon, et la coloration par l'acide phosphotungstique constituent la meilleure méthode. Lorsque l'on cherche à appliquer sur coupes ultrafines des procédés histochimiques, c'est l'inclusion au glycol méthacrylate précédée d'une fixation glutaraldéhydique

simple et suivie d'une coloration par le permanganate de potassium, qu'il convient d'employer.

2° Il est possible, grâce au glycolméthacrylate d'effectuer des digestions enzymatiques sur le tissu conjonctif.

En ce qui concerne le collagène, la trypsine est inactive, la pepsine a un effet douteux, la collagénase a une action lytique sur le collagène « jeune » ou sur les fines fibrilles du conjonctif commun, mais un effet limité sur les grosses fibrilles du tendon ; cet effet n'est cependant obtenu qu'à la faveur de concentrations importantes, et de temps d'incubation très longs, et n'est, de ce fait, pas parfaitement spécifique.

Sur l'élastine, la trypsine montre une activité partielle et irrégulière, la pepsine est très active, et surtout l'élastase a une action lytique d'une remarquable intensité et parfaitement spécifique ; l'hyaluronidase a une action modérée.

Sur la substance fondamentale la plupart des enzymes essayés, et notamment l'hyaluronidase, n'ont pas montré d'action nette, même sur la substance fondamentale du cordon ombilical.

3° La pratique de digestions enzymatiques totales et spécifiques permet de préciser les rapports entre les différents constituants du conjonctif, ceci du moins dans le cas de l'élastine : celle-ci s'est révélée constituée d'une part d'une substance sensible à l'élastase et, d'autre part, de fibrilles collagènes incluses au sein même de la substance élastique et résistant à l'élastase ; de plus, chaque fibrille élastique est solidement reliée au conjonctif ambiant par des fibrilles collagènes.

4° La pratique de digestions ménagées n'a pas permis de donner de renseignements sur l'ultrastructure intime du collagène, ni de la substance fondamentale. En revanche, ces méthodes permettent de confirmer la structure microfibrillaire de la substance élastique ; cependant, le fait que l'élastase élimine entièrement et d'emblée toute la substance élastique suppose que l'élastine est constituée soit de microfibrilles et d'une matrice de même composition chimique, soit de microfibrilles sans matrice.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ayer, J. P., Elastic tissue, *in* Hall, D. A., *Intern. Rev. Connective Tissue Research, Acad. Press.*, Londres, **2** : 33-100, 1964.
2. Banga, I. B., et Balo, J., Elastomucoproteinase and collagenmucoproteinase, the mucolytic enzymes of the pancreas, *Nature*, **178** : 310-311, 1956.
3. Bartl, P., Rosenberg, M., et Lesko, J., Glycolmethacrylate as water soluble embedding medium for the preparation of ultrathin sections, *in* Proc. European Conf. on Electron Microscopy, *Houwink et Spit., Ed.*, **2** : 619-622, 1960.
4. Dresner, E., et Schubert, M., The comparative susceptibility to collagenase and trypsin of collagen, soluble collagen and renal basement membrane, *J. Histochem. Cytochem.*, **3** : 360-368, 1955.
5. Fitton-Jackson, S., Connective tissue cells, *in* The cell, Brachet, J., et Mirsky, A. E., t. VI, ch. 6, p. 387, 1964.
6. Gross, J., The structure of elastic tissue as studied with the electron microscope, *J. Exp. Med.*, **89** : 699, 1949.
7. Gross, J., Evaluation of structural and chemical changes *in* Connective tissue, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **56** : 674-683, 1953.
8. Hall, D. A., Keech, M. K., Reed, R., Saxl, H., Tunbridge, R. E., et Wood, M. J., Collagen and elastin in connective tissue, *J. Gerontol.*, **10** : 388-400, 1955.
9. Hall, D. A., Reed, R., et Tunbridge, R. E., Structure of elastic tissue, *Nature*, **170** : 264-266, 1952.
10. Hall, D. A., Reed, R., et Tunbridge, R. E., Electron microscope studies of elastic tissue, *Exp. Cell Res.*, **8** : 35-48, 1955.
11. Karnovsky, M. J., Simple method for staining with lead at high pH, *in* Electron microscopy, *J. Bioph. Bioch. Cytol.*, **11** : 729-732, 1961.
12. Karrer, H. E., et Cox, J., An electron microscope study of the aorta in young and in aging mice, *J. Ultrastr. Res.*, **5**; 1-27, 1961.
13. Kawase, O., Electron microscopic ultrastructure of the elastic fiber, *in* Breese, S. S., Electron microscopy, Vth Intern. Congr. for Electr. Micr., Philadelphie, *Acad. Press*, New-York, 1962.
14. Kawase, O., Electron microscopic ultrastructure of the elastic fiber in arteriosclerosis, *Bull. Inst. Const. Med. Kumamoto Univ.*, **13** : suppl., 1963.
15. Keech, M. K., The effect of collagenase and trypsin on collagen. An electron microscopic study, *Anat. Record.*, **119** : 139-159, 1954.
16. Keech, M. K., The effect of collagenase on human skin collagen. Comparison of different age-groups of cases with and without « collagen disease », *Yale J. Biol. Med.*, **26** : 295-306, 1954.
17. Keech, M. K., Human skin collagen from different age groups before and after collagenase digestion. An electron microscopic study, *Ann. Rheumatic Dis.*, **14** : 19-50, 1955.
18. Keech, M. K., The effect of collagenase on the fixed and unfixed skin lesions of morphea : an electron microscope study, *J. Path. Bact.*, **77** : 351-369, 1959.
19. Kohn, R. R., et Rollerson, E., Aging of human collagen in relation to susceptibility to the action of collagenase, *J. Gerontol.*, **15** : 10-14, 1960.

20. LANSING, A. I., ROSENTHAL, T. B., ALEX, M., et DEMPSEY, E. W., The structure and chemical characterisation of elastic fibers as revealed by elastase and by electron microscopy, *Anat. Rec.*, **114** : 555-576, 1952.

21. LEDUC, E. H., et BERNHARD, W., Ultrastructural cytochemistry. Enzyme and acid hydrolysis of nucleic acids and protein, *J. Bioph. Bioch. Cytol.*, **10** ; 437-455, 1961.

22. LEDUC, E. H., et BERNHARD, W., Water-soluble embedding media for ultrastructural cytochemistry. Digestion with nucleases and proteinases, Symposium of the International Society for Cell Biology, *The interpretation of ultrastructure*, Acad. Press, New-York, **1** : 21-45.

23. LEDUC, E. H., et HOLT, S. J., Hydroxypropylmethacrylate, a new water miscible embedding medium for electron microscopy, *J. Cell Biol.*, **26** : 137-155, 1965.

24. LEDUC, E., MARINOZZI, V., et BERNHARD, W., The use of watersoluble glycolmethacrylate in ultrastructural cytochemistry, *J. Roy. Micr. Soc.*, **81** : 119-30, 1963.

25. LŒVEN, W. A., Isolation and purification of elastase by means of column electrophoresis, *Acta Physiol. Pharmacol. Néerl.*, **9** : 44-68, 1960.

26. MACLENNAN, J. D., Bacterial collagenases, *Bull. New-York, Acad. Med.*, **30** : 997-998, 1954.

27. MANDI, I., Collagenases and elastases, NORD, F. F. *Advan. Enzymol.*, **23** : 163-264, 1961.

28. MARINOZZI, V., Silver impregnation of ultrathin sections for electron microscopy, *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, **9** : 121-134, 1961.

29. NISHIGAI, M., NAGAI, Y., et NODA, H., Partial collagenase digestion of the fiber structure of collagen, *J. Biochem.*, **48** : 152-154, 1960.

30. PARTRIDGE, S. M., Elastin, *Advances in Protein Chemistry*, **17** : 227-302, 1962.

31. PEASE, D. C., et MOLINARI, S., Electron microscopy of muscular arteries pial vessels of the cat and monkey, *J. Ultrastr. Res.*, **3** : 447-468, 1960.

32. SPRINGELL, P. H., Enzymic degradation of collagen, *Proc. Intern. Wool Textile Res. Conf.*, Melbourne, C. 217-226, 1955.

33. SUWA, K., An electron microscope study on the aortic media in human wih special reference to the innervation of the tunica media, *Acta Med. Okayama*, **16** : 1-13, 1962.

34. THOMAS, J., et PARTRIDGE, S. M., Elastase activity of proteolytic enzymes, *Biochem. J.*, **74** : 600-607, 1960.

35. TUNBRIDGE, R. E., TATTERSALL, R. N., HALL, D. A., ASTBURY, W. T., et REED, R., The fibrous structure of normal and abnormal human skin, *Clin. Sci.*, **11** : 215-332, 1952.

36. WATERHOUSE, D. F., et IRZYKIEWICZ, H., An examination of proteolytic enzymes from several insects for collagenase activity, *J. Insect. Physiol.*, **1** : 18-22, 1957.

37. YOKOTA, H., Histochemical and electronmicroscopical studies on elastic fibers. I. Electronmicroscopical observation of bovine *ligamentum nuchae* in ultrathin sections after elastase treatment, *Kumamoto Med. J.*, **10** : 25-36, 1957.

ULTRASTRUCTURE DES MACROPHAGES APRÈS PHAGOCYTOSE DE BACILLES DE KOCH *†

A. DUMONT.

Département de pathologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.

La transformation des macrophages en cellules épithélioïdes et en cellules géantes multinuclées contenant parfois des corps de Schaumann est connue depuis longtemps dans les granulomes tuberculeux. Cependant, on ignore à peu près complètement le déterminisme et la nature de ces transformations. Ce type de réaction inflammatoire est d'autant plus complexe que l'agent lui-même a une composition chimique bien particulière et que l'hôte, suivant l'espèce, peut manifester des phénomènes d'hypersensibilité à cet agent.

Afin de tenir compte de ces facteurs, on a utilisé le hamster qui, tout en étant susceptible à l'infection, ne semble pas présenter de phénomènes d'hypersensibilité au bacille de Koch (10). Ceci permet l'étude des modifications des macrophages directement attribuables au bacille.

Des granulomes ont été provoqués chez le hamster par injection intrapéritonéale de bacille de Koch tué à la chaleur et de BCG vivant. Ils ont été prélevés après un intervalle variant de trois jours à quatre semaines. Les prélèvements ont été fixés dans l'acroléine et la glutaraldéhyde, postfixés dans l'acide osmique, enrobés dans l'Epon 812 et examinés au microscope électronique. On a utilisé comme témoins des macrophages obtenus dans les exsudats péritonéaux, produits par injection de glycogène selon la technique de Suter (12).

* Travail présenté à la VIII[e] Réunion plénière de la Société anatomique de Paris (Congrès des anatomo-pathologistes de langue française), à Québec, le 10 septembre 1965.

† Ce travail a été publié en anglais, avec la collaboration du docteur H. Sheldon : *Changes in the fine structure of macrophages in experimentally produced tuberculous sarcomas in hamsters, Lab. Invest.*, **14** : 2034-2055, 1965.

RÉSULTATS

Les modifications cytologiques sont identiques après phagocytose de bacilles morts ou de BCG vivant. Par comparaison avec les macrophages d'exsudats produits par injection de glycogène, où le noyau est lobulé, le cytoplasme dense et les organelles peu développées, les premières modifications observées dans les granulomes au début consistent en un arrondissement des noyaux des macrophages et en une augmentation du nombre des mitochondries. Le cytoplasme contient de plus un grand nombre de microvésicules provenant de l'appareil de Golgi.

Les bacilles phagocytés sont présents dans le cytoplasme à l'intérieur de vésicules bordées d'une double membrane ; ces vésicules contiennent aussi, en quantité variable, une substance de faible densité électronique. On utilisera le terme de phagosomes (7 et 11) pour désigner ces vésicules et leur contenu.

Au moment de la formation des phagosomes, on observe trois modifications dans le cytoplasme des macrophages.

La première consiste en une diminution de la densité électronique du cytoplasme (figure 1). Ce phénomène s'explique par une infiltration de l'hyaloplasme par une substance de faible densité. Il existe ainsi deux types de macrophages : des macrophages à cytoplasme clair, d'autres, foncé, qui tous deux correspondent en microscopie optique aux cellules épithélioïdes.

La deuxième modification consiste en l'apparition dans le cytoplasme de granules à contenu

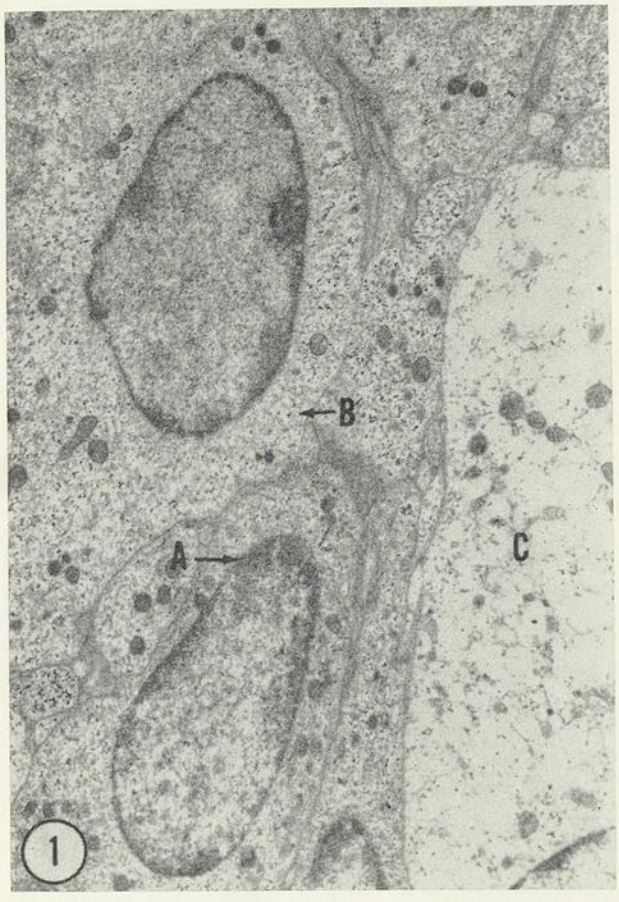


Figure 1. — Cette microphotographie illustre des macrophages présentant de A à C une perte progressive de densité du cytoplasme (5214×).

homogène et dense limités par une membrane unique. Ces granules apparaissent d'abord sans relation apparente avec les phagosomes, puis ils s'y accolent et commencent à les englober (figure 2). Ce faisant, ils respectent un moment la membrane du phagosome qui finalement disparaît. Les phagosomes deviennent alors des vacuoles digestives (7).

La troisième modification consiste en l'apparition dans le cytoplasme de vésicules contenant une substance de faible densité. Ces vésicules entourent également les phagosomes.

Ultérieurement des granulations denses forment des anneaux concentriques autour des bacilles dans ce matériel pâle. Sur ces anneaux apparaissent des cristaux en forme d'aiguilles. Ce processus conduit à la formation d'un corps de Schaumann (figures 3 et 4). Ce dernier s'accroît aux dépens de sa couche externe par addition de nouveaux anneaux calcifiés à la suite de phagocytoses successives (figure 4).

DISCUSSION

D'après ces observations, les macrophages du hamster présentent donc deux mécanismes pour disposer des phagosomes contenant les bacilles tuberculeux.

Le premier de ces mécanismes consiste en la formation de vacuoles digestives par l'action sur les phagosomes des granules à contenu dense. Ces granules denses correspondent aux structures qui contiennent des enzymes hydrolytiques et qui sont connues sous le nom de lysosomes primaires (5, 6 et 7). Le transfert d'enzymes hydrolytiques dans les phagosomes a été démontré par des études biochimiques et histochimiques de Cohn et

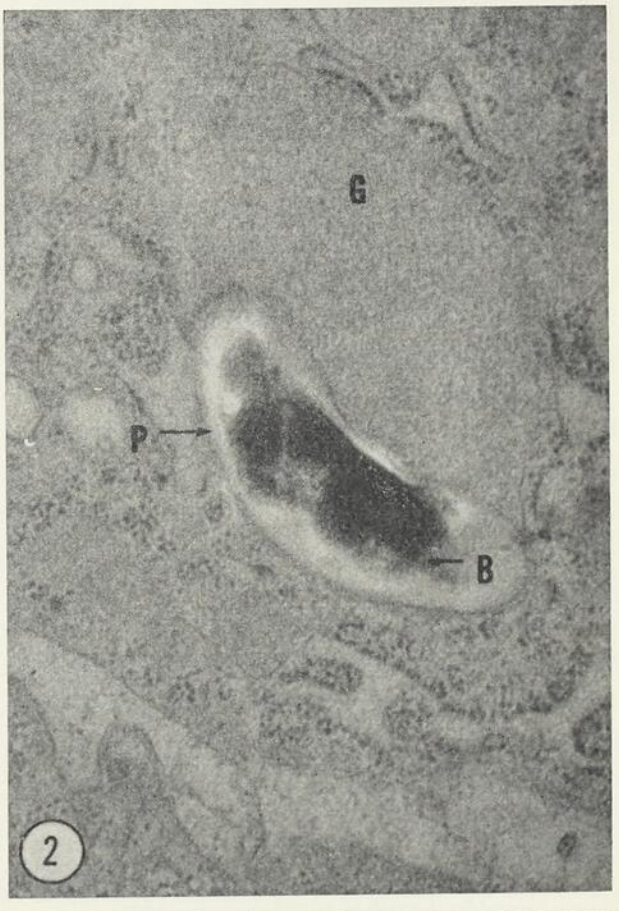


Figure 2. — Portion du cytoplasme d'un macrophage montrant un phagosome (P) contenant un bacille de Koch (B) en voie de se faire entourer par un lysosome (g) (31,600×).

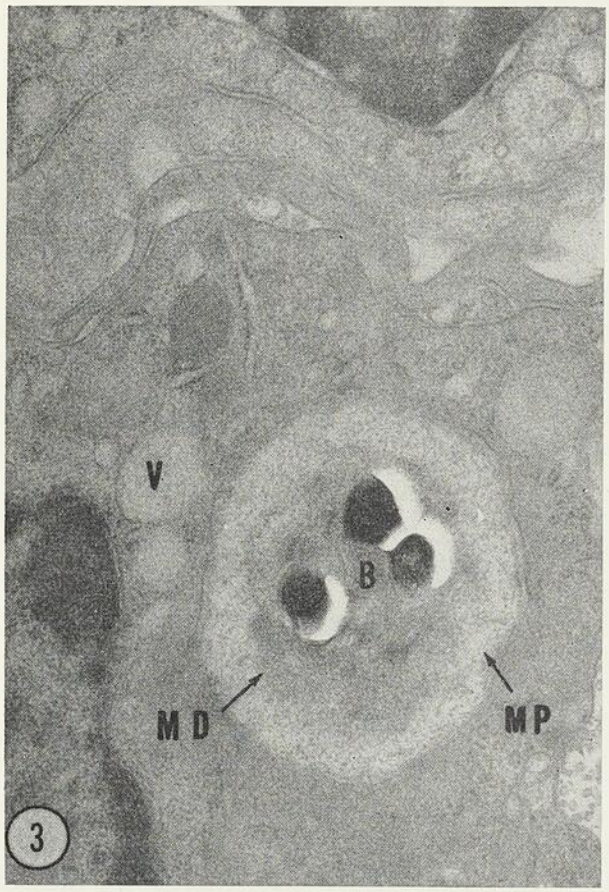


Figure 3. — Portion du cytoplasme d'un macrophage montrant des bacilles (B) entourés par du matériel pâle (M. P.). Dans ce matériel, on note des granulations plus denses (M.D.). Le matériel pâle est visible dans des vacuoles (v) dans le cytoplasme (18,000×).

Hirsch (2, 3 et 4). Le mécanisme de transfert semble différent chez le macrophage de celui qui a été décrit chez le neutrophile (8 et 13) où le lysosome fusionne sa membrane avec celle du phagosome. Ce phénomène n'a pas été observé dans cette étude. Les fusions de membranes l'ont été entre membranes de deux ou plusieurs lysosomes qui peuvent entourer plusieurs phagosomes à la fois.

Le sort des phagosomes entourés qui ont perdu leur membrane propre pour devenir des vacuoles digestives et les étapes de la dégradation bacillaire sont encore inconnus. Cette étude n'offre pas de preuves formelles que les bacilles tuberculeux puissent être digérés à l'intérieur des vacuoles digestives. Allen et ses collaborateurs (1) ont démontré que le bacille de la lèpre pouvait encore être identifié à l'intérieur de telles vacuoles cinq mois après phagocytose.

Le deuxième mécanisme dont disposent les macrophages pour disposer des phagosomes qui contiennent des bacilles de Koch est lié à la formation de corps de Schaumann par l'action sur les phagosomes de vésicules contenant, cette fois, du matériel de faible densité électronique. La nature de ce matériel est inconnue de même que celle du matériel granuleux qui y apparaît en formations concentriques. Williams (14) a démontré que les corps de Schaumann étaient constitués de phosphates et de carbonates de calcium et de fer, Rasmussen et Caulfield (9), que les cristaux étaient de l'hydroxy-apatite.

Un dernier point soulevé par cette étude intéresse la nature des cellules épithélioïdes et leur relation avec les macrophages à cytoplasme pâle

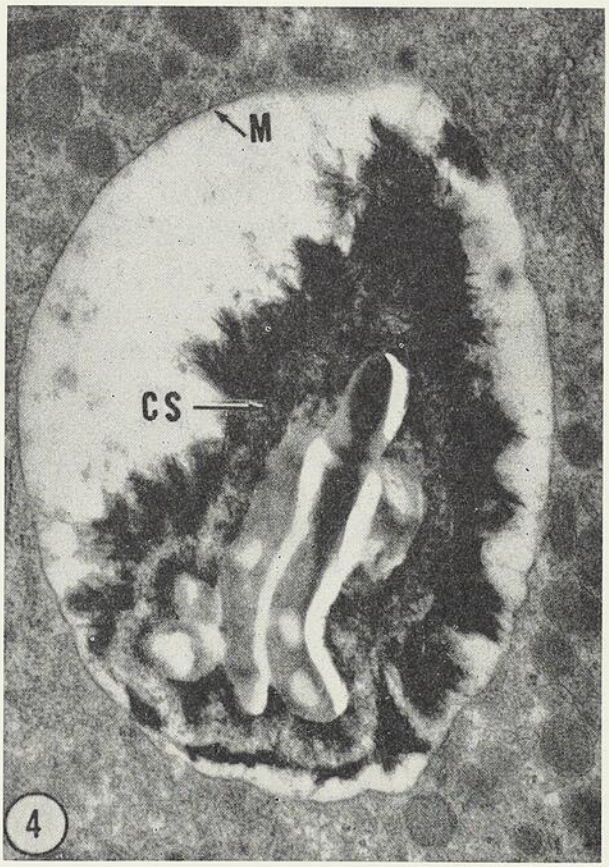


Figure 4. — Microphotographie d'un corps de Schaumann (C. S.) constitué au centre de bacilles de Koch, entourés de matériel pâle et d'aiguilles très denses. Ce corps de Schaumann est contenu dans un phagosome bordé d'une membrane (M) (15,200×).

et foncé. Les deux types correspondent en microscopie optique à des cellules épithélioïdes. En comparant des cellules épithélioïdes à ces macrophages d'exsudat, on se rend compte que la pâleur du cytoplasme est secondaire à la réaction inflammatoire. La cellule épithélioïde est donc primitivement une cellule foncée dont l'acidophilie telle qu'observée au microscope optique, dépend du grand nombre de mitochondrie et de lysosomes primaires ou secondaires.

Le caractère épithélioïde des macrophages pourrait peut-être représenter une forme d'évolution commune à tous les macrophages qui participent à une réaction inflammatoire chronique.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALLEN, J. M., BRIEGER, E. M., et REES, R. J., Electron microscopy of the host-cell parasite relation in murine leprosy, *J. Path. Bact.*, **89** : 301, 1965.
2. COHN, Z. A., The fate of bacteria within phagocytic cells. The degradation of isotopically labelled bacteria by PMN leukocytes and macrophages, *J. Exp. Med.*, **117** : 27, 1963.
3. COHN, Z. A., et HIRSCH, J. G., The isolation and properties of the specific cytoplasmic granules of rabbit polymorphonuclear leucocytes, *J. Exp. Med.*, **112** : 983, 1960.
4. COHN, J. A., HIRSCH, J. G., et WIENER, E., *in* de REUCK, A. U. S., et CAMERON, M. P., Ciba foundation symposium on lysosomes, p. 126, *Little, Brown and Co.*, Boston, 1963.
5. DE DUVE, C., Lysosomes, a new group of cytoplasmic particles, *in* HAGASHI, T., Subcellular particles, p. 128. *The Ronald Press Co.*, New York, 1959.
6. DE DUVE, C., The lysosome concept, *in* de REUCK, A. V. S., et CAMERON, M. P., Ciba foundation symposium on lysosomes, pp. 1-35, *Little, Brown and Co.*, Boston, 1963.
7. De DUVE, C., From cytases to lysosomes, *Fed. Proc.*, **23** : 1045, 1964.
8. LOCKWOOD, W. R., et ALLISON, F. J., Electron micrographic studies of phagocytic cells. II. Observations on the changes induced into cytoplasm content of human granulocytes by the ingestion of rough pneumococcus, *Brit. J. Exp. Path.*, **45** : 294, 1964.
9. RASMUSSEN, P., et CAULFIELD, J. B., The ultrastructure of Schaumann bodies in the golden hamster, *Lab. Invest.*, **9** : 330, 1960.
10. STEENKEN, W. J. R., et WAGLEY, P. F., Comparison of the golden hamster to the guinea pig following inoculations of virulent tubercle bacilli, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **60** : 255, 1945.
11. STRAUS, W., Colorimetric analysis with N, N-dimethyl-p-phenylenediamine of the uptake of intravenously injected horseradish peroxidase by various tissues of the rat, *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, **4** : 541, 1958.
12. SUTER, E., The multiplication of tubercle bacilli within normal phagocytes in tissue culture, *J. Exp. Med.*, **96** : 137, 1952.
13. ZUCKER-FRANKLIN, D., et HIRSCH, J. G., Electron microscope studies on the degranulation of rabbit peritoneal leukocytes during phagocytosis, *J. Exp. Med.*, **120** : 569, 1964.
14. WILLIAMS, W. J., The nature and origin of Schaumann bodies, *J. Path. Bact.*, **79** : 193, 1960.

L'ULTRASTRUCTURE DE LA MEMBRANE BASALE ET SES RAPPORTS AVEC LE TISSU CONJONCTIF*†

Sergio A. BENCOSME, M. D., Ph. D.,
M. S. YOUNES, M. D., et A. MARTÍNEZ-PALOMO,[1] M. D.,
Départements de pathologie et d'obstétrique et de gynécologie,
Queen's University et Kingston General Hospital,
Kingston, Ontario, Canada.

Le terme de membrane basale, appliqué tant à la microscopie optique qu'à la microscopie électronique, tend à créer une certaine confusion. La plupart des investigateurs ont défini la membrane basale, telle qu'elle apparaît au microscope optique, comme une formation se colorant positivement par la méthode à l'acide périodique-Schiff (PAS) et séparant les épithéliums du tissu conjonctif sous-jacent (16). On a fréquemment mentionné que la membrane basale qui apparaît en relation intime avec des formations épithéliales, dérive de la condensation de la substance fondamentale du tissu conjonctif (23 et 28). Ce point, pourtant, est loin de faire l'unanimité (8 et 28). En considérant la nature possible de la membrane basale, il est intéressant de noter que, normalement, on ne trouve pas, au microscope électronique, des fibres de collagène dans les membranes basales (16). D'ailleurs, l'épaisseur de la membrane basale observée au microscope optique diffère sensiblement de l'épaisseur de la membrane basale vue au microscope électronique.

LA MEMBRANE BASALE DU COL UTÉRIN

Des études précédentes, faites en microscopie électronique, ont démontré que l'épithélium du col utérin est séparé du tissu conjonctif sous-jacent par une membrane ayant une certaine densité électronique, et d'une épaisseur de 0,03 μ (9). Il est évident qu'une telle membrane est bien trop mince pour qu'elle puisse être vue au microscope optique. En face de ces faits, on peut bien se demander qu'est-ce qu'on voit au microscope optique et qui est décrit comme une membrane basale colorée positivement par le PAS ou par l'acide périodique-méthénamine à l'argent (PASM).

En vue d'éclaircir les relations exactes entre les membranes basales vues au microscope optique et au microscope électronique, de même que les relations de ces membranes avec les éléments du tissu conjonctif, nous avons étudié, par microscopie optique et microscopie électronique, la région du col utérin où se rencontrent l'épithélium et le stroma (35). Ci-dessous nous donnons un résumé de ce travail. En comparant les résultats obtenus par une étude de sections consécutives faites sur matériel inclus à l'Epon, colorées par le PASM et examinées au microscope optique et électronique, il fut possible d'obtenir une idée claire des éléments qui entrent dans la formation de la membrane, telle qu'elle est décrite au microscope optique. De ces études, nous avons conclu que la région où se rencontrent l'épithélium et le stroma et qui correspond topographiquement à la membrane basale vue au microscope optique, est constituée par : *a*) une membrane basale telle qu'elle apparaît au microscope électronique et,

* Travail présenté à la VIII[e] Réunion plénière de la Société anatomique de Paris (Congrès des anatomo-pathologistes de langue française), à Québec, le 10 septembre 1965.

† Travail réalisé grâce à des octrois de l'*Ontario Cancer Treatment and Research Foundation* et du Conseil de la recherche médicale (Canada).

1. Le docteur Martínez-Palomo est boursier de l'université nationale de Mexico.

par conséquent, composée de ces deux couches, la *lamina lucida* et la *lamina densa* ; et, *b*) par une bande sous-jacente formée de fibres de tissu conjonctif (figures 1, 2, 3 et 4).

Parmi les éléments du tissu conjonctif qui composent cette bande, on trouve des fibres de trois types différents :

a) Les fibres de collagène, avec un diamètre de 250 à 700 Å et une périodicité typique se retrouvent en abondance dans cette bande ;

b) Partant de la *lamina densa* à angle droit, on trouve de nombreuses fibrilles mesurant 150 à 200 Å de diamètre, fréquemment entassées les unes sur les autres. Ces fibres ne présentent point la périodicité typique du collagène, mais on voit souvent une striation transversale qui n'est cependant pas de forme périodique (25) ;

c) Des faisceaux, composés d'un matériel filamenteux se trouvent fréquemment près de la région périphérique de la « bande limitante » ; le matériel filamenteux semble alors composé de fibrilles qui ont un diamètre approximatif de 100 Å (microfilaments).

Il ressort de nos études morphologiques au moyen du microscope électronique, que ce que l'on désigne, au microscope optique, comme membrane basale du col utérin, possède une grande quantité de fibres de collagène. En plus, nos expériences avec la collagénase nous ont montré qu'on peut abolir complètement les réactions positives au PAS et PASM de la membrane basale, apparaissant au microscope optique. Ceci nous indique que ces réactions sont étroitement liées à la présence de matériel collagénique. Vu que nous n'avons pas fait d'études en microscopie électronique sur du matériel traité à la collagénase, il nous est impossible, dans l'ordre actuel des choses, de faire un commentaire valable sur la digestion possible, par cet enzyme, de la *lamina densa* et des fibres qui partent à angle droit de cette même *lamina densa*. Tout ce que nous pouvons dire, c'est qu'il est du moins probable que les fibres qui partent à angle droit de la *lamina densa* soient sensibles à la collagénase, vu que ces fibres contribuent, dans une large mesure, à la formation de la membrane basale du col utérin vue au microscope optique. Pour les mêmes raisons, il nous est impossible présentement de nous prononcer sur la nature collagénique ou non des microfilaments. Très récemment, Haust (17) a discuté la littérature inhérente à ces microfibrilles. Cet auteur favorise plutôt l'hypothèse selon laquelle ces fibrilles représentent un précurseur commun du collagène et du tissu élastique.

Il est évident, d'après ces études, que la membrane basale du col utérin, telle que décrite au microscope optique, est composée de façon prédominante, d'éléments du tissu conjonctif. Si ceci est vrai, la membrane basale du col utérin n'est certainement pas la formation idéale pour une étude ayant pour but de déterminer la nature collagénique de la *lamina densa* puisque dans cet organe cet élément ne peut être reconnu au microscope optique. Il y a cependant, dans l'économie, une membrane basale, celle du glomérule rénal, qui se prête à ce genre d'étude d'une façon admirable. En effet, du point de vue topographique, la membrane basale du glomérule rénal, examinée au microscope optique, représente la même formation que celle qu'on observe sous le microscope électronique.

LA MEMBRANE BASALE DU GLOMÉRULE RÉNAL

Il est bien connu que la membrane basale du glomérule rénal est très riche en matériel se colorant intensément par le PAS et le PASM. Toutefois, on n'a jamais pu déterminer la présence de fibres de collagène au cours des nombreuses études portant sur l'ultrastructure de cette membrane. Une discussion sur ce sujet a été donnée ailleurs (2). Ces observations de caractère négatif sont d'autant plus intéressantes qu'on considère les résultats des études biochimiques sur cette membrane. Ces dernières démontrent que la membrane basale glomérulaire est en effet de nature collagénique (5 et 20). Il est intéressant de souligner ici que la membrane basale glomérulaire apparaît, ultrastructurellement, à tous points de

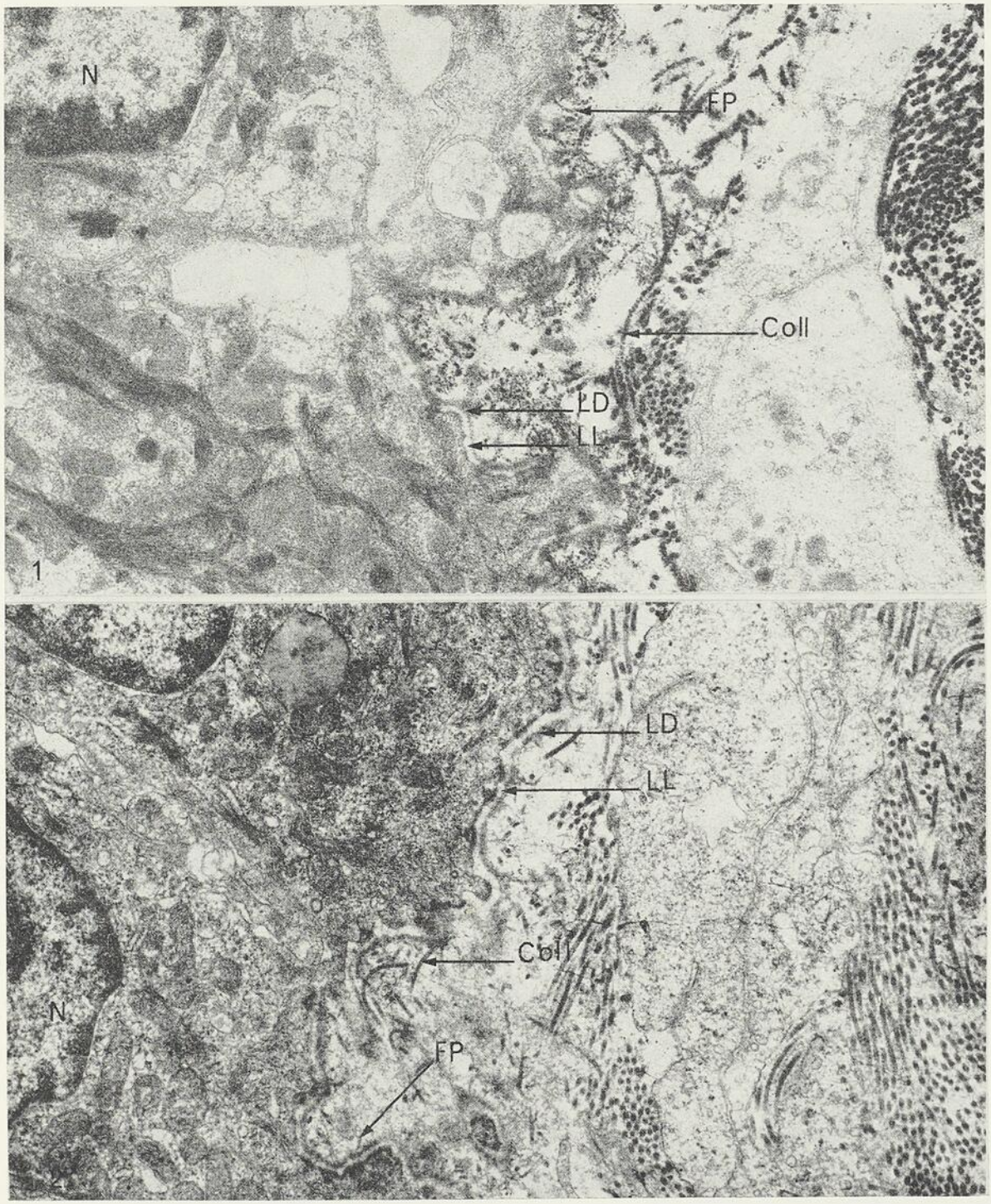


Figure 1. — Coupe du col utérin humain à la jonction du stroma et de l'épithélium. À noter, la forte concentration de fibres conjonctives près de la *lamina densa*. *Coll.*, collagène; *FP*, fibres perpendiculaires; *LD, lamina densa*; *LL, lamina lucida*; *N*, noyau d'une cellule épithéliale. Coloration au PASM. ×15 000.

Figure 2. — Col utérin humain. L'étude des figures 1 et 2 donne une idée claire de la relation existant entre les formations fortement colorées au PASM et celles ayant subi les colorations habituelles de la microscopie électronique. Cette figure permet également une meilleur orientation en vue de la figure 3. *Coll.*, fibres de collagène; *FP*, fibres perpendiculaires; *LD, lamina densa*; *LL, lamina lucida*; *N*, noyau d'une cellule épithéliale. Acétate d'uranyl et citrate de plomb. ×15 000.



Figure 3. — À un fort grossissement cette micrographie montre la jonction de l'épithélium basal du col utérin avec le stroma conjonctif sous-jacent. On peut voir en détail la bande de tissu conjonctif en relation immédiate avec l'épithélium. *LD, lamina densa*; *LL, lamina lucida*; *Coll.,* fibres de collagène; *FP,* fibres perpendiculaires; *MF,* microfilaments. Acétate d'uranyl et citrate de plomb. ×55 000.

Figure 4. — Coupe montrant les bandes dépourvues de périodicité typique au niveau des fibres (*FP*) originant perpendiculairement de la *lamina densa* (*LD*); *LL, lamina lucida.* Acétate d'uranyl et citrate de plomb. ×170 000.

vue identique à la *lamina densa* du col utérin aussi bien qu'à celles d'autres organes.

Pour déterminer si la membrane basale glomérulaire était composée d'éléments de nature collagénique, nous avons recherché l'effet de la collagénase sur cette membrane. En employant une technique décrite auparavant (35) nous avons démontré que la collagénase digère la membrane basale glomérulaire de telle sorte que celle-ci ne se colore plus par le PAS ou le PASM (figures 5 et 6). Ces observations s'accordent avec les résultats des travaux de Lazarow et Speidel (20). En effet, ces auteurs, travaillant sur des membranes basales glomérulaires isolées et provenant de patients diabétiques ont démontré, à l'aide de la microscopie électronique, que la collagénase digérait en partie cette membrane. S'il est bien vrai que l'ultrastructure de la *lamina densa* dans plusieurs organes est sensiblement la même, on ne peut tout de même pas généraliser et conclure que ce qui est vrai de la *lamina densa* glomérulaire, l'est également de *lamina densa* d'autres organes.

En se basant sur des études immunologiques et de microscopie électronique, Pierce et coll. (26) ont suggéré la présence de deux substances antigéniques dans la membrane basale glomérulaire. L'une serait d'origine épithéliale ; l'autre d'origine conjonctive. Les idées de ces auteurs concordent bien avec les résultats obtenus en microscopie électronique au cours d'études sur le rein embryonnaire humain (27) de même qu'avec les résultats obtenus sur le rein, dans des conditions expérimentales (21 et 32) ou avec du matériel humain (30). Tous ces travaux démontrent, d'une manière plus ou moins claire, que la membrane basale glomérulaire est elle-même formée d'une membrane basale d'origine épithéliale et d'une autre d'origine endothéliale.

En relation avec cette conception sur la double origine de la membrane basale glomérulaire, il est intéressant de noter que certains auteurs (1 et 12) ont décrit, dans les cellules épithéliales glomérulaires, un matériel semblable à celui de la *lamina densa* à l'intérieur d'une citerne ergastoplasmique dilatée. Nous avons vu des images semblables dans le rein de rats avec une néphrose à l'uranium (figure 7). Il est important de souligner ici que ces structures interprétées comme membranes basales logées au sein de l'ergastoplasme, se colorent avec le PASM avec une intensité comparable à celle de la *lamina densa* (figure 8). A cet égard, la présence fréquente d'un matériel PASM positif à l'intérieur des pédicelles des cellules épithéliales glomérulaires (figure 9) peut être significatif. Très récemment, Hall (15) a essayé d'expliquer les divergences existant entre les rapports discutant l'ultrastructure de la membrane basale glomérulaire et ceux traitant de la chimie de cette membrane. Cet auteur a suggéré un modèle pour expliquer l'ultrastructure de cette membrane en se basant sur ses études de microscopie électronique de haute résolution. Hall pense que la membrane basale glomérulaire est formée par des microfibrilles de molécules de tropocollagène, lesquelles sont entourées d'une très fine couche de substance mucopolysaccharide. L'auteur croit donc que ce modèle, non seulement explique la grande affinité de cette membrane pour le PAS, mais aussi la présence de matériel collagénique, bien qu'au microscope électronique on ne puisse voir de fibres de collagène typiques. Quoiqu'il en soit, il semble que, malgré l'absence de fibres de collagène à périodicité typique au niveau de la *lamina densa* de la membrane basale glomérulaire, on peut conclure d'après nos propres travaux aussi bien que de ceux des autres, que cette membrane contient une proportion considérable de matériel collagénique.

LE MÉSANGIUM ET SA RELATION AVEC LA MEMBRANE BASALE ET LE TISSU CONJONCTIF

Le mésangium représente une forme très intéressante du tissu conjonctif, où l'on retrouve des éléments tout à fait caractéristiques : la cellule mésangiale qui est entourée d'une matrice fibrillaire, la matrice mésangiale (figure 10).

En nous basant sur la littérature qui discute le mésangium au niveau de la microscopie optique, nous avons l'impression que cette région est considérée comme étant positive au PAS et au PASM.

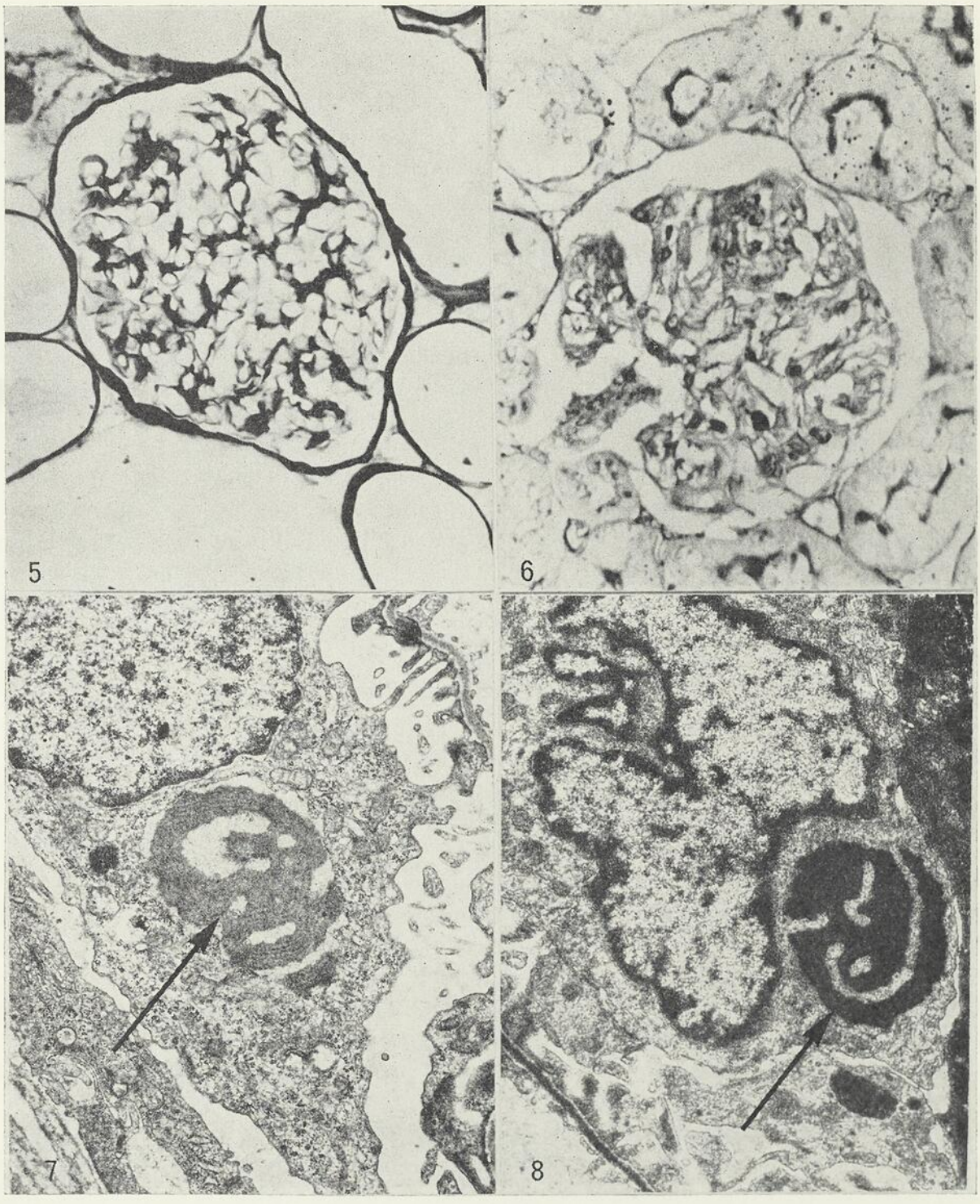


Figure 5. — Coupe d'un glomérule rénal coloré par le PASM et inclus à la paraffine, servant de contrôle pour la figure 6. ×650.

Figure 6. — Coupe d'un glomérule rénal coloré par le PASM après incubation à la collagénase. La membrane ne se colore pas. Coloration de fonds au trichrome. ×650.

Figure 7. — Néphropathie à l'uranium. Cellule épithéliale glomérulaire montrant un matériel dense dans une citerne ergastoplasmique (flèche). Acétate d'uranyl et citrate de plomb. ×12 000.

Figure 8. — Le matériel dense à l'intérieur de la citerne ergastoplasmique (flèche) se colore avec la même intensité que la membrane basale. PASM. ×12 000.

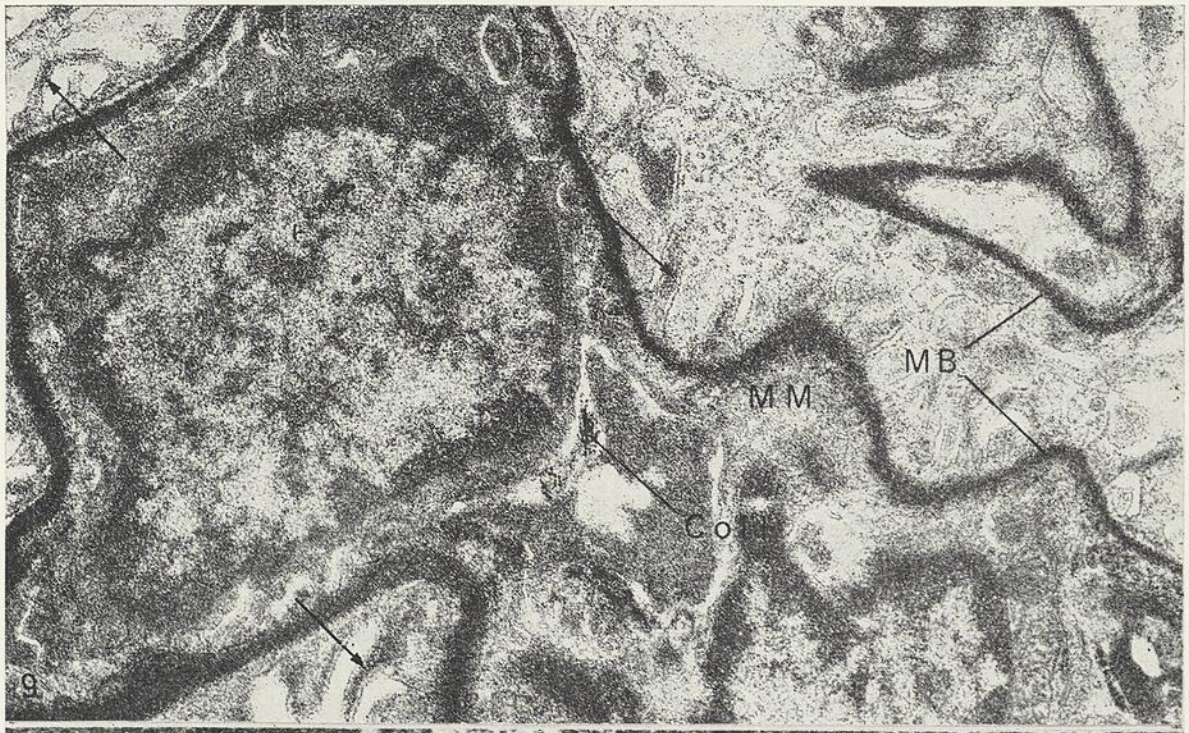




Figure 9. — Rein de rat. Néphropathie à l'uranium. Région mésangiale avec quelques fibres de collagène (*Coll.*). La matrice mésangiale (MM) ne se colore pas aussi fortement que la membrane basale (MB). Les pédicelles des cellules épithéliales montrent un matériel dense (flèches). PASM. ×20 000.

Figure 10. — Rein de rat. Néphropathie à l'uranium. Région du mésangium glomérulaire où l'on aperçoit des nombreux faisceaux de fibres de collagène à l'intérieur de la matrice mésangiale. La nature fibrillaire de cette matrice est évidente dans certaines régions (flèches). *CM,* cellule mésangiale. Acétate d'uranyl et citrate de plomb. ×36 000.

Dans des coupes fines au PASM et, surtout, au microscope électronique, il est évident que la matrice mésangiale ne se colore pas aussi fortement que la *lamina densa* (figure 9). Ces faits établissent, en sorte, une séparation entre la matrice mésangiale d'une part et la *lamina densa* d'autre part. La littérature à propos de l'ultrastructure de la matrice mésangiale est pauvre. Ce n'est que récemment qu'on vient de décrire la nature fibrillaire de cette matrice dans des conditions normales (10) et pathologiques (11 et 31). Auparavant, cette région était considérée comme étant de même nature que la membrane basale, de sorte que le terme *basement membrane-like material* avait été employé fréquemment pour désigner la matrice mésangiale. Il a fallu démontrer une différence structurale entre la *lamina densa* glomérulaire et la matrice mésangiale avant de pouvoir être certain que cette dernière n'était pas de nature identique à la première. La nature conjonctive du mésangium et, par conséquent, de la matrice mésangiale, a fait l'objet de nombreux rapports souvent en désaccord. Tout de même récemment, des fibres de collagène typiques ont été démontrées au niveau du mésangium dans des conditions pathologiques (3, 6, 14 et 31), et aussi, quoique moins clairement, chez des animaux normaux (19 et 34). Jusqu'à présent, l'affection où l'on retrouve la plus grande quantité de fibres de collagène typiques dans le mésangium a été rapportée par Bencosme et coll. (3) chez des rats traités à l'uranium, comme on peut le constater dans la figure 10. La production de collagène est massive au niveau du mésangium et caractéristique du point de vue ultrastructural. Chez l'homme, il est aussi possible de retrouver des fibres de collagène en quantités élevées au niveau du mésangium, dans l'affection connue sous le nom de glomérulonéphrite lobulaire (13 et 14).

MEMBRANE BASALES DES CAPILLAIRES

L'observation de fibres de collagène dans la membrane basale à l'aide du microscope électronique est bien rare. Cependant, quelquefois on peut les rencontrer dans les membranes basales épaisses des capillaires chez les diabétiques (4). Ces fibres de collagène ont un diamètre réduit ; elles ne sont pas très nombreuses et se disposent concentriquement autour de la lumière du vaisseau. Ces petites fibres de collagène peuvent se former, d'une façon inconnue, au sein de la membrane basale. Si tel était le cas, les péricytes pourraient représenter la cellule responsable de la formation du collagène. Une autre explication de ces faits serait qu'en même temps que la membrane basale s'épaissit elle s'étend périphériquement au-delà de la région des fibres de collagène péricapillaires, incorporant de cette façon ces fibres dans la substance de la *lamina densa*.

Ces observations et discussions démontrent que les « membranes basales », quoique ayant beaucoup de similitudes, telles que certaines réactions histochimiques et des apparences ultrastructurales semblables, peuvent néanmoins présenter des différences considérables du point de vue morphologique et probablement aussi du point de vue biochimique. La diversité dans l'organisation structurale des membranes basales en général, se manifeste, non seulement dans les études morphologiques auxquelles nous avons fait allusion antérieurement, mais se rencontre également dans des études biochimiques (7, 20 et 29), physiques (18, 20 et 24), et immunologiques (26) portant sur la membrane basale normale et pathologique.

Il est évident que, dans un avenir prochain, l'application des nouvelles techniques qui permettent de déterminer la constitution chimique, de même que les changements de ces substances avec le temps, au niveau des ultrastructures, va nous permettre une compréhension claire de la nature de la membrane basale.

REMERCIEMENTS

Nous remercions très vivement le docteur Jacques Proulx pour sa collaboration à la traduction de ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANDRES, G. A., *et al.*, Electron microscopic studies of experimental nephritis with ferritin-conjugated antibody ; the basement membranes and cisternae of visceral epithelial cells in nephritic rat glomeruli, *J. Exp. Med.*, **115** : 929-36, 1962.

2. BENCOSME, S. A., et BERGMAN, B., The ultrastructure of human and experimental glomerular lesions, *International Review of Experimental Pathology*, Academic Press, **1** : 139-208, 1962.
3. BENCOSME, S. A., *et al.*, Acute reactions with collagen production in renal glomeruli of rats as studied electron microscopically, *J. Ultrastruct. Res.*, **3** : 171-185, 1959.
4. BENCOSME, S. A., *et al.*, Diabetic capillary angiopathy in human skeletal muscle, *Amer. J. Med.*, **40** : 67-77, 1965.
5. BONTING, S. L., *et al.*, Quantitative histochemistry of the nephron. VI. Hydroxyproline in the human glomerulus, *J. Clin. Invest.*, **40** : 177-180, 1961.
6. DACHS, S., *et al.*, Diabetic nephropathy, *Amer. J. Path.*, **44** : 155-168, 1964.
7. DISCHE, Z., The glycans of the mammalian lens capsule — a model of basement membranes, *in* SIPERSTEIN, M. D., COLWELL, A. R., Sr., et MEYER, K., éd., Small blood vessel involvement in diabetes mellitus, pp. 201-213, *American Institute of Biological Sciences*, Washington, D.C., 1964.
8. DOUGHERTY, C. M., The epithelium-stroma junction in the uterine cervix, *Amer. J. Obst. & Gynec.*, **81** : 911-924, 1961.
9. DOUGHERTY, C. M., et LOW, F. J., The fine structure of the basement membrane of the uterine cervical epithelia, *Amer. J. Obst. & Gynec.*, **76** : 839-850, 1958.
10. FARQUHAR, M. G., Glomerular permeability investigated by electron microscopy, *in* SIPERSTEIN, M. D., COLWELL, A. R., Sr., et MEYER, K., éd., Small blood vessel involvement in diabetes mellitus, pp. 31-38, *American Institute of Biological Sciences*, Washington, D. C., 1964.
11. FARQUHAR, M. G., Electron microscopic studies of the diabetic kidney, *in* SIPERSTEIN, M. D., COLWELL, A. R., Sr., et MEYER, K., éd., Small blood vessel involvement in diabetes mellitus, pp. 73-80, *American Institute of Biological Sciences*, Washington, D. C., 1964.
12. FARQUHAR, M. G., *et al.*, Glomerular permeability. I. Ferritin transfer across the normal glomerular capillary wall, *J. Exp. Med.*, **113** : 47-66, 1961.
13. GALLE, P., *et al.*, Apport de la microscopie électronique à la connaissance du syndrome néphrotique, *Path.-Biol.*, **10** : 645-659, 1962.
14. HABIB, R., *et al.*, Clinical, microscopic and electron microscopic data in the nephrotic syndrome of unknown origin, 70-102, *in* WOLSTENHOLME, G. E. W., et CAMERON, M. P., éd., Renal biopsy, *Ciba Foundation Symposium*, 1961.
15. HALL, B. V., Renal glomerular basement membrane as a macromolecular system forming a complex multiple random-slit molecular filter, *Anat. Rec.* **151** : 356-357, 1965.
16. HAM, A. W., et LEESON, T. S., Histology, pp. 143, 4e éd., *Lippincott, Co.*, Philadelphie, 1961.
17. HAUST, M. D., Fine fibrils of extracellular space (microfibrils). Their structure and role in connective tissue organization, *Amer. J. Path.*, **47** : 1113-1137, 1965.
18. LACY, P. E., Electron microscopy of the beta cells of the pancreas, *in* SIPERSTEIN, M. D., COLWELL, A. R., Sr., et MEYER, K., éd., Small blood vessel involvement in diabetes mellitus, pp. 97-100, *American Institute of Biological Sciences*, Washington, D.C., 1964.
19. LATTA, H., Collagen in normal rat glomeruli, *J. Ultrastruct. Res.*, **5** : 364-373, 1961.
20. LAZAROW, A., et SPEIDEL, E., The chemical composition of the glomerular basement membrane and its relationship to the production of diabetic complications, *in* SIPERSTEIN, M. D., COLWELL, A. R., Sr., et MEYER, K., éd., Small blood vessel involvement in diabetes mellitus, pp. 127-150, *American Institute of Biological Sciences*, Washington, D.C., 1964.
21. MOVAT, H. Z., *et al.*, Studies of nephrotoxic nephritis. II. The fine structure of the glomerulus in acute nephrotoxic nephritis of dogs, *Amer. J. Clin. Path.*, **36** : 306-321, 1961.
22. MUKERJEE, H., *et al.*, Basement membranes. V. Chemical composition of neoplastic basement membrane mucoprotein, *Amer. J. Path.*, **46** : 49-57, 1965.
23. OTTOSON, D., *et al.*, Microelectrode studies on the E.M.F. of the frog skin related to electron microscopy of the dermal-epidermal junction, *Acta Physiol. Scand.*, **29** : 611-612, 1953.
24. PALADE, G. E., et BRUNS, R. R., Structure and function in normal muscle capillaries, *in* SIPERSTEIN, M. D., COLWELL, A. R., Sr., et MEYER, K., éd., Small blood vessel involvement in diabetes mellitus, pp. 39-49, *American Institute of Biological Sciences*, Washington, D.C., 1964.
25. PALADE, G. E., et FARQUHAR, M. G., A special fibril of the dermis, *J. Cell Biol.*, **27** : 215-224, 1965.
26. PIERCE, G. B., *et al.*, The histogenesis of basement membranes, *J. Exp. Med.*, **117** : 339-348, 1963.
27. RHODIN, J. A. G., Electron microscopic studies of the normal basement membrane, *in* SIPERSTEIN, M. D., COLWELL, A. R., Sr., et MEYER, K., éd., Small blood vessel involvement in diabetes mellitus, *American Institute of Biological Sciences*, Washington, D.C., pp. 74-75, 1964.
28. SCHILLER, W., *et al.*, The small preulcerative invasive carcinoma of the cervix : the spray carcinoma, *Amer. J. Obst. & Gynec.*, **65** : 1088-1098, 1953.
29. SCHUBERT, M., Structure of ground substance, in SIPERSTEIN, M. D., COLWELL, A. R., Sr., et MEYER, K., Small blood vessel involvement in diabetes mellitus, pp. 221-228, *American Institute of Biological Sciences*, Washington, D.C., 1964.
30. STRUNK, S. W., *et al.*, The resolution of acute glomerulonephritis. An electron microscopic study of four sequential biopsies, *Lab. Invest.*, **13** : 401-429, 1964.
31. SUZUKI, Y., *et al.*, The mesangium of the renal glomerulus. Electron microscopic studies of pathologic alterations, *Amer. J. Path.*, **43** : 555-578, 1963.
32. VASSALLI, P., *et al.*, Electron microscopic study of glomerular lesions resulting from intravascular fibrin formation, *Amer. J. Path.*, **43** : 579-617, 1963.
33. VERNIER, R. L., Electron microscopic studies of the normal basement membrane, *in* SIPERSTEIN, M. D., COLWELL, A. R., Sr., et MEYER, K., Small blood vessel involvement in diabetes mellitus, pp. 57-64, *American Institute of Biological Sciences*, Washington, D.C., 1964.
34. YAMADA, E., Collagen fibrils within the renal glomerulus, *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, **7** : 407, 1960.
35. YOUNES, M., *et al.*, Correlative light and electron microscope study of the basement membrane of the human ectocervix, *Amer. J. Obst. & Gynec.*, **92**: 163-171, 1965.

LES CONJONCTIVOSES BÉNIGNES PROLIFÈRES

Formes pseudo-tumorales et tumorales *

Jean-Louis BONENFANT, M. D., F. R. C. P. (C),[1]
Québec

Les succès chirurgicaux, dans le traitement des lésions hyperplasiques et tumorales du tissu conjonctif, peuvent être partiellement attribués à l'imprécision, voire à l'ignorance de l'anatomo-pathologiste. La prudence a inspiré bien des diagnostics de fibro-sarcomes et l'on doit admettre que la guérison, dans plusieurs cas, est due plus à la nature intrinsèquement bénigne de la lésion qu'à l'étendue de l'exérèse, voire à une amputation. L'intérêt académique d'un tel sujet se double donc d'un caractère éminemment pratique.

Si nous ouvrons de nouveau ce chapitre, si complexe de la pathologie, ce n'est pas tellement dans le but de faire œuvre originale, mais plutôt de tenter un essai de synthèse des différentes entités pathologiques déjà décrites.

La première partie consiste en une brève revue de la nature du tissu conjonctif et la seconde en une classification des conjonctivoses bénignes pseudo-tumorales et tumorales.

PREMIÈRE PARTIE

I. LE TISSU CONJONCTIF, SES CONSTITUANTS

A. *La substance fondamentale*

La conception dynamique du tissu conjonctif est rattachée à la connaissance chimique de la substance fondamentale (58, 59 et 60). Les travaux de Pautrier (68), en France, et de Klemperer (46, 47 et 48), en Amérique, ont transformé le ciment intercellulaire de Fleming en un véritable milieu vivant de l'organisme. Jean de Brux (20) définit cette substance fondamentale « comme un gel amorphe insoluble dans l'eau et dans l'alcool, formé de micelles réunis entre eux à un degré sous-microscopique et dont la consistance peut varier, forme l'union entre le tissu conjonctif et les autres éléments différenciés de l'économie. Cette substance fondamentale n'a pas seulement le rôle de support des éléments qu'elle emprisonne, mais elle règle également le métabolisme de l'eau et des sels, les échanges des protéines dans leur rapport avec les éléments différenciés qui les utilisent, elle stocke les produits de réserve ». En plus de ces propriétés chimiques, la substance

TABLEAU I

Les constituants du tissu conjonctif

A. *La substance fondamentale :*	
	Les mucopolysaccharides acides ;
	Les glycoprotéides.
B. *Les fibres :*	
	Le collagène ;
	La réticuline ;
	L'élastine.
C. *Les cellules :*	
	Les fibroblastes et fibrocytes ;
	Les histiocytes ;
	Les mastocytes ;
	Les cellules du réticulum.

* Travail présenté à la VIII[e] Réunion plénière de la Société anatomique de Paris (Congrès des anatomo-pathologistes de langue française), à Québec le 10 septembre 1965.

1. Professeur titulaire au département d'anatomie pathologique, Faculté de médecine, Laval. Chef du Service d'anatomie pathologique, l'Hôtel-Dieu de Québec.

fondamentale possède une grande viscosité vraisemblablement en rapport avec les différentes fonctions mécaniques du tissu conjonctif. La viscosité, la malléabilité et l'élasticité du tissu conjonctif (83) sont en partie dues aux constituants chimiques de la substance fondamentale (18) :

— l'acide hyaluronique ;
— l'acide chondroïtine-4-sulfurique ;
— l'acide chondroïtine-6-sulfurique ;
— l'acide dermatane sulfurique ;
— l'héparine.

FORMATION DE LA SUBSTANCE FONDAMENTALE :

On admet généralement que la substance fondamentale est produite par les cellules mésenchymateuses, plus précisément par les fibroblastes (25 et 32), mais la présence de granulations métachromatiques dans le cytoplasme des mastocytes a également suggéré un rôle formateur de la part de ces cellules (12). Son maintien est sous la dépendance de facteurs endocriniens, enzymatiques et vitaminiques (13, 20 et 72). La glande thyroïde joue un rôle important dans la régulation des mucopolysaccharides et l'on sait qu'un hyperfonctionnement thyroïdien se traduit par une diminution de leur taux, tandis que l'hypofonctionnement entraîne, au contraire, une augmentation des mucopolysaccharides (20, 24 et 50). On connaît également les variations quantitatives des mucopolysaccharides suivant le sexe et l'âge.

LOCALISATIONS :

Les mucopolysaccharides se retrouvent surtout dans le tissu conjonctif des tendons, des ligaments et des fascias, dans la peau, la cornée, la sclérotique, les os, l'aorte (11 et 12). Il n'est donc pas nécessaire de faire appel à un vestige embryonnaire ni à un processus dégénératif, pour expliquer leur présence dans les tissus normaux ou pathologiques.

MÉTHODES DE COLORATION :

a) Colorants métachromatiques :

Les mucopolysaccharides à un ou plusieurs radicaux ester-sulfuriques possèdent généralement la propriété métachromatique (103), mais l'absence de métachromasie n'exclut pas nécessairement la présence de mucopolysaccharides acides, puisqu'il faut au moins une concentration de 0,5 à 1,0 pour cent d'acide hyaluronique pour percevoir microscopiquement cette métachromasie. La mise en évidence de la métachromasie est difficile (71), puisque certains procédés de fixation et une déshydratation à l'alcool la font parfois disparaître ; pour Lison (56), la métachromasie n'est pas une propriété fixe car elle dépend des conditions de la coloration.

b) Coloration au fer colloïdal [méthode de Hale modifiée par Rinehart et Abul-Haj (33 et 79)] :

Le mécanisme de la propriété du fer colloïdal de se lier aux hydrates de carbone acides demeure encore très complexe et Pearse (71) met en doute la spécificité de cette technique.

c) Bleu d'Alcian et bleu d'Evans :

Les mucopolysaccharides acides ont une très grande affinité pour ces colorants, contrairement aux mucoprotéines.

LES GLYCO-PROTÉIDES ET LES POLYSACCHARIDES NEUTRES :

Les glycoprotéines tels que le collagène et la réticuline (88) sont PAS positives, contrairement à certains mucopolysaccharides acides, comme l'acide hyaluronique ; cette réaction positive est vraisemblablement due à la conjugaison d'un hydrate de carbone à la protéine.

Les méthodes enzymatiques à l'hyaluronidase, à la maltase, à la collagénase, etc., doivent également être employées dans l'identification de toutes ces substances.

B. *Les fibres*

1. Le collagène :

La connaissance physico-chimique des fibres de collagène a donné à l'armature interne du corps une conception beaucoup plus dynamique. Les termes de tissu de remplissage ou de mortier intercellulaire reflètent bien la notion statique du collagène qui a prévalu durant de longues années. On sait maintenant que les fibrilles

collagéniques constituent un agrégat de macromolécules composées de trois chaînes polypeptidiques. Cette protéine est riche en glycine, en proline et en hydroxyproline (74). Le tout début de la synthèse du collagène semble lié à l'action du fibroblaste, cette action étant essentielle à la collagénéisation. La microscopie électronique a montré que le fibroblaste est une cellule pourvue d'un cytoplasme abondant muni d'un réticulum endoplasmique typique d'une cellule sécrétrice de substance protéinique [Porter (75)].

2. La réticuline :

La réticuline a été liée à la formation du collagène par plusieurs auteurs (6, 97 et 106). Pour Robb Smith (80), la réticuline diffère du collagène seulement par la division des fibrilles et son affinité pour le PAS et l'argent (55). On a actuellement tendance à apparenter chimiquement la réticuline aux membranes basales, par suite de sa coloration fuchsinophile par le PAS.

3. L'élastine :

Au microscope électronique, la fibre élastique est dépourvue de la striation périodique du collagène, mais sur le plan chimique, elle présente avec le collagène des caractères communs : existence d'hydroxyproline en moindre quantité, abondance très anormale en proline et en glycocolle, absence d'acides aminés soufrés, pauvreté en tyrosine, tryptophane et histidine. Par contre, l'élastine se rapproche de la fibre de caoutchouc par sa pauvreté en groupes polaires (96).

C. *Les cellules*

1. Les fibroblastes et les fibrocytes :

La microscopie électronique a permis une réévaluation biologique du fibroblaste. Cette cellule, considérée jusqu'ici comme inerte, est devenue un élément sécréteur indispensable à la collagénéisation (75). Le fibroblaste, pourvu d'un noyau finement lobulé, possède un cytoplasme dont le réticulum endoplasmique, les ribosomes et l'appareil de Golgi sont ceux d'une cellule très active dans la synthèse d'enzymes et de structures protéiniques. Bien que la morphologie du fibroblaste ne nous permette pas d'en distinguer différentes sortes, on sait cependant que des fibroblastes élaborent des tissus de constitution chimiquement différente. Schubert (83) rappelle à cet effet que les tendons et le derme sont différents chimiquement, mais que dans ces deux tissus, les cellules sont appelées indifféremment fibroblastes. Si la substance intercellulaire et fibrillaire diffère suivant les types de tissu conjonctif, il est logique de penser que les cellules, qui participent à l'élaboration de cette substance, diffèrent également dans leur constitution intime, plus précisément enzymatique.

Le fibrocyte, comparativement au fibroblaste, est une cellule beaucoup plus stable et mature. C'est une cellule qui, selon Porter (75), est endormie biologiquement dans un tissu conjontif adulte. Si le fibroblaste est une cellule étoilée, à limites imprécises avec la substance intercellulaire environnante, le fibrocyte a un cytoplasme beaucoup moins abondant et une chromatine dense et, au microscope électronique, l'appareil de Golgi et les ribosomes sont très peu apparents.

2. Les histiocytes :

L'histiocyte constitue l'élément primordial du système réticulo-endothélial au niveau du tissu conjonctif. Son pouvoir de phagocyter (mélanine, hémosidérine, lipides, éthers de cholestérine) lui imprime une morphologie très labile. La parenté de l'histiocyte avec le fibroblaste a maintes fois été soulevée. Pour Civatte (15), tout le monde serait d'accord « pour considérer le fibroblaste comme un histiocyte évolué, devenu capable de présider à l'élaboration du collagène. Tout fibroblaste a donc d'abord été histiocyte ».

3. Les mastocytes :

Les mastocytes sont des cellules normales des tissus conjonctifs et leur cytoplasme contient de fines granulations basophiles métachromatiques et fortement colorées au PAS. Ces granulations, selon Leblanc (51), ont pour propriétés de synthétiser et d'emmaganiser des substances diverses, telles que l'acide hyaluronique, l'héparine, l'histamine et la sérotonine. Ces cellules d'origine mésenchymateuse contribuent, d'une certaine

façon, à la synthèse des mucopolysaccharides et, éventuellement, à la régénération du collagène. La positivité au PAS et la propriété métachromatique des granulations signifient que ces mucopolysaccharides sont vraisemblablement conjugués à des glycoprotéines ; l'hyaluronidase ne fait pas disparaître la réaction positive du PAS ni la métachromasie.

DEUXIÈME PARTIE

Le tissu conjonctif peut être le siège de modifications d'ordre cellulaire, fibrillaire et interstitiel, consécutives à l'atteinte de ce tissu ; ces modifications sont alors interprétées comme dégénératives, hyperplasiques et néoplasiques. Les lésions d'ordre dégénératif ont été groupées par Klemperer (46, 47 et 48) sous le titre de « maladies du collagène ». A côté de ces lésions d'ordre dégénératif, il y a tout un groupe de lésions hyperplasiques et tumorales de nature réactionnelle. En 1946, le professeur Delarue (23), dans une étude sur l'altération dégénérative des tendons, parlait des phénomènes réactionnels de cicatrisation et il concluait son travail : « à la suite des lésions dégénératives surviennent des phénomènes réactionnels de prolifération fibroblastique et vasculaire, de pullulation histiocytaire, qui sont l'amorce des divers types des tumeurs tendineuses et paraissent les conditionner ».

Dix ans plus tard, soit en 1956, Jean de Brux (21) interprétait les fibromes dermiques comme des phénomènes réactionnels à un processus destructif puis reconstructif du collagène. Pour lui ce ne sont pas des tumeurs autonomes mais seulement des réactions cellulo-conjonctives à un phénomène initial.

La présente étude porte sur ces lésions fibro-conjonctives que nous considérons comme des phénomènes réactionnels à une atteinte du tissu conjonctif. Ces réactions peuvent se manifester sous forme d'un processus, soit de reconstruction, soit de tumeur vraie. Cette étude se limitera aux formes bénignes, et, sans vouloir ajouter un nouveau terme à une liste déjà longue et obscure pour le profane, nous employons, pour les besoins de ce travail, celui de « conjonctivoses bénignes prolifères ».

LES CONJONCTIVOSES BÉNIGNES PROLIFÈRES

Définition :

Phènomènes réactionnels à une atteinte du tissu conjonctif qui se manifeste par un processus soit de reconstruction, soit de tumeur vraie.

Localisations des conjonctivoses :

— le tissu cellulaire sous-cutané ;
— les fascias ou aponévroses, les tendons, les ligaments ;
— le périoste ;
— la jonction musculo-aponévrotique ;
— les mésos.

Les endroits de prédilection demeurent cependant le tissu cellulaire sous-cutané, les fascias et tendons, plus précisément, la jonction musculo-aponévrotique. Suivant les localisations, nous pouvons parler de formes superficielles (derme et tissu cellulaire sous-cutané) et de formes profondes. Dans la littérature, l'interprétation histologique de ces lésions est d'autant plus imprécise et suspecte de malignité que la forme est profonde, surtout pour ce qui a trait aux fibromatoses.

Etiopathogénie :

— le traumatisme ;
— l'influence hormonale ;
— l'inflammation ;
— l'ischémie ;
— la diathèse familiale.

Le traumatisme :

Dans la majorité des cas, ces phénomènes réactionnels ont été attribués à un traumatisme dont la nature exacte est souvent difficile à préciser surtout lorsque l'on suspecte un microtraumatisme. La présence de pigments sanguins fait naître l'idée d'une séquelle d'hémorragie ou d'hématome et certaines régions dites exposées (plante des pieds, face palmaire des mains, muscle sternocléido-mastoïdien, muscle de la cuisse) suggèrent la possibilité d'un traumatisme. Bien

que la certitude d'un traumatisme demeure toujours difficile à établir, l'on sait cependant que la substance fondamentale se dépolymérise sous l'action du traumatisme et que « les substances libérées par la dépolymérisation de la substance fondamentale peuvent donner, avec les produits absorbés, de nouvelles substances de compositions chimiques différentes » [Jean de Brux (20)].

L'influence hormonale :

L'atteinte des tissus conjonctifs peut être de nature hormonale ; car l'hypophyse, la thyroïde, la cortico-surrénale ont une action sur le métabolisme de la substance fondamentale et de la collagénéisation (20 et 48). La fréquence de certaines conjonctivoses suivant le sexe (la tumeur desmoïde, la fibromatose palmaire, etc.) suggère également une action des hormones sexuelles.

L'inflammation et l'infection :

Le processus destructif qui précède celui de reconstruction ou de tumeur peut être également de nature inflammatoire, voire infectieuse (parasites, microbes, piqûres d'insectes, etc.), tels l'histiocytome, l'angiome hyperplasique, les fasciites granulomateuses.

L'ischémie :

Dans certains cas, on a fait appel à une étiologie vasculaire, plus précisément ischémique (*fibromatosis colli*).

La diathèse familiale :

Dès 1902, Janssen (40) parlait « d'une diathèse fibroplastique » pour grouper la maladie de Dupuytren, l'induration des corps caverneux, les chéloïdes, la goutte, le rhumatisme déformant et, en 1945, Touraine (98) décrivait la polyfibromatose héréditaire.

Classification des conjonctivoses :

L'aspect morphologique des phénomènes réactionnels nous a suggéré un essai de classification des conjonctivoses. Les différentes réactions conjonctives peuvent être d'ordre :

a) Intercellulaire : la substance fondamentale et le collagène ;

b) Cellulaire :
- — les fibroblastes et fibrocytes,
- — les mastocytes,
- — les histiocytes ;

c) Vasculaire ou endothélial ;

d) Métaplasique ;

e) Métabolique.

Les différentes conjonctivoses ont alors été groupées suivant les caractères morphologiques de ces réactions, au cours du processus de reconstruction ou de tumeur. Il est évident que les réactions tissulaires ne sont pas toujours pures ou monomorphes ; les formes de transition démontrant la parenté qui existe entre ces différentes formes de conjonctivoses.

TABLEAU II

Classification des conjonctivoses

A. Les conjonctivoses mucoïdes ou myxoïdes ;
B. Les conjonctivoses sclérosantes ou chéloïdiennes ;
C. Les conjonctivoses fibromateuses ;
D. Les conjonctivoses granulomateuses ;
E. Les conjonctivoses métaplasiques ;
F. Les conjonctivoses de surcharge ou métaboliques.

Caractères morphologiques généraux des conjonctivoses :

Le caractère le plus commun est leur aspect pseudo-infiltrant. Ces lésions sont généralement dépourvues de capsule ou de coque propre et les phénomènes réactionnels sont intimement liés aux éléments normaux du tissu conjonctif qui sont d'ailleurs à l'origine de ces réactions ; cette intégration au tissu préexistant fait des conjonctivoses des lésions de nature plus souvent hyperplasique que tumorale car, pour Masson (57), « les tumeurs hyperplasiques sont formées par des cellules qui évoluent selon les modes caractéristiques de leur lignée . . . et les tissus hyperplasiques ont un air de jeunesse considérée par nos devanciers comme un retour à l'état embryonnaire ».

Cette pseudo-infiltration est d'autant plus marquée que certaines conjonctivoses ont une origine

pluricentrique d'emblée et c'est ce caractère qui explique la récidive fréquente après exérèse. La récidive ne doit pas être considérée comme un critère de malignité mais plutôt comme la résultante de l'exérèse incomplète d'une lésion qui demeure toujours réactionnelle.

Cet « air de jeunesse », dont parle Masson, se manifeste dans les conjonctivoses par la présence de nombreuses mitoses généralement typiques et surtout fréquentes dans les réactions fibroblastiques.

L'élaboration de collagène dans plusieurs de ces lésions démontre que les cellules, qui participent à ce processus réactionnel, évoluent selon les modes caractéristiques de leur lignée. Cette collagénéisation se fait au voisinage de nombreux fibroblastes et mastocytes.

La présence de substance fondamentale dans le tissu conjonctif conserve à ce tissu une partie du potentiel du mésenchyme embryonnaire et il ne faut pas s'étonner de voir apparaître de la chondrogénèse et de l'ostéogénèse dans certaines formes de conjonctivoses.

Comme dernier caractère commun à ces conjonctivoses, il faut signaler la présence fréquente d'amas lymphocytaires à la périphérie des lésions, ce qui leur confère un aspect plus ou moins inflammatoire.

A. *Les conjonctivoses mucoïdes*

TABLEAU III

Classification des conjonctivoses mucoïdes

1. *Formes superficielles :*
   a) Le myxome péri-unguéal ;
   b) Le myxœdème circonscrit prétibial.
2. *Formes profondes :*
   a) Le myxome des tissus mous ;
   b) Le kyste synovial para-articulaire.

Le myxome péri-unguéal :

Bourns et Sanerkin (9), dans un travail récent, sous le titre de *Mucoid lesions of the fingers and toes*, ont fait une étude histologique complète de vingt-deux prélèvements chirurgicaux. Ces lésions se présentent cliniquement à la face dorsale d'un doigt, sous forme de petits nodules solitaires, de quelques millimètres de diamètre. Le derme superficiel sous-épidermique présente souvent une faille pouvant former même un microkyste tapissé de cellules aplaties ; le derme du voisinage est formé d'une substance mucoïde ayant une affinité pour les colorants des mucopolysaccharides acides (Hale – bleu d'Alcian). Ces nodules mucoïdes dermiques sont souvent associés à une bulle sous ou intra-épidermique, à contenu également mucoïde.

Le myxœdème circonscrit prétibial :

Cette entité connue également sous le terme de myxœdème en placards symétriques thyrotoxiques survient toujours chez des malades atteints de maladie de Basedow avec thyrotoxicose ; il pourrait s'agir d'une hypothyréose locale ou relative, d'une dysthyroïdie ou d'un trouble hypophysaire (22). La lésion histologique est très simple, consistant en un infiltrat mucineux de tout le derme moyen ; cette substance granuleuse positive aux colorants des mucopolysaccharides acides respecte le derme papillaire.

Le myxome des tissus mous :

Pour Stout (92), le myxome des tissus mous constitue la tumeur du mésenchyme primitif. Cette entité, qui peut atteindre un volume très considérable, est nettement distincte des sarcomes à stroma mucoïde abondant, connus souvent sous le terme de myxosarcome et pour lesquels nous avions proposé, dans un travail antérieur, celui de mucosarcome parasynovial (8). Le myxome intracardiaque est également exclu de ce groupe, sa nature et sa pathogénie étant encore très discutées (4 86 et 101). Dans une étude récente, Enzinger (27) signale la fréquence de la localisation musculaire des myxomes (un sur six cas). Cette lésion est en majeure partie constituée d'une abondante substance afibrillaire que l'on peut considérer comme riche en mucopolysaccharides acides par suite de son affinité pour le bleu d'Alcian, le fer colloïdal et de sa négativité au PAS. Disséminées dans cette substance, il y a plusieurs cellules étoilées et plusieurs cellules rondes, à

noyau petit et à cytoplasme vacuolaire. A la périphérie du myxome, on retrouve souvent des faisceaux collagéniques formant une ébauche de coque. Dans les formes intramusculaires, les faisceaux musculaires du voisinage sont généralement atrophiques et dissociés par une substance identique à celle de la tumeur.

Le kyste synovial para-articulaire :

En 1928, Maurice Letulle et Louis Bazy (52), dans une étude sur les kystes synoviaux du poignet, avaient conclu à une fonte autolytique, à une dégénérescence colloïde, gélatiniforme du tissu fibreux préexistant périarticulaire ou périsynovial et, aussi, des tissus voisins appartenant à la grande famille conjonctive. Plus tard, Sabrazès (81) interprétait cette liquéfaction comme une « évolution mucipare, myxomatoïde des cellules bordantes de clivage ». King (45), dans un travail élaboré, a repris toute l'étude histologique du kyste synovial et interpréta cette infiltration mucoïde « comme une sécrétion et non comme une manifestation de dégénérescence ». La lésion initiale du kyste synovial correspond, en fait, à une surproduction de substance fondamentale. Pour Enzinger (27), la structure histologique du kyste synovial est superposable à celle du myxome des tissus mous, du moins dans sa phase initiale, le kyste synovial différant du myxome uniquement par sa localisation para-articulaire, la présence d'une coque scléreuse et son évolution généralement kystique.

Caractères généraux des conjonctivoses mucoïdes :

Toutes les entités décrites ci-haut correspondent à une surproduction de substance fondamentale, probablement faite en grande partie d'acide hyaluronique et d'acide chondroïtine-4-sulfurique, puisque l'action de l'hyaluronidase sur les coupes détruit l'affinité de cette substance pour les colorants des mucopolysaccharides acides (Hale et bleu d'Alcian). En plus de cette substance intercellulaire, nous retrouvons dans toutes ces formes des éléments cellulaires identiques, soit la cellule étoilée et la cellule globuleuse à cytoplasme vacuolaire. Les mastocytes sont également abondants à la périphérie de ces lésions et il est possible que les cellules rondes vacuolaires correspondent à des mastocytes dégranulés. Quant à ces formes de conjonctivoses mucoïdes, y compris le myxome des tissus mous, s'agit-il de lésion hyperplasiques ou tumorales vraies ? Personnellement, nous ne croyons pas qu'il s'agisse de tumeurs vraies, mais plutôt d'une hypersécrétion de substance fondamentale. Ce sont, en fait, des mucocèles du tissu conjonctif.

B. *Les conjonctivoses sclérosantes ou chéloïdiennes*

TABLEAU IV

Classification des conjonctivoses sclérosantes ou chéloïdiennes

1. *Forme superficielle :*
   La chéloïde dermique.
2. *Formes profondes :*
   a) La tumeur desmoïde abdominale et extra-abdominale ;
   b) La fibromatose du sterno-cléido-mastoïdien.

La chéloïde dermique :

L'anatomie pathologique de la chéloïde décrite par Pautrier et Woringer (69), en 1931, demeure encore classique. Ces auteurs ont démontré que le tissu conjonctif qui constitue la chéloïde est jeune et riche en éléments cellulaires et en vaisseaux. Leur description des fibrocytes correspond, aujourd'hui, à celle du fibroblaste. Le collagène est, en plus, habité de nombreux mastocytes. Entre les faisceaux collagéniques très épais, parfois hyalinisés, et prenant légèrement le PAS, on retrouve ici et là une substance amorphe prenant les colorants des mucopolysaccharides acides. A la périphérie de la chéloïde, il n'est pas rare de retrouver des amas lymphocytaires.

Dans la pathogénie de la chéloïde (16), on a fait appel à une prédisposition, au traumatisme, à une perturbation endocrinienne, à une hyperparathyroïdie. Le rôle des œstrogènes et des hormones cortico-surrénales a également été soulevé. Au point de vue histologique, la chéloïde entre dans le cadre des conjonctivoses hyperplasiques. Pautrier et Woringer (69), par la conclusion

de leur étude, se classent au rang de précurseurs dans la conception dynamique du tissu conjonctif : « Et si l'anatomie pathologique que nous avons exposée dans ce mémoire et nos premières recherches chimiques ne fournissent pas encore une réponse suffisante au problème de la pathogénie des chéloïdes, elles l'orientent du moins dans une voie toute nouvelle, et dont l'un de nous a déjà souligné l'intérêt : l'étude des troubles de la structure histochimique et du métabolisme du tissu conjonctif. »

La tumeur desmoïde abdominale et extra-abdominale :

Musgrove (63) définit cette lésion comme un néoplasme fibreux bénin qui se développe à la jonction musculo-aponévrotique et qui a comme caractéristique de dissocier et de séquestrer les faisceaux musculaires. Cette tumeur, morphologiquement envahissante, a été décrite en 1838 par Müller (62) sous le terme de tumeur desmoïde. Cette entité a été rapportée d'abord comme un néoplasme propre à la paroi abdominale, plus précisément le muscle grand droit chez des femmes plutôt jeunes et qui ont accouché précédemment. Paget (67), en 1856, a reconnu que les formes abdominales et extra-abdominales de desmomes ou de tumeurs desmoïdes sont identiques au point de vue histologique. En 1944, Pack (65) fit une bonne revue de la forme abdominale en y étudiant dix-sept cas et, en 1948, Musgrove et McDonald (63) firent la revision des formes extra-abdominales à l'aide de trente-quatre observations.

A l'histologie, la tumeur desmoïde est superposable à la chéloïde ; c'est, en fait, la chéloïde musculo-aponévrotique ; nous y retrouvons en effet ce collagène, tantôt fibrillaire, tantôt en larges faisceaux, et ces plages plus cellulaires, de nature surtout fibroblastique. Les mastocytes sont également nombreux. La caractéristique la plus importante est son développement à la jonction musculo-aponévrotique, c'est pourquoi, on y retrouve des cellules musculaires plurinucléées, comprimées et en souffrance, disséminées à travers des plages fibro-scléreuses. Cette atteinte musculaire, d'emblée, a été faussement interprétée comme un signe d'invasion. A la périphérie de la tumeur, on retrouve très fréquemment des foyers lymphocytaires. La tumeur desmoïde, dépourvue de capsule propre et à limites imprécises, est parfois récidivante, ce qui l'apparente davantage à la chéloïde.

Plusieurs hypothèses étiologiques ont été suggérées. Le traumatisme externe accidentel ou chirurgical, le traumatisme physiologique du travail ou de l'accouchement et les troubles endocriniens (œstrogènes) sont cités dans la majorité des publications.

La transformation sarcomateuse est parfois signalée.

La fibromatose du sterno-cléido-mastoïdien :

Taylor (95), en 1875, fut le premier à décrire l'induration du muscle sterno-cléido-mastoïdien. Cette induration était due à l'extension du tissu fibreux entre les faisceaux musculaires qui étaient parfois complètement remplacés. En 1950 Hulbert (37), de Londres, et Lidge (54), de Chicago, en 1957, reprirent toute la question du torticolis congénital. Au point de vue pathologique, la lésion du torticolis congénital correspond à une fibro-sclérose intramusculaire, de l'ordre de la chéloïde ou de la tumeur desmoïde avec les mêmes faisceaux collagéniques, les éléments jeunes fibroblastiques et les mastocytes abondants.

Au point de vue étiologique, Hulbert (37) repasse les différentes possibilités : le traumatisme obstétrical, l'hypothèse ischémique, l'influence utérine (mauvaise position), l'hérédité, la myosite infectieuse et, finalement, les lésions nerveuses.

La chéloïde, la tumeur desmoïde et la fibromatose du muscle sterno-cléido-mastoïdien constituent donc trois entités morphologiquement identiques que nous avons groupées sous le terme de conjonctivose sclérosante ou chéloïdienne.

C. *Les conjonctivoses fibromateuses*

Le dermato-fibrome de Civatte :

La question du dermato-fibrome a surtout été soulevée dans l'histogénèse de l'histiocytome.

TABLEAU V

Classification des conjonctivoses fibromateuses

1. *Formes superficielles :*
   - *a*) Le dermato-fibrome (Civatte) ;
   - *b*) Le dermato-fibrome de Darier-Ferrand.
2. *Formes profondes :*
   - *a*) La maladie de Dupuytren ;
   - *b*) La fibromatose plantaire ;
   - *c*) La maladie de la Peyronie ;
   - *d*) La fibromatose juvénile aponévrotique ;
   - *e*) Le fibrome du mésentère ;
   - *f*) Le fibrome périosté ;
   - *g*) Le fibrome des tendons.

Civatte (17) a décrit une petite tumeur dite « en pastille » composée de faisceaux compacts, de fibres collagéniques riches en cellules fusiformes groupées en tourbillons et, c'est à ce type de tumeur, beaucoup plus rare que l'histiocytome, que l'on doit réserver le terme de dermato-fibrome (85).

Le dermato-fibrome de Darier-Ferrand :

Le terme de dermato-fibrome a été principalement réservé à cette entité. De multiples noms ont été donnés à cette tumeur : dermato-fibrome progressif et récidivant (19), dermato-fibro-sarcome protubérant (35 et 82), fibro-sarcome cutané, etc.

L'aspect histologique de cette tumeur, qui a une très grande prédilection pour le tronc et les membres, n'est pas uniforme. On y retrouve, en effet, tantôt des plages de collagène très dense et peu cellulaire et, tantôt, des plages cellulaires soit fibroblastiques soit fibrocytaires. Cette prolifération respecte cependant les annexes cutanées, les entourant et les comprimant, mais ne les détruisant pas à la façon d'une tumeur maligne. La récidive, qui fait partie de son appellation, parce qu'elle est quasi de règle, s'explique facilement par le caractère pluricentrique de cette lésion. Le chirurgien passe macroscopiquement au-delà du néoplasme, mais en deçà microscopiquement.

Pack (66), dans une étude portant sur trente-neuf cas de dermato-fibro-sarcomes protubérants, discute l'histogénèse en repassant la théorie parasitaire de Darier, l'origine traumatique d'Hoffmann, l'hérédité, la théorie mammogénique de Kuznitzky, la théorie neurogénique de Mosto, l'hypothèse angiomateuse (l'hémangiome sclérosant de Gross et Wolbach) et, finalement, la théorie fibroblastique qui fait maintenant l'unanimité.

Le caractère récidivant de cette tumeur et son aspect microscopique très cellulaire par endroits ont contribué à son interprétation maligne. Aucun des trente-neuf cas rapportés par Pack n'ont donné toutefois des métastases ganglionnaires ou viscérales. Le terme suggéré par Darier et Ferrand (19), en 1924, de dermato-fibrome progressif et récidivant demeure encore le plus approprié.

La maladie de Dupuytren –
La fibromatose plantaire –
La maladie de la Peyronie ou induration des corps caverneux :

Ces lésions, qui constituent des entités cliniquement différentes, par suite de leur localisation respective, entrent dans le groupe des fibromatoses que Stout (91 et 94) définit comme une surproduction de tissu cicatriciel accompagné d'une hyperplasie fibreuse importante. Ces variétés de conjonctivoses s'apparentent aux formes sclérosantes, mais la réaction cellulaire fibroblatique est beaucoup plus importante que dans la chéloïde, la tumeur desmoïde et le torticolis congénital.

La maladie de Dupuytren est beaucoup plus fréquente chez l'homme que chez la femme et s'associe assez fréquemment à la maladie de la Peyronie et à la fibromatose plantaire (100). Au microscope, la lésion qui siège soit dans le fascia plantaire, soit le fascia palmaire, soit le fascia de Buck (34), consiste en de multiples foyers cellulaires de nature fibroplastique et fibrocytaire ; entre les faisceaux de collagène, il y a une petite quantité de substance fondamentale fibrillaire et on y retrouve également d'assez nombreux mastocytes. La sclérose dissocie les faisceaux musculaires du voisinage mais on n'y retrouve pas les cellules plurinucléées des tumeurs desmoïdes. A la périphérie, on note, dans certains cas, des

foyers d'infiltration inflammatoire chronique (36). Pickren (73), dans un travail élaboré sur la fibromatose plantaire, signale la présence de mitoses parfois nombreuses, d'où la fausse interprétation de cette lésion comme un fibro-sarcome. Dans la maladie de la Peyronie, on note de plus des plages de métaplasie cartilagineuse et osseuse (26).

Dans l'étude des facteurs étiologiques, il faut tenir compte de la prépondérance pour le sexe masculin, de l'association de ces formes entre elles, de la bilatéralité des lésions palmo-plantaires et de la possibilité d'un traumatisme. L'étiologie et la pathogénie de ces fibromatoses demeurent cependant obscures.

La fibromatose juvénile aponévrotique :

Cette forme, individualisée par Louisa E. Keasbey (42) sous le terme de fibrome juvénile aponévrotique calcifiant, se développe surtout dans la région de l'éminence thénar et la loge hypothénar. Ce néoplasme propre à l'enfance est fait de cellules d'un type particulier, à noyau ovale, hyperchromatique, et à cytoplasme assez abondant. Les cellules habitent un collagène peu fibrillaire qui laisse un halo clair autour des cellules. Keasbey (42) signale plusieurs plages de substance fondamentale métachromatique. Contrairement au fibrome ordinaire, les cellules sont orientées dans une seule direction et non en tourbillons. Cette lésion est également multicentrique, et on y retrouve, entre les septa aponévrotiques et le tissu adipeux du voisinage, des foyers très cellulaires. La présence de calcium dans des foyers collagéniques constitue la caractéristique de cette lésion et ces dépôts calcaires ne semblent pas se développer dans des plages de dégénérescence mais plutôt dans le voisinage de la substance fondamentale. Les cellules conjonctives se disposent un peu en palissade autour du calcium et le stroma hyalin donne par endroits un aspect que l'on a interprété comme chondroïde.

Cette lésion fibromateuse particulière est considérée comme récidivante.

Le fibrome du mésentère :

Dans son étude sur le fibro-sarcome, Stout (90) considère cette tumeur du mésentère comme l'équivalent du dermato-fibro-sarcome protubérant de la peau. Les six cas étudiés n'ont pas donné de métastases et le diagnostic histologique de malignité fut établi sur la présence de mitoses, l'absence de capsule et, dans un cas, sur une récidive.

Le fibrome périosté :

Sous ce terme, nous groupons les tumeurs fibroblastiques, fibrocytaires et fibro-angiomateuses connues cliniquement sous les noms de tumeur desmoïde du périoste, d'épulis fibromateuse et d'angio-fibrome juvénile récidivant du nasopharynx. Ces conjonctivoses périostées ont été souvent interprétées comme des fibrosarcomes à malignité restreinte et non métastasiants. L'image histologique générale est celle d'une fibromatose dans laquelle on voit apparaître souvent des plages de métaplasie cartilagineuse et osseuse, comme l'épulis fibromateuse, le fibrome périosté, le fibrome du nasopharynx (89).

Le fibrome des tendons :

Décrites par Buxton (14) et par Geschickter (29), sous le terme de téno-fibrome, ces lésions développées dans les tendons et aponévroses correspondent à de véritables fibromes limités par une capsule ; les fibroblastes qui les constituent sont dispersés dans un stroma collagénique tantôt dense, mais souvent fibrillaire et légèrement hyalin.

Le chapitre des conjonctivoses fibromateuses demeure encore imprécis et le plus discutable. Le grand problème reste celui de la malignité éventuelle de plusieurs de ces formes. Lorsque l'on revise les cas publiés, sous le vocable de fibrosarcome, on constate que les critères de malignité ont été le caractère récidivant de ces lésions, leur aspect infiltrant et la présence de mitoses. Les cas qui ont donné des métastases sont très rares et présentaient tous des signes de malignité généralement bien définis tels que l'anaplasie, des mitoses atypiques et une destruction des tissus du voisinage plutôt qu'une simple infiltration.

Nous considérons les conjonctivoses fibromateuses étudiées ci-haut comme des lésions bénignes

soit réactionnelles, soit tumorales même si, occasionnellement, certaines lésions simulent un fibro-sarcome. Nous ne partageons pas l'opinion de Wilson (102) qui considère un fibrome cellulaire plutôt comme un fibro-sarcome, du moins jusqu'à preuve du contraire, au cours de l'évolution subséquente. La malignité de ces lésions ne peut s'établir sur la nature de la substance intercellulaire qui est en fait un produit de sécrétion, mais d'abord sur l'aspect essentiellement cellulaire de dédifférenciation ou d'anaplasie. Dans les tumeurs épithéliales, on n'établit pas les critères de malignité sur la nature des sécrétions telles que le mucus, la colloïde, etc. Les mitoses atypiques, les irrégularités et monstruosités nucléaires, l'infiltration véritable et la destruction tissulaire constituent des critères de malignité que nous ne retrouvons pas dans les conjonctivoses fibromateuses.

Cette question de malignité a été successivement étudiée par Quick (77), Broders (10), Geschickter (29) et Stout (90) ; de tous leurs travaux il ressort que le seul critère de malignité valable demeure celui de l'anaplasie cellulaire.

D. *Les conjonctivoses granulomateuses*

TABLEAU VI

Classification des conjonctivoses granulomateuses

1. *Formes superficielles :*
   - *a*) L'angiome hyperplasique ;
   - *b*) L'histiocytome ;
   - *c*) Le fibro-xanthome atypique ;
   - *d*) La fibrose nodulaire sous-épidermique.
2. *Formes profondes :*
   - *a*) La fasciite nodulaire pseudo-sarcomateuse ;
   - *b*) La fasciite angiomateuse ;
   - *c*) La fasciite à cellules géantes ;
   - *d*) La fasciite périostée ;
   - *e*) La myosite prolifère ;
   - *f*) La tumeur à myéloplaxes des tendons ;
   - *g*) Le xanthogranulome rétropéritonéal.

La prolifération histiocytaire et endothéliale de ces conjonctivoses justifient le qualificatif « granulomateux ». En plus de la réaction fibroblastique propre aux conjonctivoses, nous avons dans ces formes une prolifération histiocytaire, endothéliale et parfois lympho-plasmocytaire. L'allure générale de ces lésions rappelle celle du tissu de réparation dans sa phase proliférative beaucoup plus que cicatricielle.

L'angiome hyperplasique de la peau et des muqueuses et l'histiocytome dermique correspondent aux tumeurs hyperplasiques de Masson (57), la première étant liée au processus de granulation et, la seconde, à un trouble métabolique général ou local. Des réactions tissulaires identiques se produisent ailleurs dans l'organisme, plus précisément dans les fascias et les tendons. Les travaux de Woringer (104 et 105), de Pautrier (70) et de Senear (84) ont définitivement fait de l'histiocytome une réaction histiocytaire proliférative plutôt que fibroblastique et vasculaire. L'hypothèse de l'hémangiome sclérosant de Gross et Wolbach (31) ne trouve pratiquement plus d'adeptes. L'aspect fibromateux de plusieurs histiocytomes semble donner raison à Civatte (15) pour qui l'histiocyte évolue vers le fibrocyte. L'aspect varié des histiocytomes explique les multiples interprétations qui sont allées du fibrome simple de Unna (99) à la fibrose nodulaire sous-épidermique de Michelson (61). En 1949, Rentiers et Montgomery (78) admettent qu'il existe des transitions dans toutes ces formes où le substratum réactionnel demeure cependant l'histiocyte.

Le fibro-xanthome atypique de la peau :

En 1964, Kempson (43) décrit sous ce terme une lésion cutanée ulcéro-nodulaire, constituée de fibrocytes, d'histiocytes et de nombreuses cellules géantes plurinucléées, souvent bizarres et atypiques ; quelques cellules ressemblent aux cellules de Sternberg et les mitoses sont relativement nombreuses. A la périphérie de ce nodule, les fibroblastes élaborent un collagène assez abondant. Cette lésion peut être confondue histologiquement avec un rhabdomyosarcome, un mélanome achromique ou, encore, un épithélioma malpighien anaplasique. Kempson (43) émet l'hypothèse qu'il puisse s'agir d'un processus de réparation dans un derme primitivement altéré ; par l'irradiation solaire, une brûlure ou tout autre traumatisme.

Cette lésion, qui s'apparente à l'histiocytome, est bénigne et a été faussement interprétée dans le passé comme un histio-xantho-sarcome.

Les fasciites (la fasciite nodulaire pseudo-sarcomateuse, la fasciite angiomateuse, la fasciite à cellules géantes, la fasciite périostée) :

Depuis la description initiale de Konwaler [(49) 1955], Kay [(41) 1960], Price [(76) 1961], Soule [(87) 1962] et Hutter [(39) 1962] ont très bien individualisé la fasciite nodulaire pseudo-sarcomateuse. Price (76), pour fin de classification, en distingua trois types histologiques : le type myxomateux, le type cellulaire mais encore myxoïde, et le type cellulaire et collagénique. Soule (87) énonça par la suite les caractères histologiques de cette lésion, en appuyant sur son aspect infiltrant, la prolifération fibroblastique à travers un stroma lâche d'aspect myxoïde, la prolifération endothéliale et la présence de cellules géantes et de cellules inflammatoires telles que les lymphocytes, plasmocytes et macrophages. C'est une lésion d'aspect à la fois inflammatoire et tumorale, d'où le terme de fasciite pseudo-sarcomateuse (93).

L'aspect histologique des fasciites varie suivant la nature du processus réactionnel, c'est ainsi que nous avons parfois des formes purement angiomateuses superposables à l'angiome hyperplasique. Depuis 1960, nous avons eu l'occasion d'examiner deux lésions de cette nature et de volume tumoral ; l'une, développée à la région inguinale gauche, chez un homme de 50 ans, avait la grosseur d'une orange et adhérait à l'aponévrose, tandis que l'autre, apparue chez une femme de 46 ans, dans les tissus mous de la face interne du genou gauche, était sensiblement de même volume. Dans ces deux cas, l'aspect histologique était celui d'une prolifération entièrement endothéliale à travers un stroma tantôt lâche, tantôt dense et collagénique. En plus de cette réaction conjonctivo-vasculaire, il y avait des foyers d'infiltration inflammatoire chronique constitués de lymphocytes, de plasmocytes, d'histiocytes et de nombreux mastocytes. Nous croyons que le terme de fasciite angiomateuse hyperplasique correspond bien à la nature de ces lésions.

Par ailleurs, d'autres formes sont riches en cellules géantes plurinucléées et correspondent parfois à de véritables tumeurs à myéloplaxes des tissus mous. Des réactions à cellules géantes, à point de départ conjonctif, ont d'ailleurs déjà été rapportées dans le stroma conjonctif des cancers du sein et de la thyroïde (7). Andreev (5), en 1964, a rapporté une tumeur maligne à cellules géantes de la peau sous le nom d'ostéoclastome. La fasciite à cellules géantes des tissus mous s'apparente à l'épulis à myéloplaxes ; ces myéloplaxes correspondent vraisemblablement à des ostéoclastes et on retrouve d'ailleurs dans ces fasciites et épulis à myéloplaxes des foyers d'ossification enchondrale.

Hutter (38) a décrit, en 1962, une lésion périostée de même nature que la fasciite interprétée probablement dans le passé comme un fibrosarcome périosté ; cet auteur signale qu'il existe une tendance générale à interpréter comme sarcome toute réaction fibroblastique à point de départ périosté. Cette fasciite de nature fibroblastique présente de nombreuses mitoses et, à la périphérie, on y retrouve des foyers réactionnels d'ostéogénèse. Cette entité est tout à fait différente du fibrome périosté, ou encore de la tumeur desmoïde, et Hutter (38) l'interprète comme un processus réactionnel ou de réparation et non comme un processus néoplasique.

Le xantho-granulome rétro-péritonéal :

Cette entité, décrite en 1935 par Oberling (64), mais interprétée auparavant soit comme un fibrosarcome, soit comme un histiosarcome, correspond à une réaction proliférative inflammatoire dont l'aspect histologique est assez superposable à celui du fibro-xanthome atypique de la peau décrit par Kempson (43). L'élément cellulaire prédominant est l'histiocyte, le plus souvent xanthélasmatisé avec des cellules géantes plurinucléées, souvent monstrueuses et atypiques ; on y retrouve également des plages fibro-scléreuses plus ou moins cellulaires telles que rencontrées dans les tumeurs histiocytaires, comme l'histiocytome ou le fibro-xanthome atypique. Ce xanthogranulome peut occuper parfois tout le rétropéritoine et y englober les reins et le pancréas (2 et 28).

La myosite prolifère :

Kern (44), en 1960, a décrit, sous le terme de myosite prolifère, une réaction pseudo-sarcomateuse qu'il situe morphologiquement entre le fibrosarcome à malignité restreinte et la fibromatose juvénile ou la fasciite pseudo-sarcomateuse.

Au point de vue histologique, cette lésion consiste en une dissociation des faisceaux musculaires par une prolifération fibroblastique de type réactionnel. Pour Ackerman (1), cette réaction fibroblastique intramusculaire constitue la phase initiale de la myosite ossifiante.

La tumeur à myéloplaxes des tendons :

La tumeur à cellules géantes ou à myéloplaxes des gaines tendineuses est une lésion proliférative qui s'apparente à l'histioxanthome cutané. Les nombreuses dénominations que l'on retrouve dans la littérature reflètent bien la diversité histologique de cette lésion : xantho-granulome, fibroxanthome, synoviome bénin, etc. La cellularité de certains cas, la présence de mitoses et la récidive sont responsables de quelques diagnostics erronnés de sarcomes [Ackerman (3)].

En résumé, dans le groupe des conjonctivoses, les formes granulomateuses constituent la classe la plus polymorphe par suite de la diversité des réactions cellulaires soit histiocytaires, soit fibroblastiques. Ce sont des réactions avant tout d'ordre cellulaire.

E. Les conjonctivoses métaplasiques

TABLEAU VII

Classification des conjonctivoses métaplasiques

La fasciite ossifiante ;
La myosite ossifiante ;
La fibromatose chondroïde ou calcaire juvénile aponévrotique.

La métaplasie osseuse est un phénomène fréquent dans les conjonctivoses prolifères et c'est ainsi qu'on la retrouve dans la maladie de la Peyronie, le fibrome périosté, la fasciite nodulaire pseudo-sarcomateuse, la fasciite périostée, l'épulis à myéloplaxes et parfois dans le fibrome juvénile naso-pharyngé. Il arrive, dans certains cas de fasciite fibroblastique, que l'ossification enchondrale devienne très importante, d'où le terme de fascite ossifiante.

La myosite ossifiante, d'après Ackerman (1), est un très mauvais terme pour dénommer une lésion qui n'est pas primitivement musculaire mais plutôt aponévrotique. Le phénomène initial de destruction peut être musculaire, mais le processus réactionnel ou de réparation est fibroblastique, voire chéloïdien (30) ; son aspect histologique est par endroits superposable à celui de la tumeur desmoïde, avec cette fibrose infiltrante et ces cellules plurinucléées, de nature musculaire.

Lichtenstein (53) interprète la fibromatose calcaire aponévrotique de Keasbey (42) comme une fibromatose chondroïde et considère en fait cette entité comme une chondromatose des tissus mous, les cellules mésenchymateuses ayant alors un potentiel chondroïde et la calcification étant secondaire à cette métaplasie.

TABLEAU VIII

Classification des conjonctivoses de surcharge

Les histio-xanthomes ;
La fasciite xanthomateuse du tendon d'Achille ;
La tendinite calcaire de l'épaule ;
La bursite calcaire ;
La bursite goutteuse.

F. Les conjonctivoses de surcharge

Les cellules qui participent à ces réactions tissulaires évoluent selon les modes caractéristiques de leur lignée ; c'est ainsi que les histiocytes subissent des modifications humorales, générales ou locales (hyperlipémie, hypercholestérolémie) et que la substance intercellulaire soit fondamentale, soit collagénique stocke des sels minéraux (calcium) et des produits de dégradation protéinique (l'urate de sodium).

Les conjonctivoses de surcharge s'apparentent également aux conjonctivoses granulomateuses et ne forment pas un groupe aussi bien individualisé que les formes précédentes.

CONCLUSION

Au cours de ce travail, nous avons tenté de mettre en évidence les caractères communs à plusieurs entités afin de grouper dans une même famille ces réactions tissulaires conjonctives de reconstruction et de tumeur vraie. Le tissu conjonctif possède normalement tous les éléments susceptibles de donner naissance à ces réactions sans que l'on soit obligé, en dernier essor, de faire appel à un *Deus ex machina*, en l'occurrence, un vestige embryonnaire. Le regroupement de toutes ces entités en un seul chapitre peut paraître étonnant mais, pour reprendre un mot de Gibbs cité par Duran-Reynals (25), il est plus facile de comprendre plusieurs problèmes qu'un seul et, c'est ainsi, j'espère, qu'il sera plus facile aux lecteurs de comprendre le concept de la conjonctivose bénigne prolifère que l'une ou l'autre de toutes ces entités.

REMERCIEMENT

Nous remercions monsieur Paul Giguère, stagiaire dans le Service d'anatomie pathologique de l'Hôtel-Dieu de Québec pour sa grande contribution dans les recherches bibliographiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. ACKERMAN, L. V., Extra-osseous localized non-neoplastic bone and cartilage formation (so called *myositis ossificans*), *J. Bone and Joint Surg.*, **40** : 279-297, 1958.
2. ACKERMAN, L. V., Tumors of the retroperitoneum mesentery and peritoneum, *AFIP*, Sec. VI, fasc. 23 et 24, 1954.
3. ACKERMAN, L. V., et SPIUT, H. J., Tumors of bone and cartilage, *AFIP*, Sec. II, fasc. 4, 1962.
4. ADAMS, C. W., COLLINS, H. A., DUMMIT, E. S., et ALLEN, J. H., Intracardiac myxomas and thrombi, *Amer. J. Cardiol.*, 176-187, 1961.
5. ANDREEV, V. C., RAITCHEV, R., et NIKOLOVA, D., Malignant osteoclastoma of the skin, *Brit. J. Dermat.*, **76** : 40-44, 1964.
6. ANGEVINE, D. M., Structure and function of normal connective tissue. Connective tissues — Transactions of the first conference, *C. Ragan, Josiah Macy, Jr. Foundation*, (April 24-25), 1950.
7. BERNIER, L., L'épithélioma avec stroma à cellules géantes, *Union méd. Canada*, **93** : 540-545, 1964.
8. BONENFANT, J.-L., Les sarcomes polymorphes mucoïdes ou les muco-sarcomes parasynoviaux, *Bull. Cancer*, **43** : 478-512, 1956.
9. BOURNS, H. D., et SANERKIN, N. G., Mucoid lesions (« mucoid cysts ») of the fingers and toes, *Brit. J. Surg.*, **50** : 860-866, 1963.
10. BRODERS, A. C., HARGRAVE, R., et MEYERDING, H. W., Pathological features of soft tissue fibrosarcoma, *Surg., Gynec. and Obst.*, **69** : 267-280, 1939.
11. BUCK, R. C., Regeneration of tendon, *J. Path. Bac.*, **66** : 1-18, 1953.
12. BUNTING, H., The distribution of acid mucopolysaccharides in mammalian tissues as revealed by histochemical methods, *Annals N. Y. Academy of Sciences*, **52** : 977-982, 1950.
13. BUNTING, H., et WHITE, R. F., Histochemical studies of skin wounds in normal and in scorbutic guinea pigs, *Arch. Path.*, **49** : 590-600, 1950.
14. BUXTON, S. J. D., Tumours of the tendon and tendon sheaths, *Brith. J. Surg.*, **10** : 469, 1923.
15. CIVATTE, A., cité par Jean de Brux dans « Fibromes et pseudo-sarcomes cutanés », *Presse méd.*, **84** : 1937-1940, 1956.
16. CIVATTE, J., Les chéloïdes, *La Revue du Praticien*, **13** : 673-682, 1963.
17. CIVATTE, A., Un type de fibrome envahissant : le fibrome en pastille, *Bull. Soc. franç. Dermat.*, **40** : 1273, 1933.
18. COURTOIS, J.-E., et PERLES, R., Précis de chimie biologique, tome I, p. 334, *Masson & Cie*, 1964.
19. DARIER, J., et FERRAND, M., Dermatofibromes progressifs et récidivants ou fibro-sarcomes de la peau, *Ann. Dermat. et Syphil.*, **5** : 545-570, 1924.
20. DE BRUX, J., Constitution histochimique de la substance fondamentale et maladies « dites du collagène », *Presse méd.*, **59** : 627-630, 1951.
21. DE BRUX, J., et GODECHOT, R., Fibromes et pseudo-sarcomes cutanés, *Presse méd.*, **84** : 1937-1940, 1956.
22. DEGOS, R., Dermatologie, *Ed. médicales Flammarion*, p. 294.
23. DELARUE, J., et DENOIX, P., L'altération dégénérative des tendons, *Presse méd.*, **63** : 869-870, 1946.
24. DORFMAN, A., Polysaccharides of connective tissue, *J. Histoch. and Cytoch.*, **11** : 2-13, 1963.
25. DURAN-REYNALS, F., The ground substance of the mesenchyme and hyaluronidase, *Ann. New York Academy of Sciences*, **52** : 946, 1950.
26. EKSTRÖM, T., et HULTENGREN, N., Peyronie's disease (plastic induration of the penis) : treatment by local injections of prednisolone. *Acta Chir. Scand.*, **124** : 163-170, 1962.
27. ENZINGER, F. M., Intramuscular myxoma, *Amer. J. Clin. Path.*, **43** : 104-113, 1965.
28. GAUTHIER, V., et CAUCHON, R., Xanthogranulome rétropéritonéal, *Laval méd.*, **26** : 316, 1958.
29. GESCHICKTER, C. F., et LEWIS, D., Tumors of connective tissue, *Amer. J. Cancer*, **25** : 630-655, 1935.

30. GESCHICKTER, C. F., et MASERITZ, I. H., Myositis ossificans, *J. Bone and Joint Surg.*, **20** : 661-674, 1938.
31. GROSS, R. E., et WOLBACH, S. B., Sclerosing hemangiomas, *Amer. J. Path.*, **19** : 533, 1943.
32. GROSSFELD, K., MEYER, G., GODMAN, F., et LINKER, J., *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, **3** : 391, 1957.
33. HALE, W., Histochemical demonstration of acid polysaccharides in animal tissues, *Nature*, **157** : 802, 1946.
34. HERBUT, P. A., Urological pathology, vol. II, p. 799, *Lea & Febiger*, 1952.
35. HOFFMANN, E., Über das knollentreibende Fibro-sarkom der Haut (Dermatofibrosarkoma protuberans), *Dermat. Ztschr.*, **43** : 1-28, 1925.
36. HORWITZ, T., Dupuytren's contracture, *Arch. Surg.*, **44** : 687-706, 1942.
37. HULBERT, K. F., Congenital torticollis, *J. Bone and Joint Surg.*, **32** : 50-59, 1950.
38. HUTTER, R. V. P., FOOTE, F. W., FRANCIS, K. C., et HIGINBOTHAM, N. L., Parosteal fasciitis, *Amer. J. Surg.*, **104** : 800-807, 1962.
39. HUTTER, R. V. P., STEWART, F. W., et FOOTE, F. W., Fasciitis, *Cancer*, **15** : 992-995, 1962.
40. JANSSEN, cité par Touraine dans « La polyfibromatose héréditaire », *Ann. Dermat. et Syphil.*, **1-2** : 1-5, 1945.
41. KAY, S., Subcutaneous pseudosarcomatous fibromatosis, *Amer. J. Clin. Path.*, **33** : 433-438, 1960.
42. KEASBEY, L. E., Juvenile aponeurotic fibroma (Calcifying fibroma), *Cancer*, **6** : 338-346, 1953.
43. KEMPSON, R. L., et MCGAVRAN, M. H., Atypical fibroxanthomas of the skin, *Cancer*, **17** : 1463, 1964.
44. KERN, W. H., Proliferative myositis : a pseudosarcomatosis reaction to injury, *Arch. Path.*, **69** : 209, 1960.
45. KING, E. S. J., The pathology of ganglion, *Australian and New Zealand J. Surg.*, **1** : 367, 1932.
46. KLEMPERER, P., Diseases of the collagen system, *Bull. New York Acad. Med.*, **23** : 581, 1947.
47. KLEMPERER, P., The concept of collagen diseases, *Amer. J. Path.*, **26** : 505, 1950.
48. KLEMPERER, P., POLLACK, H. D., et BEARH, G., Diffuse collagen disease, *J. A. M. A.*, **119** : 331, 1942.
49. KONWALER, B. E., KEASBEY, L., et KAPLAN, L., Subcutaneous pseudosarcomatous fibromatosis (fasciitis), *Amer. J. Clin. Path.*, **25** : 241-252, 1955.
50. KROMPECHER, S., Considérations sur le métabolisme des mucopolysaccharides, *Ann. Anat. Path.*, **9** : 283, 1964.
51. LEBLANC, J., Aspects physiopathologiques des mastocytes, *Laval méd.*, **36** : 227-234, 1965.
52. LETULLE, et BAZY, Les kystes dits synoviaux du poignet, *Ann. Anat. Path.*, **5** : 9, 1928.
53. LICHTENSTEIN, L., et GOLDMAN, R. L., The cartilage analogue of fibromatosis, *Cancer*, **17** : 810-816, 1964.
54. LIDGE, R. T., BECHTOL, R. C., et LAMBERT, C. N., Congenital muscular torticollis, *J. Bone and Joint Surg.*, **39** : 1165-1182, 1957.
55. LILLIE, R. D., Reticulum staining with Schiff reagent after oxidation by acidified sodium periodate, *J. Lab. & Clin. Med.*, **32** : 910-912, 1947.
56. LISON, L., Histochimie et cytochimie animales. Principes et méthodes, vol. 1, p. 173, *Gauthier-Villars*, 1960.
57. MASSON, Tumeurs humaines, 2e éd., p. 50, 1956.
58. MEYER, K., Chemistry of connective tissue polysaccharides. Connectives tissues — Transactions of the first conference, *C. Ragan, Josiah Macy, Jr. Foundation*, (April 24-25), 1950.
59. MEYER, K., Mucoproteins and mucoids, *in* Some conjugated Proteins. A symposium, p. 64, New Brunswick, N. J., *Rutgers Univ. Press*, 1953.
60. MEYER, K., Outline of problems to be solved in the study of connective tissues. Connective tissues — Transactions of the fourth conference, *C. Ragan, Josiah Macy, Jr. Foundation*, (Feb. 18, 19, 20), Princeton, N. J., 1953.
61. MICHELSON, H. E., Nodular subepidermal fibrosis, *Arch. Dermat. and Syphil.*, **27** : 812-820, 1933.
62. MÜLLER, J., Ueber den feinern Bau und die Formen der krankhften Geschwülste, *G. Reimer*, Berlin, 1838.
63. MUSGROVE, J. E., et MCDONALD, J. R., Extra-abdominal desmoid tumors, *Arch. Path.*, **45** : 513-540, 1948.
64. OBERLING, C., Retroperitoneal xanthogranuloma, *Amer. J. Cancer*, **23** : 477-489, 1935.
65. PACK, G. T., et EHRLICH, H. E., Neoplasms of the anterior abdominal wall with special consideration of desmoid tumors, *Internat. Abst. Surg.*, **79** : 177-198, 1944.
66. PACK, G. T., et TABAH, E. J., Dermatofibrosarcoma protuberans, *Arch. Surg.*, **62** : 391-411, 1951.
67. PAGET, J., *Lancet*, **1** : 625, 1856.
68. PAUTRIER, L.-M., Les rapports de la dermatite chronique atrophiante de l'anétodermie et de la sclérodermie. L'étude des troubles du métabolisme du tissu conjonctif, *Bull. Soc. Derm.*, **36** : 973, 1929.
69. PAUTRIER, L.-M., et WORINGER, F., L'anatomie pathologique des chéloïdes, *Anat. Dermat.*, **11** : 1145-1179, 1931.
70. PAUTRIER, L.-M., et WORINGER, S. L., L'histiocytome de la peau, *Soc. franç. de dermat. et syphil.*, **40** : 1659, 1933.
71. PEARSE, A. G. E., Histochemistry, *J. & A. Churchill Ltd.*, 1954.
72. PENNEY, J. R., et BALFOUR, B. M., The effect of vitamin C on mucopolysaccharide production in wound healing, *J. Path. Bact.*, **61** : 171-178, 1949.
73. PICKREN, J. W., SMITH, A. G., STEVENSON, T. W., et STOUT, A. P., Fibromatosis of the plantar fascia, *Cancer*, **4** : 846-856, 1951.
74. POLICARD, A., et BAUD, C. A., Les structures inframicroscopiques normales et pathologiques des cellules et des tissus. Le tissu conjonctif et ses dérivés, p. 117, *Masson & Cie*, 1958.
75. PORTER, K. R., Connective tissue : intercellular macromolecules, The N. Y. Heart Association. « Cell fine structure and biosynthesis of intercellular macromolecules », p. 167.
76. PRICE, E. B., SILLIPHANT, W. M., et SHUMAN, R., Nodular fasciitis : A clinicopathologic analysis of 65 cases, *Amer. J. Clin. Path.*, **35** : 122-136, 1961.
77. QUICK, D., et CUTLER, M., Neurogenic sarcoma ; a clinical and pathological study, *Ann. Surg.*, **86** : 810-829, 1927.
78. RENTIER, et MONTGOMERY, Nodular subepidermal fibrosis, *Arch. Dermat. Syphil.*, **59** : 568, 1949.
79. RINEHART, J. F., ABUL-HAJ, et SULEIMAN, K., An improved method for histologic demonstration of acid mucopolysaccharides in tissues, *Arch. Path.*, **52** : 189, 1951.
80. ROBB-SMITH, G. H. T., The nature of reticulin. Connective tissues — Transactions of the third conference, *C. Ragan, Josiah Macy, Jr. Foundation*, (14-15 fév.), N. Y., 1952.

81. SABRAZÈS, J., et DE GRAILLY, R., Les tumeurs articulaires et para-articulaires. Synovialomes kystiques bénins (kystes séreux synoviaux et synovialomes malins), *Gaz. hebd. Sc. méd. de Bordeaux*, **53** : 449 1932.

82. SCHIFF, B. L., TYE, M. J., KERN, A. B., MORETTI, G., et RONCHESE, F., Dermatofibrosarcoma protuberans, *Amer. J. Surg.*, **99** : 301-306, 1960.

83. SCHUBERT, M., Intercellular macromolecules containing polysaccharides. Connective tissue — Intercellular macromolecules, *N. Y. Heart Association*, p. 119.

84. SENEAR, F., et CARO, M., Histiocytoma cutis, *Arch. Derm. Syphil.*, **33** : 209-226, 1936.

85. SÉZARY, A., et LÉVY-COBLENTZ, G., Fibrome en pastille et histiocytome, *Bull. Soc. franç. de dermat. et syphil.*, **40** : 1269, 1933.

86. SILVERMAN, J., OLWIN, J. S., et GRÆTTINGER, J. S., Cardiac myxomas with systemic embolization, *Circulation*, **26** : 99-103, 1962.

87. SOULE, E. H., Proliferative (nodular) fasciitis, *Arch. Path.*, **73** : 437-444, 1962.

88. STEINER, K., Mucoid substances and cutaneous connective tissue in dermatoses, *J. Invest. Dermat.*, **28** : 387-424, 1957.

89. STERNBERG, S., Pathology of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. A lesion of adolescent males, *Cancer*, **7** : 15-28, 1954.

90. STOUT, A. P., Fibrosarcoma, *Cancer*, **1** : 30-63, 1948.

91. STOUT, A. P., Juvenile fibromatoses, *Cancer*, **7** : 953-978, 1954.

92. STOUT, A. P., Myxoma, the tumor of primitive mesenchyme, *Ann. of Surg.*, **127** : 706-719, 1948.

93. STOUT, A. P., Pseudosarcomatous fasciitis in children, *Cancer*, **14** : 1216-1222, 1961.

94. STOUT, A. P., The fibromatoses, *Clin. Orthopædics*, **19** : 11-18, 1961.

95. TAYLOR, F., Induration of the sterno-mastoid muscle, *Trans. Pathol. Soc. London*, **26** : 224-227, 1875.

96. THIERS, H., MOULIN, G., et CUFFIA, C., Rappel des notions élémentaires sur la biochimie du tissu élastique. Les maladies du tissu élastique cutané. Rapport du XII[e] Congrès de l'Ass. des dermatologistes et syphiligraphes de Langue française, Paris, 23, 24 et 25 juin 1965.

97. TOMLIN, S. G., Reticulin and collagen, *Nature*, **171** : 302, 1953.

98. TOURAINE, A., et RUEL, H., La polyfibromatose héréditaire, *Ann. Dermat. et Syphil.*, **1-2** : 1-5, 1945.

99. UNNA, P. G., The histopathology of the diseases of the skin, *W. F. Clay Co.*, p. 836, 1896.

100. WALLER, J. I., et DREESE, W. C., Peyronie's disease associated with Dupuytren's contracture, *J. Urol.*, **68** : 623-625, 1952.

101. WIGHT, R. P., MCCALL, M. M., et WENGER, N. K., Primary atrial tumor, *Amer. J. Cardiol.*, 790-797, 1963.

102. WILSON, D. A., Tumors of the subcutaneous tissue and fascia, *Surg., Gynec. and Obst.*, **80** : 500-508, 1945.

103. WISLOCKI, G. B., BUNTING, H., et DEMPSEY, E. W., Metachromasia in mammalian tissues and its relationship to mucopolysaccharides, *Amer. J. Anat.*, **81** : 1-37, 1947.

104. WORINGER, F., Histiocytome de la jambe, *Bull. Soc. franç. dermat. et syphil.*, **38** : 1401, 1931.

105. WORINGER, F., et KVIATKROWSKI, S., L'histiocytome de la peau, *Ann. Dermat.*, **3** : 998-1010, 1932.

106. WYCKOFF, R. W. G., The fine structure of connective tissues. Connective tissues — Transactions of the third conference, *C. Ragan, Josiah Macy, Jr. Foundation*, N. Y., (Feb. 14-15), 1952.

MUCOPOLYSACCHARIDES ET CALCIFICATIONS MÉTASTATIQUES *†

G. RUCART, M. BOULET et G. GIRARD,
Département d'anatomie, Faculté de médecine et Département des vivres, Faculté d'agronomie, Université Laval, Québec.

Il existe chez l'homme, comme chez les animaux, des tissus normalement calcifiés, dont le plus connu est le tissu osseux. D'autre part, occasionnellement et à titre pathologique, n'importe quel tissu peut s'imprégner de calcium. Comme les tissus normalement calcifiés sont également des formations en quelque sorte secondaires, résultant de l'imprégnation par des sels calciques d'un tissu primitif, généralement conjonctif, mais parfois épithélial (comme c'est le cas au niveau de l'émail des dents), on peut dire qu'un tissu calcifié, normal ou pathologique, se constitue par un processus de calcification.

Il existe donc des calcifications physiologiques aboutissant à la formation des os et des dents et des calcification pathologiques. Celles-ci sont ordinairement divisées en deux grandes catégories :

1. Les calcifications dystrophiques, où le dépôt de sels calciques s'effectue au niveau d'un tissu lésé, et sans accompagnement de troubles systémiques du métabolisme calcique ;

2. Les calcifications métastatiques, où le dépôt de calcium s'effectue au niveau d'un tissu sinon sain, tout au moins ne présentant pas de lésion préalable au processus de calcification qui, lui, est en rapport avec un trouble systémique, portant sur le métabolisme calcique.

La distinction de ces deux types de calcification est beaucoup plus en rapport avec le processus pathogénique qu'avec l'aspect histopathologique de la lésion elle-même. En effet, en pathologie humaine il semble que, le plus souvent, les deux processus puissent interférer pour donner des aspects plus ou moins variables aux lésions, par exemple dans la néphrocalcinose, dont l'anatomie pathologique a été récemment particulièrement bien étudiée par Gouygou (8).

Calcifications physiologique et pathologiques présentent beaucoup de dissemblances mais aussi des points communs.

Un de ces points communs consiste en ce que, tout au moins chez l'homme et les mammifères, la forme physique du précipité calcique est la même : ce sont des microcristaux d'apatite formés essentiellement de PO_4HCa qu'on retrouve chaque fois qu'on les a recherchés, soit par des techniques physiques (2), soit au microscope électronique à un très fort grossissement (4). Cette opinion est communément admise bien que Policard (13) ait envisagé la possibilité d'autres formes du précipité calcique.

Un autre point commun est l'association de ce précipité calcique à une gangue organique ou matrice, dont l'importance paraît fondamentale dans le processus de calcification, comme on le sait en ce qui concerne la calcification physiologique, et comme on le pense de plus en ce qui concerne les calcifications pathologiques.

Cependant, la nature chimique de cette matière diffère assez fortement selon les cas : elle est

---

* Rapport présenté à la VIII[e] Réunion plénière de la Société anatomique de Paris (Congrès des anatomo-pathologistes de langue française) à Québec, le 10 septembre 1965.

† Travail réalisé grâce à des subventions du Conseil médical des recherches du Canada (MT-819) et de la Fondation du cœur du Québec.

particulièrement riche en collagène dans la calcification physiologique, sa composition est fort variable dans la calcification dystrophique, tandis que les mucopolysaccharides y prédominent dans la calcification métastatique.

L'objet de ce rapport est principalement une tentative de mise au point de nos connaissances sur le rôle que peuvent jouer les mucopolysaccharides dans ce type de calcification.

L'étude de la séquence et du déterminisme des phénomènes de la calcification métastatique est relativement facilitée par la possibilité de pouvoir déclencher expérimentalement ce processus chez l'animal par des méthodes aussi simples que l'administration d'extrait parathyroïdien (10), de fortes doses de vitamine D (9) ou de son dérivé particulièrement actif, le dihydrotachystérol (DHT) (15).

Ces traitements ont pour propriété commune de provoquer un trouble systémique caractérisé par une hypercalcémie, due classiquement à une mobilisation des sels osseux, et accompagné de précipitation calcique au niveau des organes. Théoriquement cette précipitation peut se produire n'importe où, mais dans la pratique on observe qu'il existe des régions d'élection, tels que les tubes urinaires, les parois vasculaires, les cloisons interalvéolaires du poumon, la muqueuse gastrique, la musculeuse digestive, etc. Il faut donc, pour expliquer ces localisations préférentielles, envisager l'influence de facteurs locaux. Le rôle du pH local a été souvent invoqué. On a aussi cherché à expliquer ces localisations par une activité enzymatique particulière, comme celle des phosphatases. Cependant, l'histochimie ne permet pas de mettre en rapport ces lieux de précipitation avec des sites d'activité intense de la phosphatase alcaline, comme c'est le cas dans l'ossification, mais des observations personnelles, et d'ailleurs assez fortuites, nous inclinent à penser que ces lieux répondent assez souvent chez le Rat à des sites d'activité adénosine triphosphatasique décelables par la méthode de Wachstein et Meisel.

D'ailleurs, d'autres facteurs que les facteurs locaux peuvent également jouer, en particulier, des facteurs tenant à l'agent calcinosant lui-même comme on peut s'en rendre compte en comparant les localisations des précipités calciques dans les néphrocalcinoses déclenchées soit par la parathormone (figure 1), soit par le DHT (figure 2).

Quoiqu'il en soit et quelque soit sa localisation, rein, aorte ou musculeuse intestinale par exemple, ce précipité calcique se montre toujours associé à une matière organique riche en mucroprotéines histochimiquement décelables par la méthode au PAS et en mucopolysaccharides acides très probablement sulfatés, décelables par le bleu de toluidine et le bleu d'Alcian (figures 3 à 8).

Par comparaison avec ce qu'on sait de la calcification physiologique, il était naturel de penser que le dépôt de substances mucopolysaccharidiques acides sulfatées précédait la calcification. La plus grande extension de ces dépôts par rapport aux calcifications peut être un argument en faveur de cette opinion (figures 9 et 10).

Plus valide est l'observation d'Engfeldt (4) qui voit apparaître des cylindres mucopolysaccharidiques avec des doses de parathormone insuffisantes pour provoquer la calcification. Enfin Konetzki (12) a pu montrer que la néphrocalcinose histologiquement décelable était précédée d'une augmentation considérable de l'incorporation de soufre radioactif au niveau du rein.

Cependant, une certaine confusion est parfois née d'un manque d'entente sur le sens du mot calcification. Certains auteurs, et Konetzki lui-même dans ses études sur la néphrocalcinose, ont pu laisser entendre que la calcification précédait le dépôt de substances mucopolysaccharidiques sulfatées. En réalité Konetzki a voulu par là exprimer qu'une accumulation de calcium, non décelable histochimiquement, précédait l'apparition de ces dépôts. En tant qu'histologistes, nous pensons qu'il vaut mieux réserver le terme de calcification à la précipitation sous la forme insoluble de microcristaux d'apatite sur une matrice organique, et ainsi la distinguer nettement de l'accumulation régionale ou locale de calcium sous une forme probablement soluble, ionisée ou complexée.

Comme nous venons de le voir, les recherches les plus poussées en ce qui concerne les rapports



Figure 1. — Rein de rat traité à la parathormone. Néphrocalcinose essentiellement localisée à la jonction cortico-médullaire. (Alcool – von Kossa – ×40).

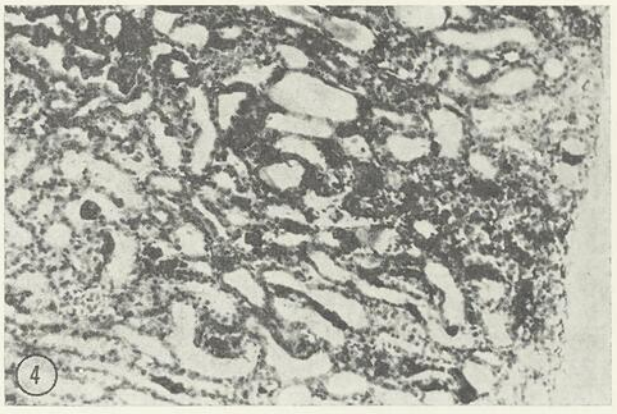


Figure 4. —Même rein que dans la figure 3. Dépôt de mucopolysaccharides acides au niveau des calcifications. (Alcool – Bleu de toluidine – ×100).

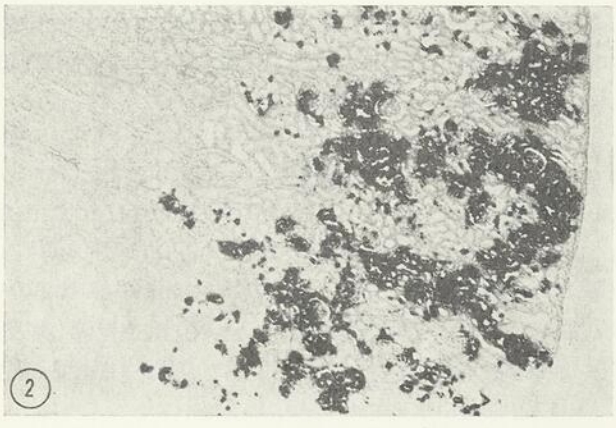


Figure 2. — Rein de rat traité à la vitamine D parentérale à fortes doses. Néphrocalcinose essentiellement localisée à la corticale. (Alcool – von Kossa – ×40).

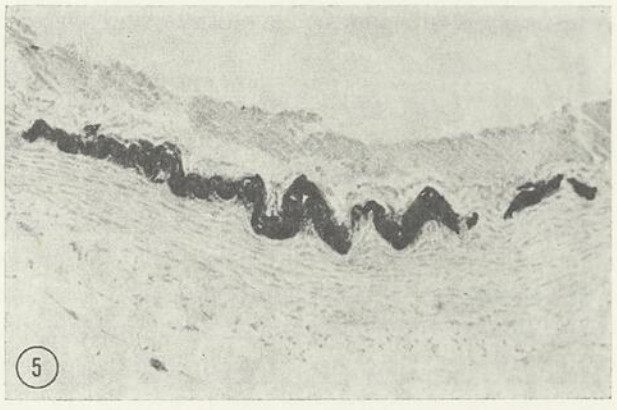


Figure 5. — Aorte de lapin traitée à la vitamine D parentérale à fortes doses. Calcification de la partie interne de la média. (Alcool – von Kossa – ×100).



Figure 3. — Rein de lapin traité à la vitamine D parentérale à fortes doses. Dépôts calcifiés corticaux. (Alcool – von Kossa – ×100).



Figure 6. —Même aorte que dans la figure 5. Dépôt de mucopolysaccharides acides dans la zone calcifiée, respectant les lames élastiques. (Alcool – Bleu de toluidine – ×100).

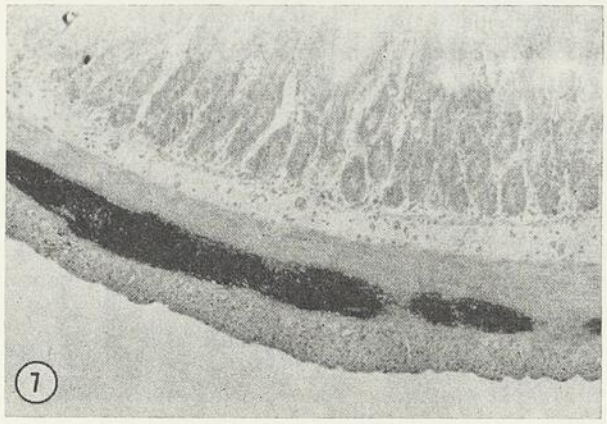


Figure 7. — Intestin de rat traité à la vitamine D parentérale à fortes doses. Calcification de la musculeuse. (Alcool – von Kossa – ×100).

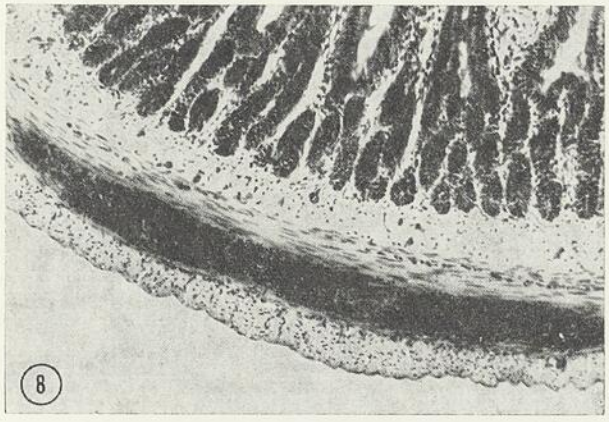


Figure 8. — Intestin de rat traité à la vitamine D parentérale à fortes doses. Accumulation de mucopolysaccharides acides au niveau des calcifications de la musculeuse. (Alcool – Bleu de toluidine – ×100).

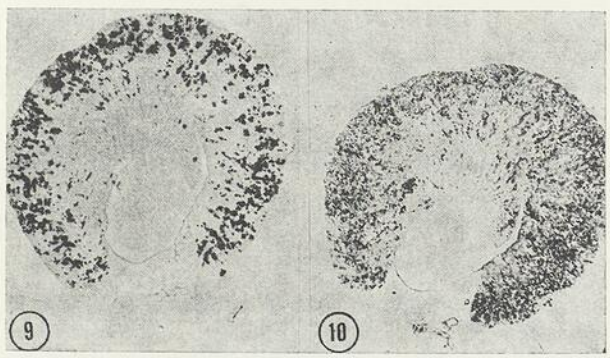


Figure 9. — Rein de rat traité au dihydrotachystérol *per os*. Néphrocalcinose surtout corticale. (Alcool – von Kossa – ×4).

Figure 10. —Même rein que dans la figure 9. Accumulation de mucopolysaccharides acides plus étendue que la calcification. (Alcool – Bleu de toluidine – ×4).

des mucopolysaccharides et des calcifications métastatiques ont surtout été effectuées au niveau du rein qui est en effet un réactif de choix par sa sensibilité et sa texture pratiquement dépourvue de conjonctif adulte, genre de tissu qui est un facteur de complication dans l'analyse histochimique.

Or le mécanisme de l'apparition des dépôts mucopolysaccharidiques dans cet organe n'est pas encore bien établi. Deux opinions s'affrontent encore : ceux qui pensent avec Baker (1) que ces mucopolysaccharides sont un produit direct de l'activité rénale, une sécrétion ; et ceux qui pensent avec Engel (3) qu'il s'agit là d'un dépôt des mucopolysaccharides mobilisés en même temps que le calcium au niveau des os. La question n'est pas tranchée et il est d'ailleurs possible que ces substances peuvent être à la fois d'origine endogène et exogène.

L'hypothèse pathogénique la plus intéressante à ce jour est celle de Scarpelli, Tremblay et Pearse (14) qui ont utilisé concurremment la biochimie, l'histochimie et la microscopie électronique. Ils suggèrent que l'augmentation de la concentration des humeurs en ions calcium due dans leurs expériences à l'hypervitaminose D provoque une altération des mitochondries. La perturbation du cycle de Krebs ainsi déterminée aboutit à l'accumulation d'ions citrate qui se combinent aux ions calcium, créant une sursaturation locale. D'autre part, l'activité normale des mitochondries paraissant nécessaire à la résorption des glycoprotéines, celles-ci s'accumulent sous forme de grains mucoprotéiques dans la cellule, de cylindres dans la lumière du tube et les sels calciques viennent s'y déposer en raison de l'affinité qu'ils présentent pour ces substances.

Nos observations personnelles nous ont montré en effet comme aux autres que la néphrocalcinose était en effet accompagnée dans les cellules tubulaires d'accumulation de granulations présentant les réactions du PAS (figure 11) et dans une certaine mesure des mucopolysaccharides acides (figure 12).

Bien que de nombreux problèmes se posent encore, on peut donc admettre à l'heure actuelle



Figure 11. — Rein de rat traité au dihydrotachystérol *per os.* Cylindres et granulations intracellulaires présentant les réactions des mucoprotéines. (Alcool – PAS – ×250).

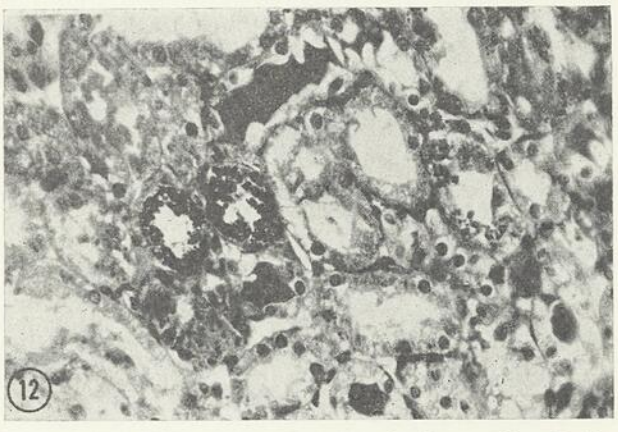


Figure 12. —Même rein que dans la figure 11. Cylindres et granulations intracellulaires présentant les réactions des mucopolysaccharides acides. (Alcool – Bleu de toluidine – ×250).

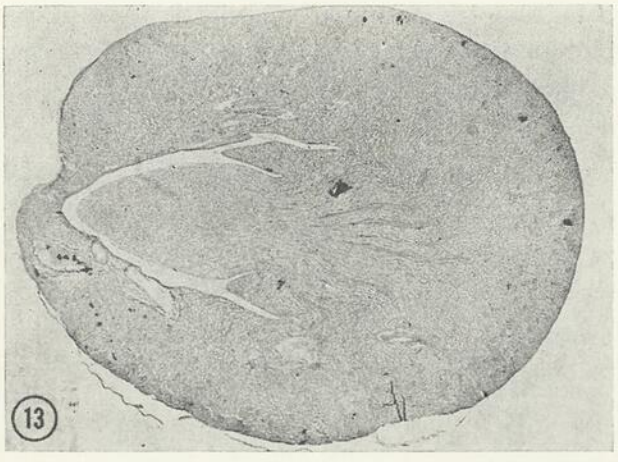


Figure 13. — Rein de rat splénectomisé traité au dihydrotachystérol *per os.* Début de néphrocalcinose à calcifications disséminées. Degré 0,5. (Alcool – von Kossa – ×10).

que le dépôt de mucopolysaccharides acides sulfatés est une condition nécessaire à la calcification métastatique. Condition nécessaire, mais non pas suffisante, comme l'a montré si élégamment J. Fourman (5) en provoquant dans le rein l'apparition de cylindres mucopolysaccharidiques acides par injection d'acide chondroïtine-sulfurique mais qui ne se calcifient que si on injecte concurremment du gluconate de calcium.

Ceci nous amène à envisager un autre point de vue de la question : de quoi dépend le dépôt de sels de calcium sur la matrice mucoprotéique ?

Il y a déjà quelques années, Vaughan (16) a exprimé l'idée que cette précipitation dépendait du produit de solubilité des ions PO_4 et Ca dans les humeurs. Exprimant en mg par 100 cc ces valeurs à partir des taux du phosphore inorganique et du calcium total du sérum, il envisageait un niveau critique de 100 au-dessus duquel la précipitation s'effectuait.

Nous avons essayé d'établir des corrélations entre la néphrocalcinose et les taux du phosphore inorganique, du calcium total et de l'acide citrique du sérum chez des rats chez lesquels nous étudions expérimentalement l'influence des fonctions thyroïdienne et parathyroïdienne sur la néphrocalcinose déterminée par le DHT (7).

Pour pouvoir établir des corrélations, il nous a fallu chiffrer le degré de néphrocalcinose. Pour cela nous avons établi, à partir de microphotographies classées, une échelle arbitraire en ne tenant compte que du degré d'extension des calcifications apprécié par la méthode de von Kossa chez les animaux sacrifiés trois jours après l'administration de DHT.

Les figures 13 à 16 illustrent cette échelle qui comprend des nombres décimaux, l'unité correspondant au début de l'apparition d'une néphrocalcinose corticale nette.

Grâce à cette échelle, nous avons pu mettre en rapport le degré de néphrocalcinose avec les différentes données humorales.

Il existe une corrélation inverse entre le degré de néphrocalcinose et la calcémie, qu'on prenne les données par groupes expérimentaux (figure 17) ou par individus (figure 18), ce qui est plus précis.

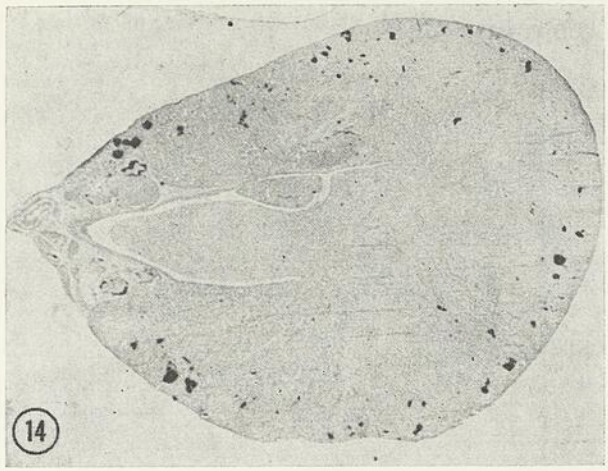


Figure 14. — Rein de rat parathyroïdectomisé traité au dihydrotachystérol *per os.* Apparition de la néphrocalcinose corticale. Degré 1. (Alcool – von Kossa – ×10).

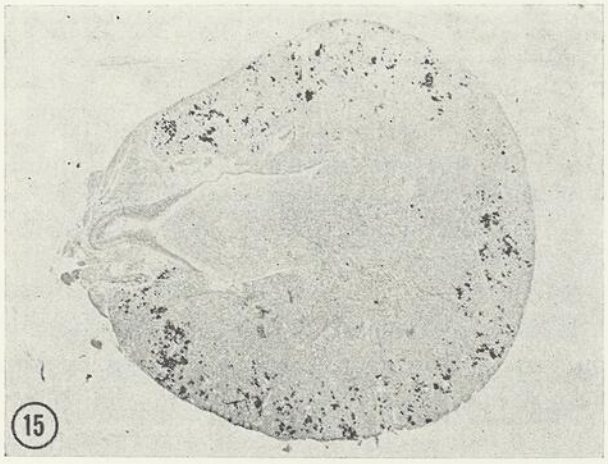


Figure 15. — Rein de rat traité au dihydrotachystérol *per os.* Néphrocalcinose corticale tendant à s'étendre. Degré 2. (Alcool – von Kossa – ×10).

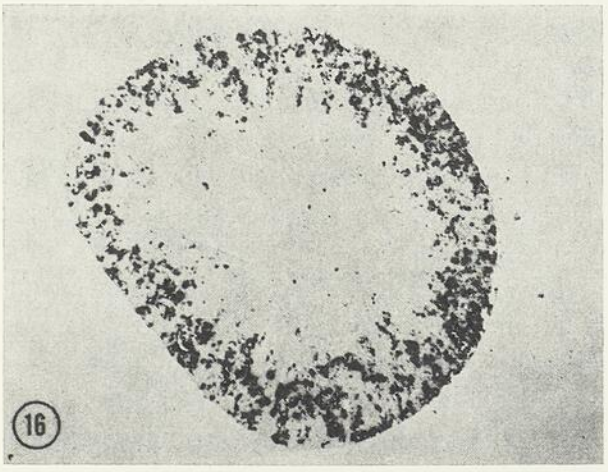


Figure 16. — Rein de rat thyroparathyroïdectomisé traité au dihydrotachystérol *per os.* Néphrocalcinose corticale étendue. Degré 3. (Alcool – von Kossa – ×10).

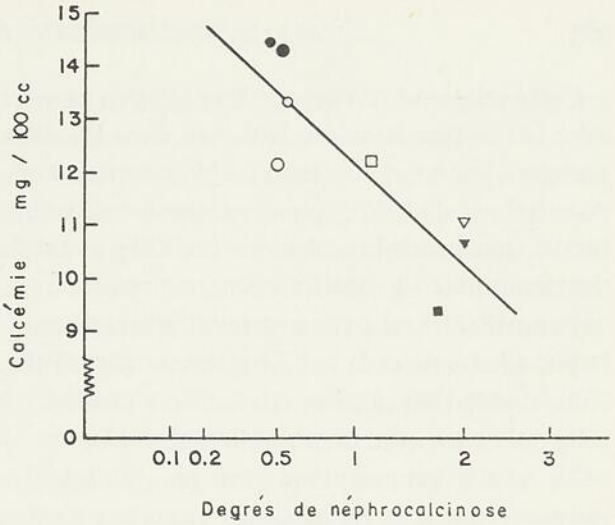


Figure 17. — Corrélation entre la calcémie et la néphrocalcinose (par groupes) r = −0,856 0,01

LÉGENDE :

- o DHT 3 : *Sacrifiés au bout de 3 jours ;*
- ● PX-DHT 3 : *Parathyroïdectomisés, sacrifiés au bout de 3 jours ;*
- ■ TPX-DHT 3 : *Thyroparathyroïdectomisés, sacrifiés au bout de 3 jours ;*
- ▼ TPX-TH-DHT 3 : *Thyroparathyroïdectomisés traités à la thyroxine sacrifiés au bout de 3 jours ;*
- ▽ TPX-Pg-DHT 3 : *Thyroparathyroïdectomisés avec auto-greffe de parathyroïde sacrifiés au bout de 3 jours ;*
- o DHT 5 : *Sacrifiés au bout de 5 jours ;*
- □ SX-DHT 5 : *Splénectomisés sacrifiés au bout de 5 jours ;*
- ● PX-DHT 5 : *Parathyroïdectomisés sacrifiés au bout de 5 jours.*

(Tous les rats ont reçu 2 mg de DHT *per os.*)

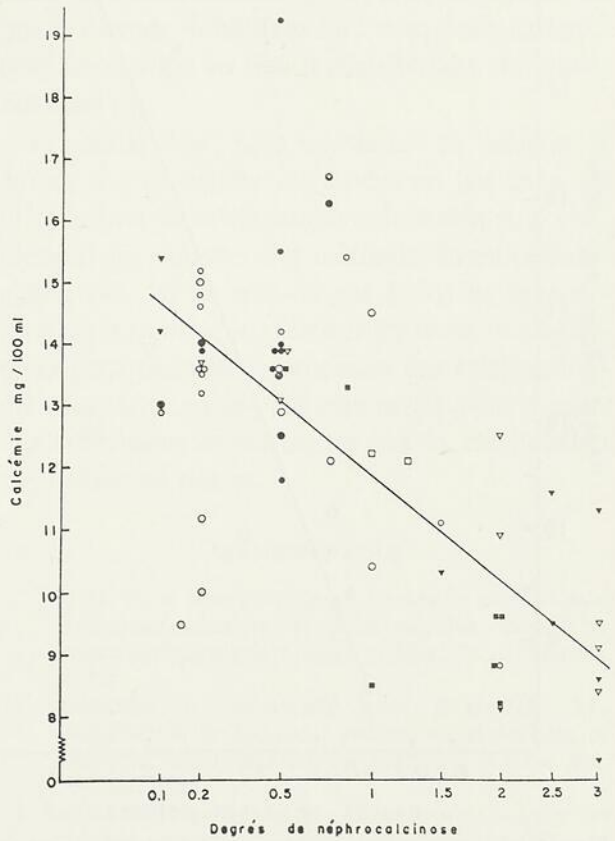


Figure 18. — Corrélation entre la calcémie et la néphrocalcinose (par individus) r = −0,678 0,01

Légende : voir figure 17.

Cette relation inverse peut être mise en rapport avec le fait que la calcémie monte dans les deux premiers jours qui suivent l'administration d'une dose unique de DHT, puis redescend lentement, tandis que la néphrocalcinose invisible avant le deuxième jour se constitue progressivement.

Par contre, il existe une corrélation directe entre la phosphorémie et la néphrocalcinose (figure 19).

La corrélation avec la citrémie est analogue à celle qui existe avec la calcémie (figure 20).

La corrélation avec le produit phosphocalcique est assez bonne et confirme les vues de Vaughan puisque la néphrocalcinose n'apparaît que lorsque ce produit est supérieur à 100 (figure 21).

Mais cette corrélation devient bien meilleure si on divise le produit phosphocalcique par la citrémie (figure 22) surtout si l'on considère que

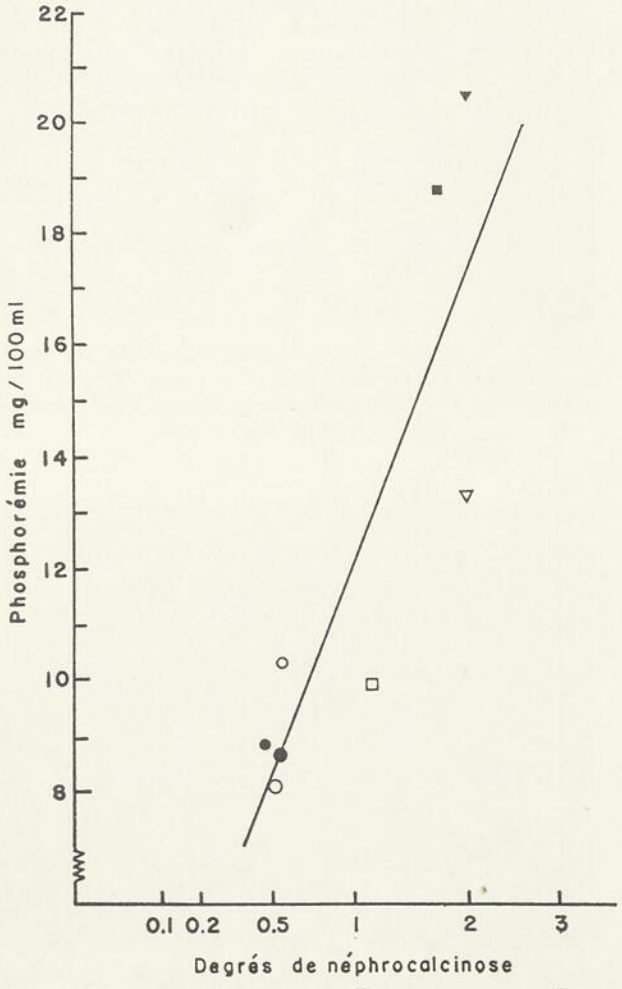


Figure 19. — Corrélation entre la phosphorémie et la néphrocalcinose (par groupes) r = 0,850 0,01

Légende : voir figure 17.

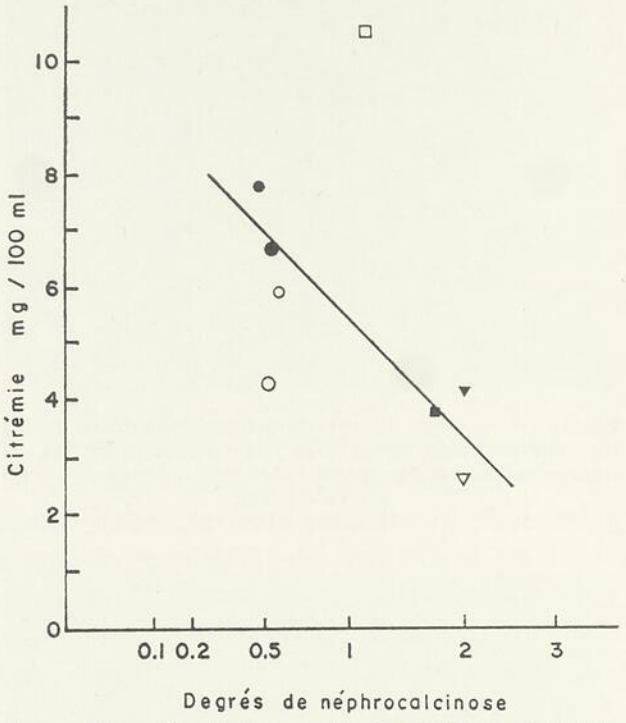


Figure 20. — Corrélation entre la citrémie et la néphrocalcinose (par groupes) r = −0,460 0,05 (pour les groupes d'animaux sacrifiés 3 jours après administration de DHT) r = −0,927 0,05

Légende : voir figure 17.

le groupe aberrant ne comprend que cinq animaux au lieu de dix pour les autres groupes et pour lesquels seulement deux évaluations de l'acide citrique ont pu être pratiquées étant donnée la nécessité de grouper le sang de plusieurs animaux pour le dosage.

Ces résultats confirment donc que la précipitation du sel calcique sur la matrice mucoprotéique dans la calcification métastatique dépend avec une grande probabilité du produit de solubilité PO_4xCa des humeurs avec une correction due au taux de l'acide citrique.

On peut donc penser, avec Joseph et Engel (11), que les mucopolysaccharides acides jouent en quelque sorte un rôle d'échangeurs d'ions, l'échange étant possible dans les deux sens suivant la teneur en phosphates et en calcium du milieu ambiant. Ces échanges pourraient aussi avoir lieu avec d'autres protéines, ce qui pourrait jouer dans l'ossification, voire avec des mucoprotéines polymérisées, ce qui expliquerait certaines de nos constatations, mais il ne s'agit là encore que d'hypothèses à vérifier.

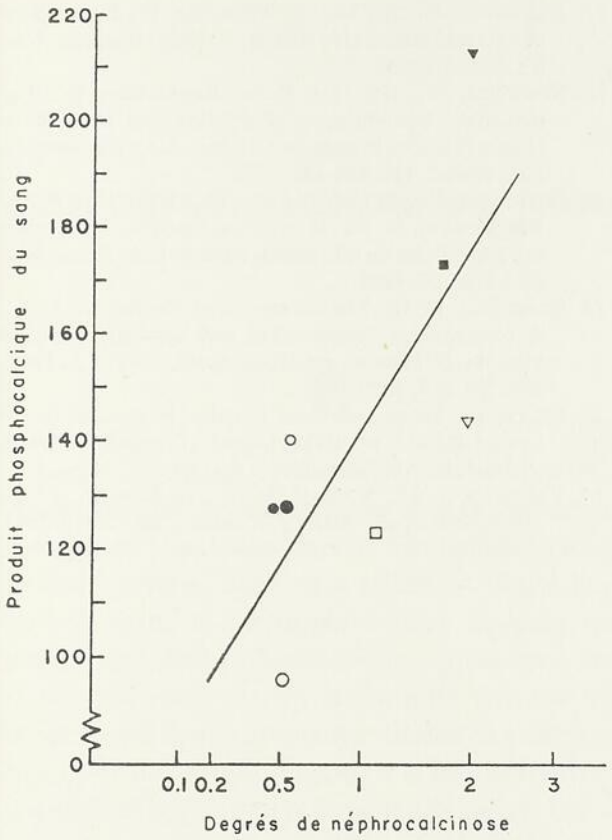


Figure 21. — Corrélation entre le produit phosphocalcique sénique et la néphrocalcinose (par groupes) r = 0,734 0,05

Légende : voir figure 17.

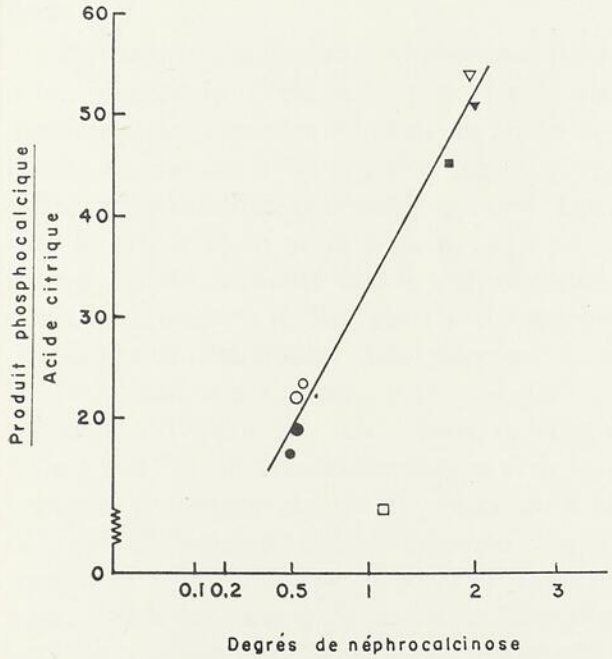


Figure 22. — Corrélation entre le quotient produit phosphocalcique citrémie et la néphrocalcinose (par groupes) r = 0,849 0,01

Légende : voir figure 17.

Nous avons en effet pu observer dans la néphrocalcinose des variations considérables dans les réactions histochimiques des dépôts mucoprotéiques. Il semble qu'il y ait toute une évolution de ces dépôts correspondant à des stades à calcium labile et des stades à calcium solidement lié. C'est l'objet d'une longue étude actuellement en cours, mais il nous semble déjà que la présence de mucopolysaccharides sulfatés est indispensable à l'amorce de la calcification.

Toutefois, un autre problème se pose : il ne semble pas que n'importe quel mucopolysaccharide sulfaté puisse jouer le rôle de capteur de sels calciques.

Nous avons été frappés par le fait que le tissu interstitiel de la papille, qui est normalement fort riche en mucopolysaccharides acides, ne se calcifie pratiquement jamais.

On a pu expliquer ce phénomène par l'acidité urinaire dans cette région qui tendrait à empêcher la précipitation phosphocalcique mais cet argument tient difficilement devant le fait expérimental que le diamox, inhibiteur de l'anhydrase carbonique, ne modifie en rien la distribution des calcifications (6).

Il semble donc bien nécessaire de préciser la nature des mucopolysaccharides en jeu dans ces phénomènes de calcifications métastatique, probablement en utilisant des méthodes immunohistochimiques. C'est une longue étude en perspective, mais qui risque d'être fructueuse non seulement pour élucider le processus des calcifications métastatiques, mais peut-être même pour donner des indications intéressantes sur la calcification physiologique des os.

BIBLIOGRAPHIE

1. Baker, R., et Sison, F., Demonstration of altered tissue mucopolysaccharides in renal calculus disease by selective straining technique, *J. Urol.*, **72** : 1032-1045, 1954.
2. Eisenstein, R., Trucheart, R. E., et Hass, G. M., Calcification in biological systems — Pathogenesis of abnormal tissue calcifications, *Amer. Ass. Advanc. Sci.*, 281-305, 1960.
3. Engel, M. B., Mobilization of mucoprotein by parathyroid extract, *Arch. Path.*, **53** : 339-351, 1952.
4. Engfeldt, B., Gardell, S., Hellström, J., Ivermark, B., Rhodin, J., et Strand, J., Effect of experimental

hyperparathyroidism on renal function and structure, *Acta endocr.*, **29** : 15-26, 1958.

5. FOURMAN, J., Nephrocalcinosis in the rat : Effect of injecting chondriotin sulphate, *Brit. J. Exp. Path.*, **41** : 536-542, 1960.
6. FOURMAN, P., Calcium metabolism and the bone, *Blackwell*, Oxford, 1960.
7. GIRARD, G., Contribution à l'étude de l'influence de l'appareil thyroparathyroïdien sur la néphrocalcinose expérimentale, Thèse doctorat ès sciences biologiques, *Laval*, 1965.
8. GOUYGOU, C., Remarques sur l'anatomie pathologique des néphrocalcinoses, *Path. et Biol.*, **8** : 765-771, 1960.
9. HAM, A. W., Relation of serum calcium to pathogenic calcifications of hypervitaminosis, *Arch. Path.*, **16** : 1-14, 1933.
10. HUEPER, W., Metastatic calcifications in the organs of the dog after injections of parathyroid extract, *Arch. Path.*, **3** : 14-25, 1927.
11. JOSEPH, N., ENGEL, M., et CATCHPOLE, H., Interactions of ions and connective tissues, *Biophys. Biochem. Acta*, **8** : 575-587, 1952.
12. KONETZKI, W., HYLAND, R., et EISENSTEIN, R., The sequential accumulation of calcium and acid mucopolysaccharides in nephrocalcinosis due to vitamin D, *Lab. Invest.*, **11** : 488-492, 1962.
13. POLICARD, A., COLLET, A., DANIEL-MOUSSARD, H., et PREGEIMAIN, S., Sur la néphrocalcinose — Recherches expérimentales au microscope électronique, *Presse méd.*, **68** : 1735-38, 1960.
14. SCARPELLI, D. G., TREMBLAY, G., et PEARSE, A. E. G., A comparative cytochemical and cytologic study of vitamin D induced nephrocalcinose, *Amer. J. Path.*, **36** : 331-353, 1960.
15. SÉLYÉ, H., Stress and renal function in relation to the hyalinizing and calcifying lesions of connective tissue, *J. Urol.*, **86** : 687-701. 1961.
16. VAUGHAN, J. H., SOSMAN, M. C., et KINNEY, T. D., Nephrocalcinosis, *Amer. J. Rœntgen.*, **58** : 33-45, 1947.

OSTÉOLYSE, PHÉNOMÈNE NORMAL ET PATHOLOGIQUE*

Léonard-F. BÉLANGER,
Département d'histologie et embryologie,
Faculté de médecine, université d'Ottawa.

Lors du Symposium international de l'*American Association for the Advancement of Sciences* sur les résorptions des tissus durs (Philadelphie, 1962), le mot *ostéolyse*, dont on a tellement abusé jusqu'à ce jour, a été employé pour désigner un phénomène d'ordre biochimique auquel seuls les ostéocytes ayant atteint la maturité participent, et par lequel la substance interstitielle au voisinage immédiat de ces cellules perd à la fois sa fraction minérale et sa fraction organique (Bélanger, Robichon, Migicovsky, Copp et Vincent, 1963).

Ce travail a été récemment résumé par Boyussou, Lepp et Zerosi (1965) dans les termes suivants :

« En effet, comme l'ont rappelé Bélanger, Robichon, Migicovsky, Copp et Vincent (1963), une dissolution de la fraction minérale au milieu des trabécules osseuses a été observée par la microradiographie dans des spécimens humains et aussi chez le rat, le chien et le poussin. Une perte correspondante de densité dans la matrice organique a été également révélée par l'α-radiographie de sections déminéralisées. Les ostéocytes mûrs (adultes) sont apparemment impliqués dans ce phénomène (l'ostéolyse). Le matériel organique à l'intérieur des lacunes, des canalicules et de leur proximité immédiate montre de la basophilie et de la métachromasie au bleu de toluidine. $S_{35}0_4$, comme le montre l'autoradiographie, apparaît aussi, chez le rat, dans des aires de concentration localisée. Les injections intramusculaires de parathormone, l'hyperactivité parathyroïdienne provoquée par l'administration intraveineuse d'EDTA (expérience de Copp) ou par la présence d'une tumeur parathyroïdienne, de même que l'administration de noréthandrolone ou de vitamine D (chez le poussin) paraissent stimuler le phénomène d'ostéolyse dans l'intérieur des trabécules osseuses.

« Dans cette nouvelle orientation des idées, l'ostéolyse (dont les mécanismes intimes restent d'ailleurs à préciser) tend ainsi, comme processus autonome de résorption osseuse, à reprendre sa place à côté de l'ostéoclasie. »

Depuis cette époque, quatre étapes majeures nous ont rapprochés de l'explication du mécanisme intime de l'ostéolyse et de son rôle physiologique.

Du point de vue histochimique, la découverte d'une activité protéolytique au niveau des ostéocytes majeurs a permis d'expliquer la disparition locale du collagène qui représente 90 pour cent de la fraction organique de l'os (McLean et Urist, 1955) et d'impliquer celle-ci dans le phénomène d'ostéolyse en la rendant directement tributaire de l'hormone parathyroïdienne. L'effet protéolytique de la trypsine ou des cathepsines cellulaires sur la gélatine photographique a été employé dans le test histochimique d'Adams et Tuqan (1961). Cette réaction simple nous a permis de reconnaître une activité protéolytique au niveau des grands ostéocytes (Bélanger et Migicovsky, 1963) et également un effet stimulant considérable de la parathormone administrée par voie parentérale (Bélanger et Migicovsky, 1963 ; Drouin et Bélanger, 1965).

* Travail présenté à la VIIIe Réunion plénière de la Société anatomique de Paris (Congrès des anatomo-pathologistes de langue française), à Québec, le 10 septembre 1965.

Par contre, le microscope électronique nous a récemment permis d'observer des manifestations infrastructurales imputables à une activité ostéocytaire de type cathepsine. Avec nos collaborateurs Semba et Tolnai (1965), nous avons examiné des coupes de 800 Å provenant de tibias d'embryons de poulets de 11 jours, époque où toutes les activités de l'os néoformé sont très intenses. Chez les oiseaux témoins, les ostéocytes jeunes situés près du périoste étaient étroitement enchâssés dans une lacune à bordure lisse conformément à la description de Baud (1962). Ces jeunes ostéocytes, comme leurs précesseurs les ostéoblastes, nous ont fait voir un cytoplasme parsemé de réticulum endoplasmique, de ribosomes et de mitochondries. L'appareil de Golgi, localisé près du noyau, contenait souvent un matériel dense. Par ailleurs, les ostéocytes situés plus profondément dans les trabécules, étaient logés dans des lacunes plus grandes et parfois confluentes, à parois irrégulières (Baud, 1962). Ces cellules plus vieilles possédaient, en plus de l'appareillage cytoplasmique précédemment décrit, des vésicules osmiophiles s'apparentant aux lysosomes décrits par De Duve (1963), sortes de « valise de suicide remplies de ferments hydrolysants » selon l'expression de Policard (1964). Voilà donc une concordance heureuse entre les données de l'histochimie et celles de la microscopie électronique.

Par ailleurs nous avons réussi à injecter, dans le sac vitellin d'embryons du même âge, une dose de parathormone (1 unité/g de poids). Un jour plus tard ces poulets ont montré une activitation considérable de l'appareil lysosomique. Les lysosomes primaires étaient maintenant visibles dans les jeunes ostéocytes de bordure ; ils étaient même accompagnés de formations secondaires ou autophagosomes.

Cette hyperfonction ostéolytique s'accompagne donc parfois d'autolyse cellulaire. Ceci explique peut-être les nombreuses lacunes que l'on observe à la suite d'une stimulation parathyroïdienne chronique ou au cours de l'ostéoporose (Urist, MacDonald, Moss et Skoog, 1963).

Dans l'ordre physiologique, des expériences faites en 1963-1964 à l'université de Colombie-Britannique, en collaboration avec le professeur Copp, nous ont fourni un indice du temps requis pour la mise en branle de l'axe parathyroïde-ostéocyte. Les figures 1 à 4, empruntées au symposium intitulé *The Parathyroid Glands : Ultrastructure, Secretion and Function* (Bélanger, 1965), nous permettent de comparer des portions d'os pariétal d'un mouton normal (figures 1 et 2) avec celles d'un mouton traité par l'EDTA pendant une période de quatre heures (figures 3 et 4). Alors que les coupes colorées nous permettent de constater l'augmentation rapide du volume des ostéocytes et des lacunes (figures 1 et 3), l'alpha-radiographie (Bélanger et Bélanger, 1959) nous montre davantage, la perte de substance organique adjacente (figures 2 et 4). Le déficit minéral local et la hausse concomitante de la calcémie ont été déjà rapportés ailleurs (Copp, Moghadam, Mensen et McPherson, 1961 ; Bélanger, Robichon, Migicovsky, Copp et Vincent, 1963).

A la suite de ces expériences, il est logique de penser que les os plats, généralement de type spongieux, sont plus spécialement engagés dans le maintien de l'homéostase calcique et ce par le mécanisme de l'ostéolyse opérant normalement au centre des travées, là où celles-ci sont le plus fortement chargées de sels minéraux.

Une dernière série d'expériences nous permet de conclure que parmi les os plats, il existe même des sites préférentiels d'ostéolyse. Ces expériences ont porté sur des chevaux que nos associés, Lennart Krook et Christian Gries, de l'université Cornell, ont soumis à un *stress* parathyroïdien allant jusqu'à 30 jours, à l'aide d'un régime dans lequel la teneur en phosphate était trois fois supérieure à celle du calcium. Les manifestations cliniques de l'hyperparathyroïdie ainsi provoquée ont été rapportées ailleurs (Krook et Lowe, 1964). Du point de vue anatomo-pathologique, les parathyroïdes avaient atteint à 30 jours, environ 10 fois leur grosseur normale ; les os longs par ailleurs, étaient criblés de cavités de résorption.

A côté de ces symptômes classiques, cependant, la radiologie nous a fait voir, une « disparition

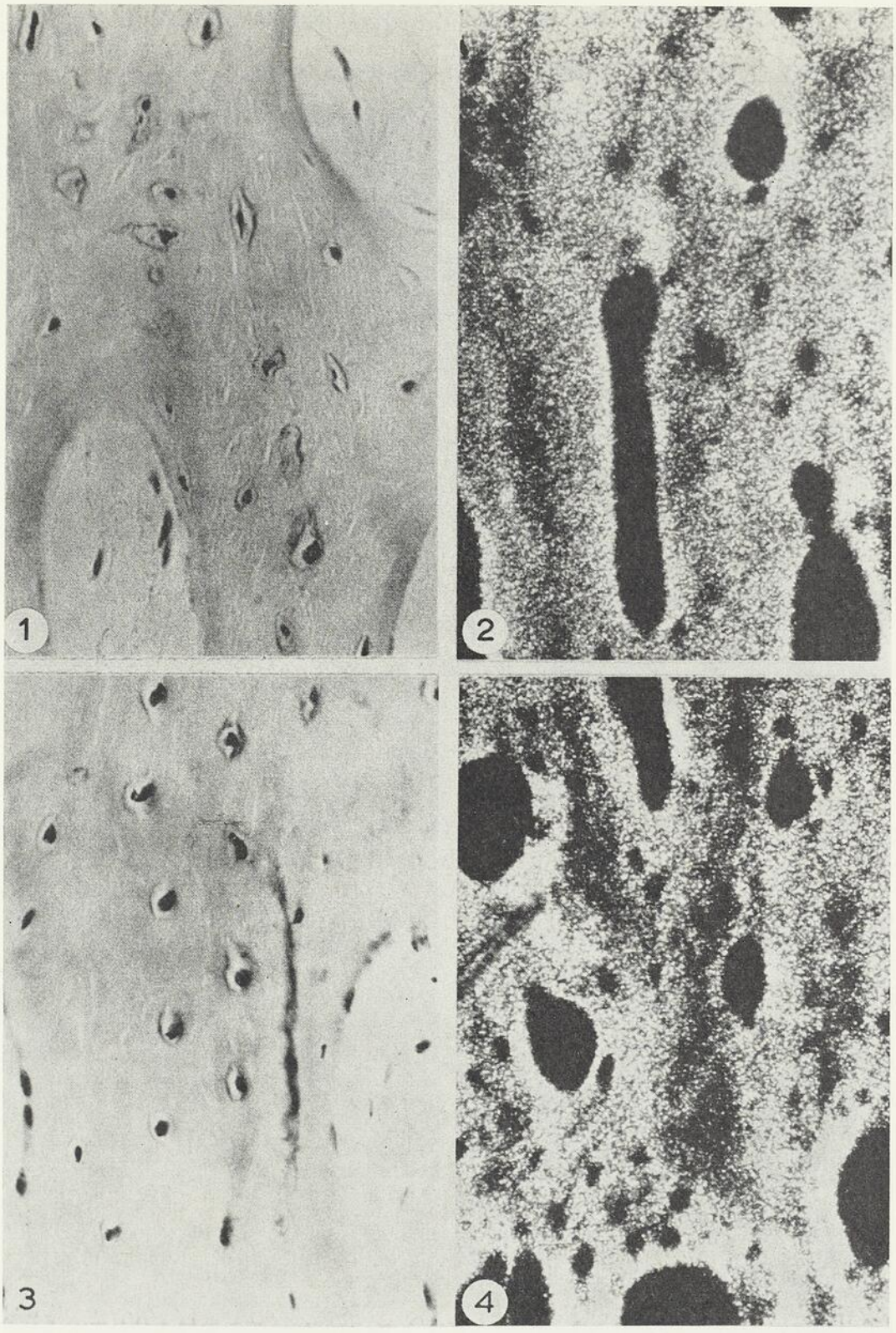
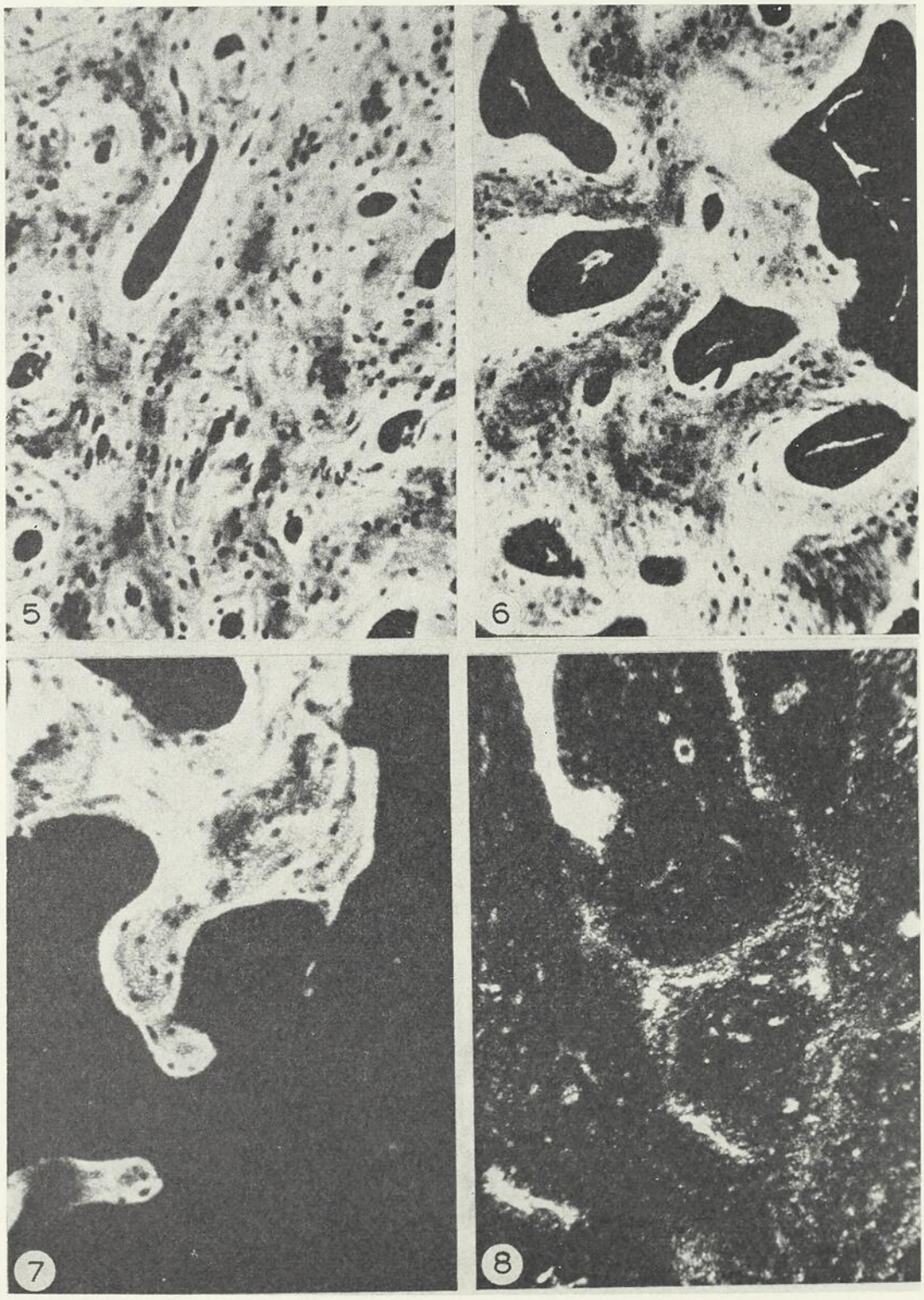


Figure 1. — Trabécule pariétale d'un mouton normal, montrant des ostéocytes et lacunes d'apparence variée Coloration au bleu de toluidine, ×225.

Figure 2. — Zone adjacente à la figure 1 ; alpharadiographie d'une coupe décalcifiée, ×225.

Figure 3. — Trabécule pariétale d'un mouton soumis à une injection intraveineuse d'EDTA d'une durée de 4 heures. Les lacunes et ostéocytes sont en majorité plus larges que chez l'animal normal. Coloration au bleu de toluidine, ×225.

Figure 4. — Zone adjacente à la figure 3 ; alpharadiographie d'une coupe décalcifiée, ×225.



Figures 5, 6, 7 et 8.—Ces figures représente en alpharadiographie de coupes décalcifiées, des zones anatomiquement comparables dans la lame dentaire (*lamina dura dentis*) de quatre chevaux soumis à un régime riche en phosphate pendant quatre semaines (figure 5), sept semaines (figure 6), 12 semaines (figure 7) et 30 semaines (figure 8), ×75.

progressive » de l'os maxillaire et mandibulaire au pourtour immédiat des dents. Au microscope, cette région du squelette a montré une dédifférentiation progressive. L'os, de type compact dense (figure 5), est devenu compact « jeune » (figure 6) après sept semaines de ce traitement. Cinq semaines plus tard (figure 7), l'agencement compact a fait place à une structure plus primitive de type trabéculaire. Au terme de l'expérience, l'os trabéculaire est devenu tout à fait anormal (figure 8). Les travées de faible épaisseur se sont montrées en alpharadiographie, de densité variable (figure 8). Les critères d'ostéolyse ont disparu. Il y a, par contre, de nombreux ostéoclastes au voisinage de ces travées anormales néoformées.

Grâce à ces expériences récentes, on se rend compte que l'organisme peut répondre pendant un temps donné, à une hyperstimulation parathyroïdienne en fabriquant de l'os nouveau et compenser ainsi au rythme accéléré de l'ostéolyse. Durant cette période, l'image histologique de l'os ne montre que peu de changements. Les cas transitoires d'hyperparathyroïdie peuvent par conséquent passer inapperçus. Si le *stress* est de longue durée, l'ostéoblaste perd progressivement sa capacité de fabriquer de l'os adulte et même, à la longue, de l'os de caractère normal. Les ostéocytes sont également incapables, après un temps, d'atteindre à leur maturité et, par conséquent, à leur fonction ostéolytique.

RÉSUMÉ

L'ostéolyse, fonction propre des ostéocytes murs, se distingue de l'ostéoclasie comme mécanisme de résorption.

La manifestation principale de ce phénomène réside dans la formation de lysosomes donnant naissance à des enzymes protéolytiques.

L'ostéolyse ostéocytaire dépend de la glande parathyroïde.

L'hyperparathyroïdie à long terme amène une rupture de l'équilibre croissance — résorption et produit une dédifférentiation des cellules de l'os, accompagnée de formation d'os immature et pathologique.

REMERCIEMENTS

Les figures 1 à 4 ont été empruntées de travaux présentée au symposium intitulé : *The Parathyroid Glands : Ultrastructure, Secretion and Function* avec la permission des éditeurs (*University of Chicago Press*, Chicago et Londres, 1965). Les figures 5 à 8 ont été reproduites avec la permission des éditeurs (3rd European Symposium on calcified tissues, *Springer*, Berlin, Heidelberg, New-York, 1965).

BIBLIOGRAPHIE

1. Adams, C. W. M., et Tuqan, N. A., The histochemical demonstration of protease by a gelatin-silver film substrate, *J. Histochem. and Cytochem.*, **9** : 469-472, 1961.
2. Baud, C. A., Morphologie et structure inframicroscopique des ostéocytes, *Acta anat.*, Bâle, **51** : 209-225, 1962.
3. Bélanger, L.-F., Osteolysis : an outlook on its mechanism and causation, *in* The parathyroid glands ; ultrastructure, secretion, and function, P. J. Gaillard, R. V. Talmage et A. M. Dudy, éd., *The University of Chicago Press*, 1965.
4. Bélanger, L.-F., et Bélanger, C., Alpharadiography : a simple method for determination of mass concentration in cells and tissues, *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, **6** : 197-202, 1959.
5. Bélanger, L.-F., et Migicovsky, B. B., Histochemical evidence of proteolysis in bone : the influence of parathormone, *J. Histochem. and Cytochem.*, **11** : 734-737, 1963.
6. Bélanger, L.-F., Robichon, J., Migicovsky, B. B., Copp, D. H., et Vincent, J., Resorption without osteoclasts (osteolysis), *in* Mechanisms of hard tissue destruction, R. F. Sognnæs (ed.) *A. A. A. S.*, Washington, pp. 531-556, 1963.
7. Bouyssou, M., Lepp, F.-H., et Zerosi, C., Résorptions dentaires et biologie osseuse (dental resorptions and bone biology), *Sciences et Lettres*, Liège, 1965.
8. Copp, D. H., Moghadam, H., Mensen, E. D., et McPherson, G. D., The parathyroids and calcium homeostasis, *in* The parathyroid glands ; ultrastructure, secretion and function, P. J. Caillard, R. V. Talmage et A. M. Budy, éd., *The University of Chicago Press*, 1965.
9. De Duve, C., The lysosome concept *in* Lysosomes, A. V. S. De Reuck et M. P. Cameron, éd., Ciba Foundation Symposium, Londres ; *Little, Brown*, Boston, 1963.
10. Drouin, P., et L.-F. Bélanger, Ostéolyse chez la grenouille ; effets de la parathormone, *Congrès de l'Association canadienne-française pour l'avancement des sciences*, Montréal, 1965.

11. KROOK, L., et LOWE, J. E., Nutritional secondary hyperparathyroidien in the horse, with a description of the normal equine parathyroid gland, *Path. vet. suppl.*, I, 1964.

12. MCLEAN, F. C., et URIST, M. R., Bone : an introduction to the physiology of skeletal tissue, *University of Chicago Press*, 1955.

13. POLICARD, A., Cellules vivantes et populations cellulaires : Dynamique et structure moléculaire, *Masson et Cie*, Paris, 1964.

14. SEMBA, T., TOLNAI, S., et BÉLANGER, L. F., Electron microscopy of bone cells of the chick, *Proc. Can. Fed. Biol. Soc.*, **8** : 6, 1965.

15. URIST, M. R., MACDONALD, N. S., MOSS, M. J., et SKOOG, W. A., Rarefying disease of the skeleton : observations dealing with aged and dead bone in patients with osteoporosis, *in* Mechanisms of hard tissue destruction, R. F. SOGNNAES, éd., pp. 385-446, *American Association for the advancement of sciences*, Washington, 1963.

POLYARTHRITE EXPÉRIMENTALE*†

G. JASMIN [1]
Département de pathologie,
université de Montréal,
Montréal, P. Q., Canada.

Lors d'un symposium sur l'inflammation, tenu à Montréal il y a quelques années, où se trouvaient réunis plusieurs spécialistes dans la matière, il était remarquable de constater les divergences d'opinion lorsque, le moment venu, nous avons demandé à ces experts de définir l'inflammation. Avec une terminologie appropriée, chacun insistait davantage sur l'aspect qui lui semblait le plus important. Mais au fur et à mesure que progressait la discussion, il devenait de plus en plus évident que les données qui ressortent de l'expérimentation manquent de cohésion.

Il ne faudra pas se surprendre si c'est aussi le cas pour la recherche dans le domaine de l'arthrite. Ce processus inflammatoire, de par son site et son polymorphisme, met l'expérimentateur en présence d'une multitude d'hypothèses de travail. Chez l'homme il existe peu de critères qui nous permettent de caractériser les maladies articulaires. Pour en faire l'étude, il faut se guider sur un ensemble de signes cliniques qui, du reste, ne sauraient se retrouver simultanément chez le même individu.

L'arthrite peut se présenter sous forme intermittente avec ou sans indices entre chaque attaque ; il peut s'agir d'une maladie inflammatoire continue avec prédilection pour certaines articulations ou il peut s'agir d'un ensemble de manifestations rhumatismales disparates, et souvent atypiques, uniquement décelables par des épreuves sérologiques telle l'épreuve du latex ou, encore, par la présence de nodules inflammatoires sous-cutanés.

L'expérimentation chez l'animal nous permet de reproduire la plupart des composantes pathologiques de l'arthrite et, de ce fait même, d'en étudier la génèse. Nous nous sommes intéressé à ce problème depuis plusieurs années et il faut dire que les méthodes d'induction auxquelles nous avons eu recours favorisent tout aussi bien la théorie infectieuse que la théorie hormonale ou la théorie immunologique de l'arthrite.

Il convient aussi de souligner le fait que nos observations ont été effectuées uniquement chez le rat. Cet animal est bien connu pour sa résistance naturelle aux agents infectieux pathogènes chez l'homme ; il est également peu sensible à l'histamine et à l'injection de protéines étrangères, doué, semble-t-il, d'une immuno-tolérance remarquable. Néanmoins, cet animal demeure à notre avis un instrument de choix pour l'étude des processus inflammatoires et dégénératifs en raison de la vitalité et du pouvoir de régénération remarquable de ses tissus, de leur résistance à l'infection, autant de facteurs qu'il est possible de dissocier et qui contribuent à sa résistance générale. C'est ainsi que l'extirpation des surrénales accroît considérablement sa sensibilité à l'histamine et que, à l'inverse, l'administration de stéroïdes surrénaliens le rend susceptible à l'infection. Une modification dans l'apport diététique de glucose,

* Travail présenté à la VIIIe Réunion plénière de la Société anatomique de Paris (Congrès des anatomo-pathologistes de langue française), à Québec, le 10 septembre 1965.

† Ces travaux furent exécutés grâce à des octrois du *Canadian Arthritis and Rheumatism Society* et du Conseil des recherches médicales du Canada.

1. Associé de Recherches du Conseil de Recherches médicales du Canada.

sodium ou magnésium influe sur sa résistance capillaire et, partant, sur son potentiel inflammatoire.

Nous décrirons en premier lieu la polyarthrite d'étiologie infectieuse. La production d'arthrite par un agent infectieux est réalisable chez le rat par l'injection d'un exsudat provenant d'une tumeur lymphoïde contaminée avec un PPLO également désigné *mycoplasma* (figure 1). Cette démonstration remonte à plus de dix ans, époque

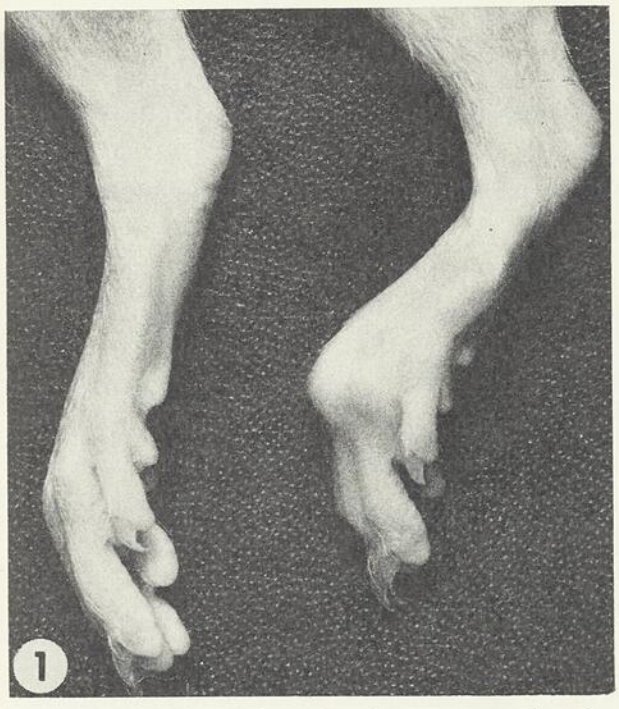


Figure 1. — Polyarthrite chronique provoquée chez des rats par l'injection intrapéritonéale d'exsudat de lymphosarcome de Murphy.

***A gauche,* patte postérieure d'un rat normal.**

***A droite,* nodules inflammatoires au niveau des articulations métatarso-phalangiennes, huit jours après l'injection de l'exsudat.**

où nous étudions de façon sériée la toxicité des exsudats inflammatoires et tumoraux (4). Des études bactériologiques nous ont démontré que cette polyarthrite expérimentale était due à un *Mycoplasma arthritidis*. Cette forme d'arthrite infectieuse rappelle le syndrome de Reiter chez l'homme mais il faut dire que, de plus en plus, la littérature rapporte des cas d'arthrite rhumatoïde où il fut possible de mettre en évidence, soit par des épreuves sérologiques ou par des cultures de liquide articulaire, la présence d'un PPLO. Tout récemment Bartholomew, par culture de tissus, a réussi à isoler ce microorganisme à partir du liquide synovial, de la moelle osseuse, du parenchyme rénal ou du sérum de 14 sur 17 patients affligés d'arthrite rhumatoïde ou de lupus érythémateux (1). On retrouve aussi cet agent contaminant ou pathogène au cours de plusieurs maladies chroniques et notamment dans les néoplasies. Bien que la production d'arthrite à l'aide d'un mycoplasma chez le rat et plusieurs autres espèces animales soit démontrable de façon rigoureuse, la question demeure encore litigieuse quant à sa signification étiologique chez l'homme.

Passons maintenant à l'arthrite hormonale. Le syndrome de polyarthrite chez le rat qui fait suite à l'administration d'hormones est sans aucun doute la lésion la plus difficile d'interprétation. Les premières observations ont été faites par Selye et coll., chez des animaux soumis à un traitement intensif avec de la désoxycorticostérone ou de l'hormone de croissance (8 et 9) ; ces hormones furent alors dites prophlogistiques. Nous avons pour notre part effectué des expériences, d'une part, avec l'extrait total lyophilisé d'hypophyse et, d'autre part, avec de la prolactine purifiée pour constater que l'animal surrénalectomisé mais recevant un apport suffisant de chlorure de sodium développait invariablement des lésions inflammatoires polyarticulaires (7). Les lésions articulaires se comparent essentiellement à celles de l'arthrite de l'exsudat de lymphosarcome ; toutefois, il nous fut impossible de démontrer la présence d'un agent infectieux au niveau des articulations enflammées. En outre, l'administration de tétracycline ne change en rien le cours de cette polyarthrite expérimentale. La génèse de cette arthrite de toute évidence découle de désordres métaboliques associés à une insuffisance surrénalienne. De façon parallèle, on a noté fréquemment des réactions d'arthrite au cours de la maladie d'Addison à l'époque où ces patients étaient traités avec la désoxycorticostérone.

Discutons maintenant des arthrites à caractère immunologique. Tout d'abord, l'arthrite induite par de la lymphe homologue.

Ayant déjà constaté que le tissu lymphoïde était indispensable pour la conservation de la virulence du *Mycoplasma arthritidis*, il nous a paru judicieux de chercher à sensibiliser nos animaux par l'administration répétée d'une suspension cellulaire de tissu lymphatique homologue et aussi par de la lymphe obtenue par canulation du canal thoracique. L'injection intraveineuse de cette lymphe homologue nous a permis de démontrer que des cellules lymphatiques apparemment normales étaient douées d'une activité arthritogène (6). La centrifugation poussée de cette lymphe nous a révélés que l'agent causal se trouvait en effet dans sa fraction cellulaire et que son activité était considérablement accrue après incubation. Des cultures répétées pour la mise en évidence d'un microorganisme se sont avérées jusqu'ici négatives et la contre-épreuve par des antibiotiques écarte une telle possibilité. Il appert que l'accroissement de son activité par incubation résulterait de la lyse des cellules avec libération du facteur arthritogène.

Nous avons aussi fait l'épreuve comparée de suspensions cellulaires préparées cette fois à partir d'un homogénat de thymus et de ganglions avec des résultats analogues à ceux de la lymphe homologue (5), (tableau I).

L'examen histologique des articulations nous a montré des lésions inflammatoires et dégénératives donnant lieu à la formation de pannus intra-articulaires, l'érosion des cartilages et l'accumulation de substance fibrinoïde dans les tissus périarticulaires (figure 2). Nous avons noté en outre la présence de cellules dites rhumatismales décrites chez l'homme par Hollander et ses collaborateurs (3) ; ces cellules dont l'origine et le caractère restent à déterminer ressemblent à des macrophages contenant une substance mucoïde dont les propriétés immunes ont été mises en évidence par la technique des anticorps fluorescents.

Par ailleurs on observe, tant au niveau de la rate que des ganglions lymphatiques régionaux, des transformations caractéristiques qui se

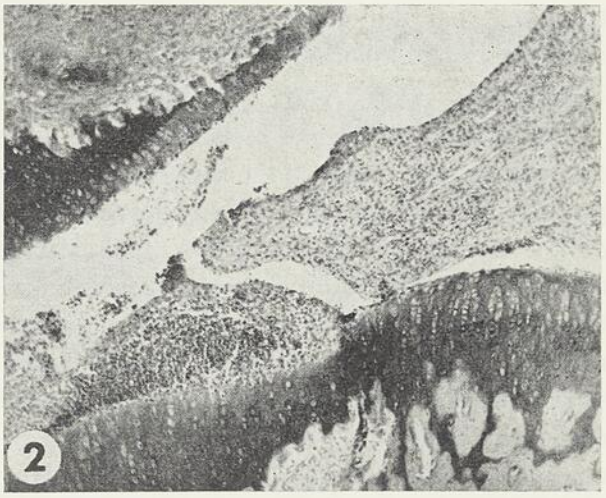


Figure 2. — Aspect histologique des lésions articulaires. La synoviale enflammée envahit la cavité articulaire et érode le cartilage de surface.

TABLEAU I

Action comparative de différentes suspensions de cellules lymphoïdes injectées chez les rats par voie intrapéritonéale

Agent	Dose	Nombre de rats	Lésions articulaires			Mortalité
			Temps moyen d'apparition (jours)	Fréquence	Gravité, en pourcentage	
Cellules lymphatiques du canal thoracique *	0,5 ml durant 3 jours consécutifs	10	18	6	67	4
Suspension cellulaire de ganglions lymphatiques **	0,5 ml durant 4 jours consécutifs	12	15	4	25	8
Suspension cellulaire de thymus **	0,5 ml durant 6 jours consécutifs	24	12	10	70	10

* Culot de lymphe centrifugée (200 rpm, 20 min), suspension dans soluté physiologique.

** Tissu broyé dans soluté physiologique (1 mg/5 ml).

traduisent par des dépôts de substances fibrinoïdes et l'accumulation de cellules plasmocytaires.

Pour expliquer l'origine et la nature de cette réaction à caractère immun, nous ferons appel au postulat de Burch formulé à la suite des recherches qu'il a effectuées au niveau du tissu lymphatique chez l'animal sensibilisé avec des antigènes bactériens (2). Selon cet auteur, l'arthrite découlerait d'une réaction d'auto-immunité prenant naissance dans une cellule générative communément désignée « clone » qui subirait une mutation somatique. Il s'agirait en quelque sorte d'un lymphocyte dénaturé que Burch considère comme « lymphocyte arthritogène ». Cette cellule anormale se comporterait donc comme une cellule étrangère ou, si l'on veut, à la façon des cellules de la lymphe homologue injectée chez nos animaux d'expérience.

Pour terminer, nous décrirons une autre forme de polyarthrite expérimentale en tout point semblable à la précédente. Il s'agit de l'arthrite provoquée par l'injection intracutanée d'une suspension huileuse de mycobactéries desséchées. Cette arthropathie, communément désignée comme arthrite à « l'adjuvant », a fait l'objet de recherches intensives dans plusieurs laboratoires ces dernières années. Elle est aussi reproductible par certaines fractions cireuses isolées à partir de bacilles tuberculeux humains. En raison du temps de latence qui précède son apparition, cette arthrite revêt les caractères d'une réaction immunologique de type retard bien que la nature exacte de l'antigène en cause n'a pas encore été démontré. Nos recherches, tout comme celles de Newbould, nous ont permis d'établir que l'intégrité du système lymphatique au site d'injection de l'adjuvant était indispensable à la production de l'arthrite. Par ailleurs, la prolifération plasmocytaire au niveau des ganglions lymphatiques est tout à fait semblable à celle qui survient dans les autres formes d'arthrite expérimentale. Jusqu'ici la culture répétée de l'exsudat articulaire fut négative.

RÉSUMÉ

Nos recherches effectuées chez le rat en vue de produire des lésions d'arthrite nous ont démontré que plusieurs voies d'approche se prêtent à l'étude de ce problème. Il s'avère en effet que les lésions articulaires et para-articulaires sont essentiellement comparables quelle que soit leur méthode d'induction ; elles diffèrent uniquement dans leur progression mais mènent invariablement à l'ankylose. Nous avons noté en outre qu'elles engendrent des transformations stéréotypées au niveau des ganglions lymphatiques.

La disparité des méthodes d'induction nous empêche pour l'instant d'arriver à une réponse satisfaisante quant à l'étiologie de cette maladie expérimentale. Néanmoins, le caractère des lésions et les facteurs qui influent sur leur cours sont autant d'indices qui justifient des recherches ultérieures en vue de démontrer un facteur commun dont la mise en évidence ne manquera pas de nous éclairer sur l'origine et la nature de la maladie rhumatismale chez l'homme.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bartholomew, L. E., Isolation and characterization of mycoplasmas (PPLO) from patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and Reiter's syndrome, *Arthritis Rheumat.*, **8** : 376, 1965.
2. Burch, P. R. J., Autoimmunity : some ætiological aspects, *Lancet*, **1** : 1253, 1963.
3. Hollander, J. L., McCarty, D. J., Astorga, G., Castro-Murillo, E., Studies on the pathogenesis of rheumatoid joint inflammation : I. The « R.A. cell » and a working hypothesis, *Ann. Int. Med.*, **62** : 271, 1965.
4. Jasmin, G., Etude de l'inflammation anaphylactoïde, *Rev. Can. Biol.*, **15** : 107, 1956.
5. Jasmin, G., Experimental arthritis in rats : A comprehensive review with specific reference to mycoplasmas, in « Progress in rheumatology », *S. Karger*, Bâle et New-York, 1965.
6. Jasmin, G., Bajusz, E., et Mongeau, A., Lésions inflammatoires poly-articulaires consécutives à l'injection de lymphe chez le rat, *Rev. Can. Biol.*, **22** : 53, 1963.
7. Jasmin, G., et Bois, P., Development of an acute polyarthritis in rats treated with prolactin, *Arthritis Rheumat.*, **2** : 460-464, 1959.
8. Selye, H., Effect of somatotropic hormone (STH) upon inflammation. International symposium, The hypophyseal growth hormone, nature and actions, p. 123, 1955.
9. Selye, H., Sylvester, O., Hall, C. E., et Leblond, C.-P., Hormonal production of arthritis, *J.A.M.A.*, **124** : 201, 1944.

COMMUNICATIONS SUR LE SECOND THÈME

RÉACTION DU TISSU CONJONCTIF À LA CABOXYMÉTHYLCELLULOSE (CMC) *

Roger GAREAU et Gaëtan JASMIN,
Département d'anatomie pathologique, université de Montréal.

L'activité cancérigène de différents polymères, dérivés synthétiques ou semi-synthétiques de silicone ou de carbone, plus ou moins solubles dans l'eau, a fait l'objet de nombreuses observations. Ces agents, introduits sous la peau du rat ou de la souris, provoquent à la longue des sarcomes au site d'implantation. Tel est le cas pour les polymères miscibles à l'eau, le polyvinylpyrrolidone (PVP) et la carboxyméthylcellulose (CMC) (1, 2, 3, 4 et 5). La CMC est couramment utilisée comme véhicule-retard dans les préparations injectables de cortisone et d'ACTH. Le présent travail a été effectué en vue d'étudier la progression des réactions tissulaires consécutives à l'application topique de cette substance.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Cent rats mâles et femelles de souche Sprague Dawley (Holtzman), d'un poids moyen de 107 g ont servi à cette expérience. Vingt rates témoins ont reçu chaque semaine, dans une région bien déterminée du dos et préalablement rasée, une injection sous-cutanée de un ml d'eau physiologique. Vingt rates ont reçu un ml d'une solution aqueuse à deux pour cent de CMC de type Hercule. Soixante rats dont 50 femelles et 10 mâles ont reçu un ml d'une solution aqueuse de CMC à deux pour cent de type Nordic.

Les animaux ont été nourris au *Purina Laboratory Chow* avec de l'eau *ad libitum*. Ils ont dû être traités au Combiotic, 40 000 unités, par voie sous-cutanée, durant trois jours pour combattre les infections pulmonaires.

Les deux préparations de CMC utilisées dans l'expérience sont légèrement différentes l'une de l'autre. Le type Hercule est un sel sodique de carboxyméthylcellulose soluble dans l'eau. Sa viscosité est de 35 centipoises, sa concentration de deux pour cent, son degré de substitution moyen de 0,7 et son poids moléculaire approximatif de 40 000. Le type Nordic est un sel d'ammonium à quatre pour cent. Sa viscosité est moindre à cause d'une centrifugation plus poussée et son poids moléculaire est d'environ 25 000.

RÉSULTATS

Pendant les six premiers mois, on peut observer un épaississement léger de la peau avec troubles trophiques dans la région injectée.

Au quinzième mois (tableau I), quatre rats du groupe CMC Hercule et un rat du groupe CMC Nordic présentent de petits nodules sous-cutanés, dont le volume augmente rapidement, à tel point qu'il faut sacrifier les animaux une quinzaine de jours plus tard. Les tumeurs mesurent de trois à cinq cm de diamètre maximum et pèsent de 70 à 200 g. Dans la suite de l'expérience, neuf autres tumeurs sous-cutanées sont apparues chez les rats traités par la CMC Nordic. Nous passons sous silence les réactions réticulo-endothéliales ganglionnaires, les trois épithéliomas mammaires, le fibro-adénome mammaire, le fibromyome utérin

* Travail présenté à la VIII[e] Réunion plénière de la Société anatomique de Paris (Congrès des anatomo-pathologistes de langue française), à Québec, le vendredi, 10 septembre 1965.

TABLEAU I

Taux de mortalité et fréquence des tumeurs induites chez le rat par l'injection de deux types de carboxyméthylcellulose

TRAITEMENT*	MORTALITÉ ET FRÉQUENCE DES TUMEURS †					NOMBRE TOTAL DE RATS	TEMPS D'OBSERVATION (mois)	VARIÉTÉS DE TUMEURS SOUS-CUTANÉES	
	6-8 mois	9-12 mois	13-16 mois	17-20 mois	21-24 mois			Bénignes	Malignes
Eau salée physiologique..	2	11	7	—	—	20	16	0	0
CMC Hercule.....	7	8	5 (4)	—	—	20	16	2 fibromes s. c.	2 fibrosarcomes s. c.
CMC Nordic.....	8	14	16 (1)	10 (6)	12 (8)	60	24	4 fibromes s. c.	5 fibrosarcomes s. c.

* Un ml sous-cutané une fois par semaine.
† Le chiffre entre parenthèses indique le nombre de tumeurs.

et l'adénome insulaire du pancréas que certains animaux ont présenté à distance du lieu d'injection.

A l'histologie, pendant la période de latence de 15 mois, on remarque dans le derme une petite quantité de CMC libre et de nombreux macrophages chargés de CMC. Ceux-ci sont localisés tantôt au-dessus, tantôt au-dessous, tantôt dans l'épaisseur même du muscle peaucier (figure 2).

Peu à peu, une réaction inflammatoire s'amorce et une organisation conjonctive se produit graduellement. Cette réaction peut prendre une forme nodulaire, le fibrome inflammatoire. Le centre de ce nodule est occupé par un tissu conjonctif hyalin, très peu cellulaire, très peu vascularisé. A la périphérie, les vaisseaux sont plus nombreux et s'entourent de discrets manchons lymphocytaires. Par-ci par-là, des fibres striées du muscle peaucier sont incluses dans le tissu cicatriciel.

La tumeur maligne se développe au pourtour immédiat du nodule fibreux (figure 1). Macroscopiquement, la tranche de section est grisâtre, ferme, et d'aspect fasciculé. Elle contraste avec le nodule fibreux qui est gris-blanchâtre et plus homogène.

Au microscope, les cellules en prolifération sont allongées, fusiformes, à cytoplasme tantôt rare, tantôt un peu plus abondant, à noyau allongé, atypique. On peut trouver de une à trois mitoses par champ microscopique à fort grossissement. Interstitiellement, le collagène est en général peu abondant ; les vaisseaux, par contre, sont assez nombreux. Cette tumeur a l'aspect histologique d'un fibrosarcome (figure 4), sauf que sa périphérie est très bien délimitée et que la progression tumorale semble se faire par refoulement plutôt que par envahissement. Aucune métastase n'a été observée au cours de l'expérience.

Autres constatations : Le nodule d'organisation fibreuse a tendance à s'ossifier à sa périphérie. Parfois, il s'agit de petits îlots microscopiques d'ossification (figure 5) ; on trouve alors des ostéoclastes mêlés aux cellules inflammatoires au voisinage des îlots ossifiés. Parfois, cette ossification est beaucoup plus abondante et se présente sous forme de pseudo-capsule incomplète visible à la macroscopie (figure 1).

Dans les régions voisines de l'ossification, on peut retrouver des cellules volumineuses dont le cytoplasme, plus ou moins granuleux, se colore par l'hémalun. Il s'agit de macrophages ayant phagocyté de la CMC sur laquelle se sont fixés des particules de calcium (figure 6).

DISCUSSION

Les auteurs prétendent que la tumeur qui a pris naissance au site d'injection de certains polymères est maligne et présente les caractères du fibrosarcome. Dans le cas présent, de nombreux arguments militent en faveur d'une telle hypothèse : *a*) la croissance rapide et apparemment indéfinie ; *b*) l'aspect histologique qui correspond à celui du fibrosarcome ; *c*) la transplantabilité. Cette tumeur en effet est transplantable à volonté. Elle se reproduit, semblable à elle-même, à chaque

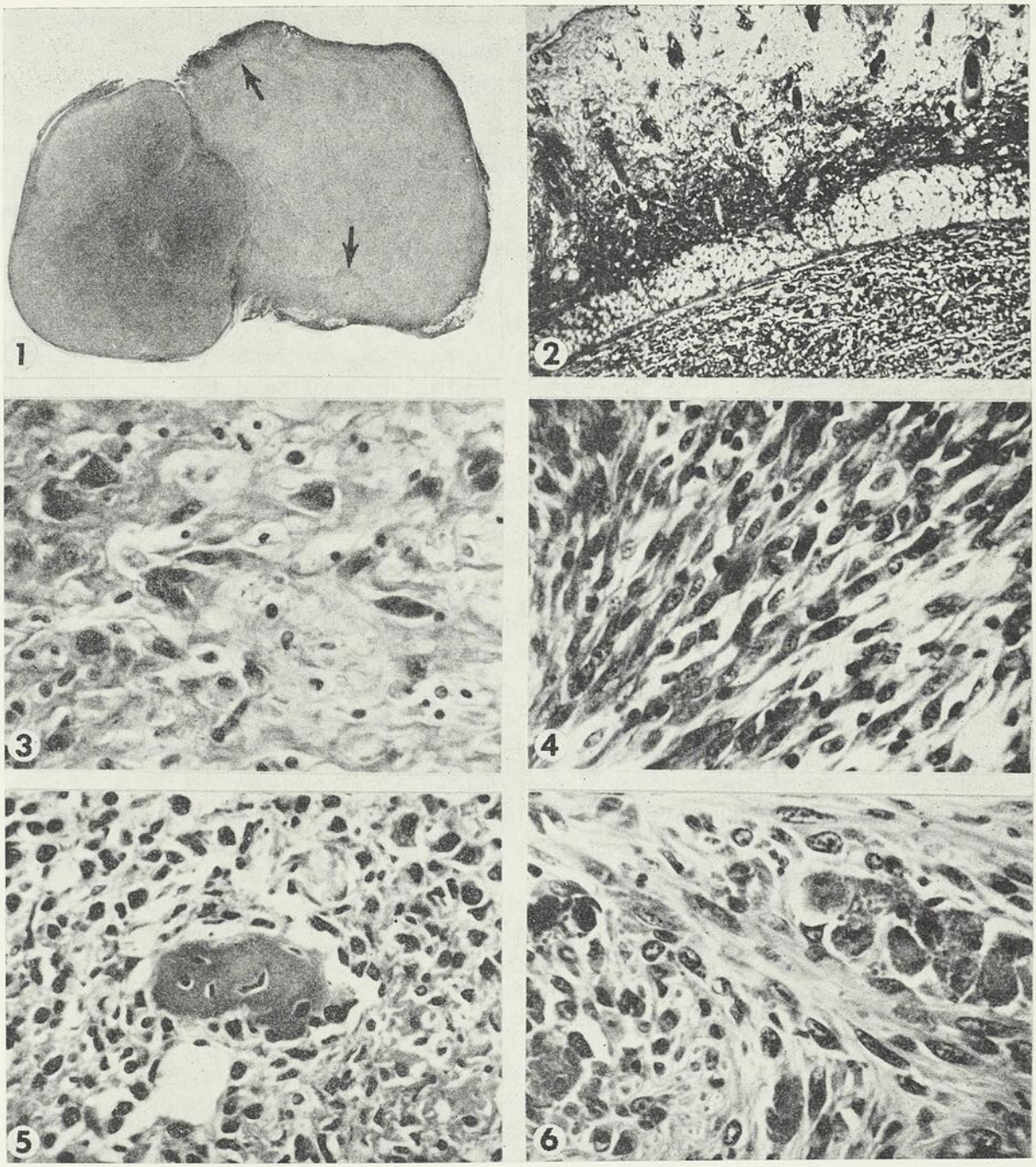


Figure 1. — Nodule sarcomateux à gauche développé à la périphérie d'un nodule cicatriciel en partie hyalinisé à droite. Ligne d'ossification (flèche) à la périphérie du nodule cicatriciel. Hémalun – Phloxine – Safran ×2,5.

Figure 2. — Peau dorsale de rat après six mois d'injection sous-cutanée de CMC. La CMC phagocytée se retrouve au-dessus, au-dessous et dans l'épaisseur du muscle peaucier. Noter l'atrophie des annexes pilosébacées. Violet de Crésyl ×25,2. Agrandissement photographique: ×3.

Figure 3. — Zone d'organisation cicatricielle; macrophages chargés de CMC dont quelques-uns sont en voie de nécrose. H. P. S. ×160. Agrandissement photographique: ×3.

Figure 4. — Aspect histologique du nodule fibrosarcomateux. Noter les deux mitoses. H. P. S. ×160. Agrandissement photographique: ×3.

Figure 5. — Petit foyer d'ossification situé en périphérie de la zone cicatricielle. On retrouve de la CMC à proximité de ce foyer. H. P. S. ×160. Agrandissement photographe: ×3.

Figure 6. — Macrophages charges de CMC avec calcification de la CMC phagocytée. H. P. S. ×160. Agrandissement photographie: ×3.

passage même s'il s'agit d'un simple broyat cellulaire. Il est permis de se demander si la stimulation première apportée par la CMC ne se perpétue pas au cours de la transplantation. Ce fait a été vérifié : après la première transplantation, il n'existe virtuellement plus de CMC dans la tumeur. D'ailleurs, la période de latence requise pour l'induction n'est plus démontrable au moment de la transplantation. La tumeur apparaît un peu plus d'une semaine après son passage chez un autre animal.

Il y a lieu de se demander si la CMC peut provoquer des fibrosarcomes chez l'homme. Il semble peu probable, qu'administrée à faible dose et dans des sites d'injection variables, la CMC puisse s'accumuler en quantité suffisante pour causer des tumeurs malignes chez l'homme.

RÉSUMÉ

Une solution aqueuse de carboxyméthylcellulose à deux pour cent sous forme de sel ammoniacal ou sodique a été injectée à des rats par voie souscutanée à raison de un ml une fois par semaine. Après une période de latence de 15 mois, des nodules ressemblant histologiquement au fibrosarcome sont apparus ; leur volume est devenu tel que, 15 jours plus tard, il a fallu tuer les rats. Ces néoplasmes se sont développés au pourtour d'un nodule d'organisation fibreuse de nature bénigne parfois entouré d'une pseudo-capsule ossifiée. Il est possible de les transplanter à volonté. Ils prolifèrent alors rapidement et sans période de latence. Nous avons tenté d'illustrer l'aspect histologique du fibrosarcome, du fibrome inflammatoire avec sa région ossifiée, ainsi que la calcification de la carboxyméthylcellulose phagocytée.

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé grâce à un octroi de l'Institut national du cancer du Canada. Les préparations du carboxyméthylcellulose nous ont été gracieusement fournies par Nordic Biochemicals Limited, Montréal, Canada.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALEXANDER, P., et HORNING, E. S., Observations on the Oppenheimer method of inducing tumours by subcutaneous implantation of plastic films, *in* Ciba Foundation Symposium on carcinogenesis mechanisms of action, p. 12, *J. & A. Churchill Ltd.*, Londres, 1959.
2. HUEPER, W. C., Experimental carcinogenic studies in macromolecular chemicals, *Cancer*, **10** : 8, 1957.
3. HUEPER, W. C., Carcinogenic studies on water-soluble and insoluble macromolecules, *A.M.A. Arch. Path.*, **67** : 589, 1959.
4. JASMIN, G., Action cancérigène de la carboxyméthylcellulose, *Rev. Can. Biol.*, **20** : 701-707, 1961.
5. LUSKY, L. M., et NELSON, A. A., Fibrosarcomas induced by multiple subcutaneous injections of carboxymethylcellulose (CMC), polyvinylpyrrolidone (PVP), and polyoxyethylene sorbitan monostearate (Tween 60), *Fed. Proc.*, **6** : 318, 1957.

L'ORGANISATION DU TISSU CONJONCTIF ET L'ÉLASTOGÉNÈSE*†

M^me Daria HAUST et Robert H. MORE,
Départements de pathologie,
Queen's University et Kingston General Hospital,
Kingston, Ontario, Canada.

Le fibroblaste est la cellule principale du tissu conjonctif. Au cours de sa prolifération (figures 1 et 2) (1, 2 et 10), il contient un appareil de Golgi bien développé, l'ergastoplasme (figure 1), des *coated vesicles* (figure 2) (11, 12 et 13), des *pits*, dits de Porter (figure 2) (11, 12 et 13), quelques vésicules de pinocytose, des fibrilles cytoplasmiques, et des condensations marginales (figure 2) qui ont été impliquées dans la fibrillogénèse (14 et 15).

Sous le microscope électronique, on ne peut distinguer dans l'espace intercellulaire que trois éléments bien formés du tissu conjonctif, à savoir les microfibrilles, les fibrilles de collagène et les éléments du tissu élastique.

Parmi ces trois éléments, les microfibrilles ont été décrites le plus récemment (3, 7, 8 et 9). On les trouve dans l'espace intercellulaire non seulement comme des éléments isolés (figure 3), mais aussi associés avec le fibroblaste (figures 2 et 4) ou avec diverses membranes basales comme, par exemple, des membranes qui délimitent l'épithélium du tissu conjonctif dans la conjonctive (figure 5). Assez souvent, les microfibrilles sont aussi mélangées et intimement fusionnées aux fibrilles de collagène (figure 6). Cependant, la façon dont elles pourraient participer à la formation des fibrilles de collagène est inconnue. La longueur et le diamètre des microfibrilles sont variables. Le diamètre, par exemple, varie de 40 à 140 Å (3). Elles montrent de la périodicité variant de 70 à 140 Å (figures 7 et 8) (3).

Les microfibrilles sont aussi engagées dans la formation du tissu élastique. Ce tissu peut s'organiser (3 et 7) sous forme de treillis (*lattice formation*). On voit les microfibrilles s'aligner parallèlement, encerclant une matrice homogène, qui est l'autre composante du tissu élastique (figure 9).

Par ailleurs, le tissu élastique peut s'organiser par la formation, la croissance, puis la fusion d'unités élastiques (figures 10, 11 et 12). Selon nous, et d'après l'étude de coupes transversales (figures 10 et 11), l'unité élastique peut se définir de la façon suivante : un centre, ou une matrice homogène, de densité électronique assez faible, limité par une membrane et entouré par des microfibrilles à l'extérieur (7). Dans de telles coupes, les microfibrilles se présentent comme des points ou de petits cercles, tandis que dans des coupes longitudinales ou tangentes, on peut s'apercevoir de leur périodicité caractéristique (figure 11). Des unités élastiques peuvent se fusionner entre elles, formant ainsi des éléments plus larges (figures 10 et 11). Les microfibrilles qui participent à la formation de tissu élastique persistent un certain temps ; on peut les reconnaître dans des coupes transversales (figure 12) et longitudinales d'éléments élastiques plus larges (figure 13) (3 et 7).

---

* Travail présenté à la VIII^e Réunion plénière de la Société anatomique de Paris (Congrès des anatomo-pathologistes de langue française), à Québec, le 10 septembre 1965.

† Ce travail a été subventionné par le Conseil des Recherches médicales du Canada, et par l'Ontario Heart Foundation, Toronto, Ontario.

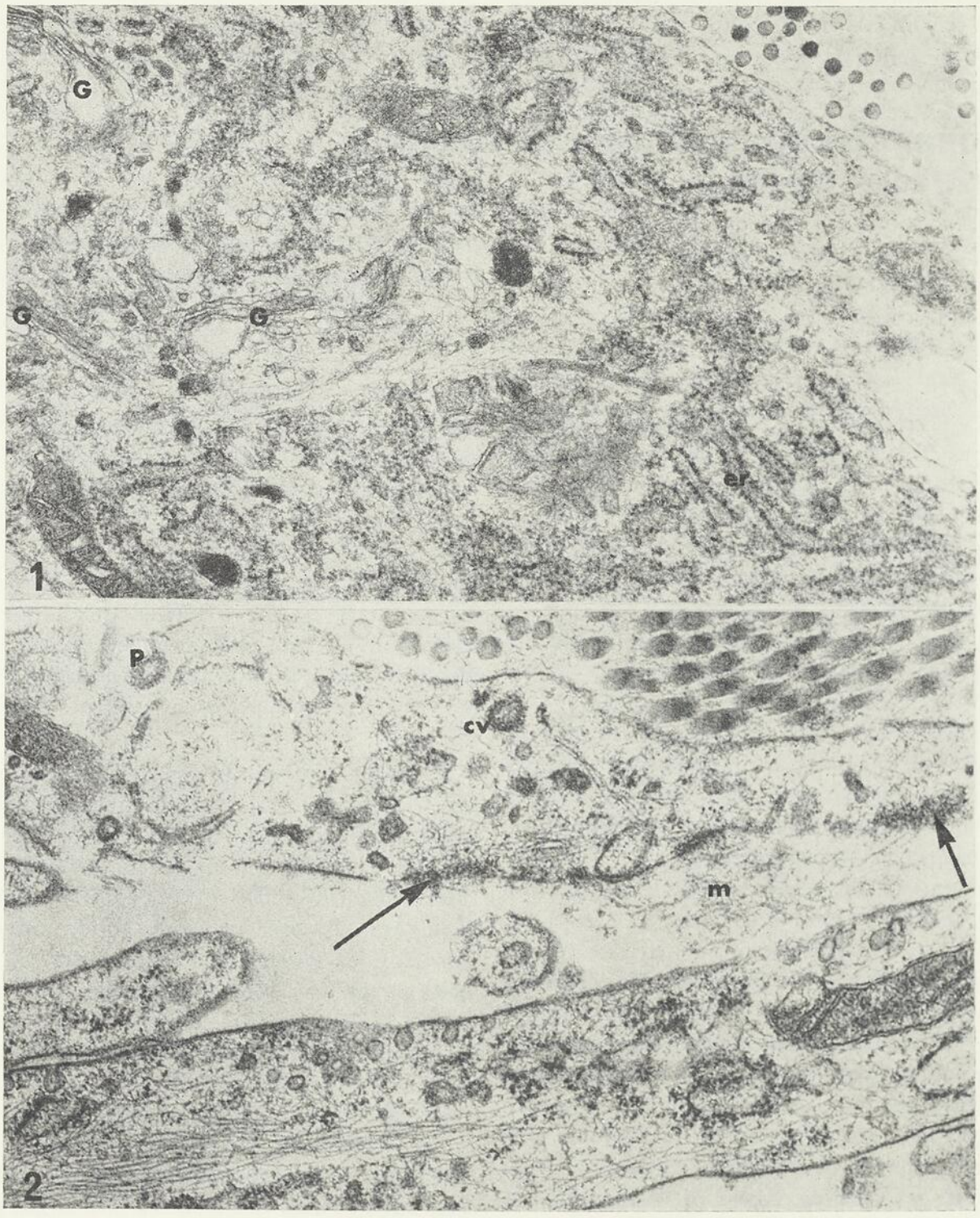


Figure 1. — Fibroblastes en prolifération provenant de la peau d'un lapin ayant reçu une injection de trypsine 72 heures auparavant. On peut voir un appareil de Golgi (G) bien développé, l'ergastoplasme (er) et de multiples vésicules. (×36 000).

Figure 2. — Tissu conjonctif provenant de la conjonctive d'un cas de xanthogranulome juvénile. Le fibroblaste dans la partie supérieure de l'image contient une *coated vesicle* (cv), un *pit* dit de Porter (P), et des condensations marginales (flèches). Le fibroblaste de la partie inférieure de l'image contient des fibrilles cytoplasmiques et quelques vésicules de pinocytose. Des microfibrilles (m) sont présentes dans l'espace intercellulaire. (×36 000).

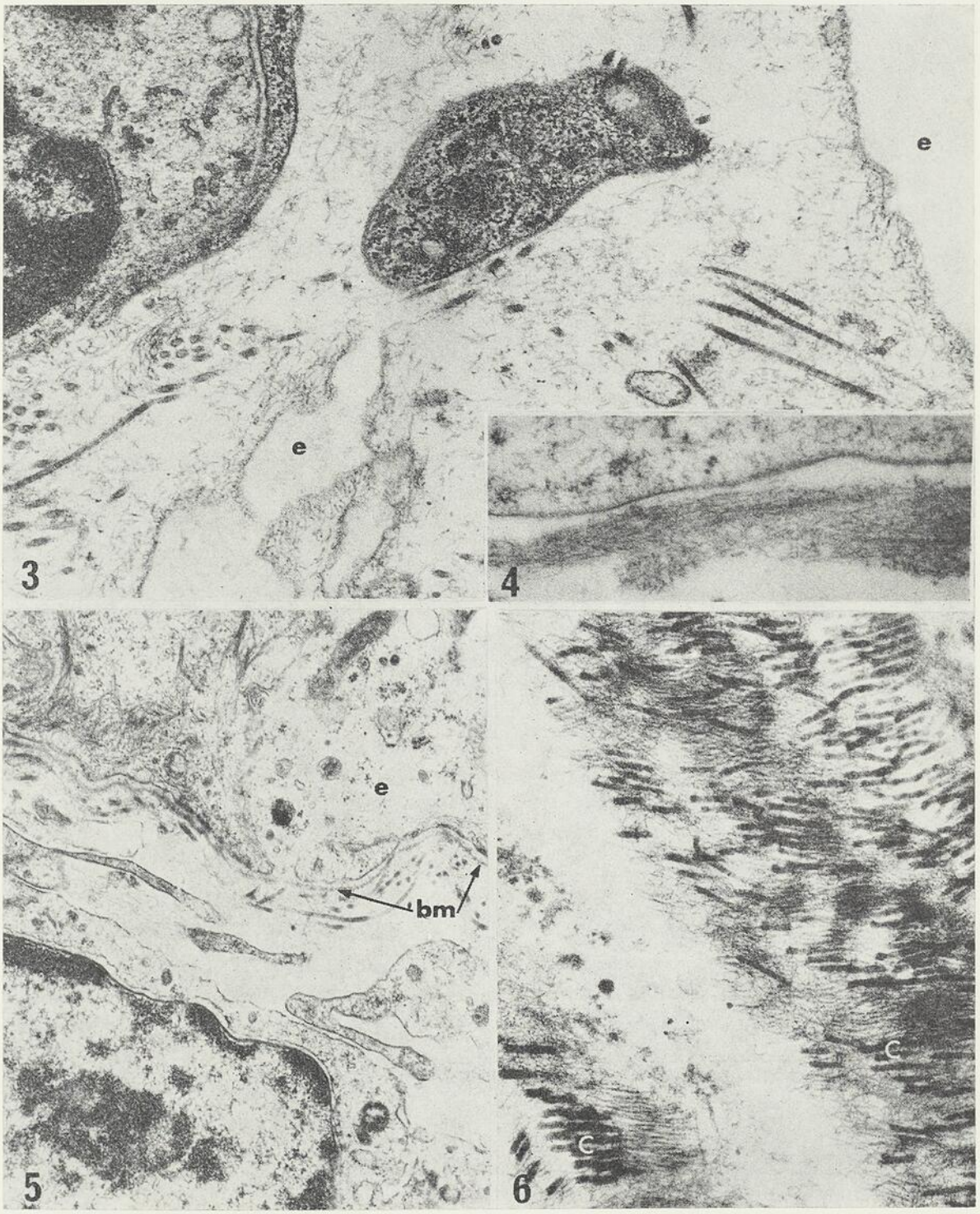


Figure 3. — Endocarde humain obtenu à l'autopsie. On peut voir de multiples microfibrilles isolées dans l'espace intercellulaire. Quelques-unes sont parmi des fibrilles de collagène, d'autres sont en bordure des éléments du tissu élastique (e). (×31 000).

Figure 4. — Derme d'un enfant. De multiples microfibrilles isolées sont liées intimement à un fibroblaste. (×31 000).

Figure 5. — Tissu conjonctif provenant de la conjonctive d'un cas de xanthogranulome juvénile. De multiples microfibrilles sont associées à la membrane basale (bm) qui délimite l'épithélium (e) du tissu conjonctif. (×18 000).

Figure 6. — Derme d'un enfant. De multiples microfibrilles sont mélangées et intimement fusionnées aux fibrilles de collagène (c). (×36 500).

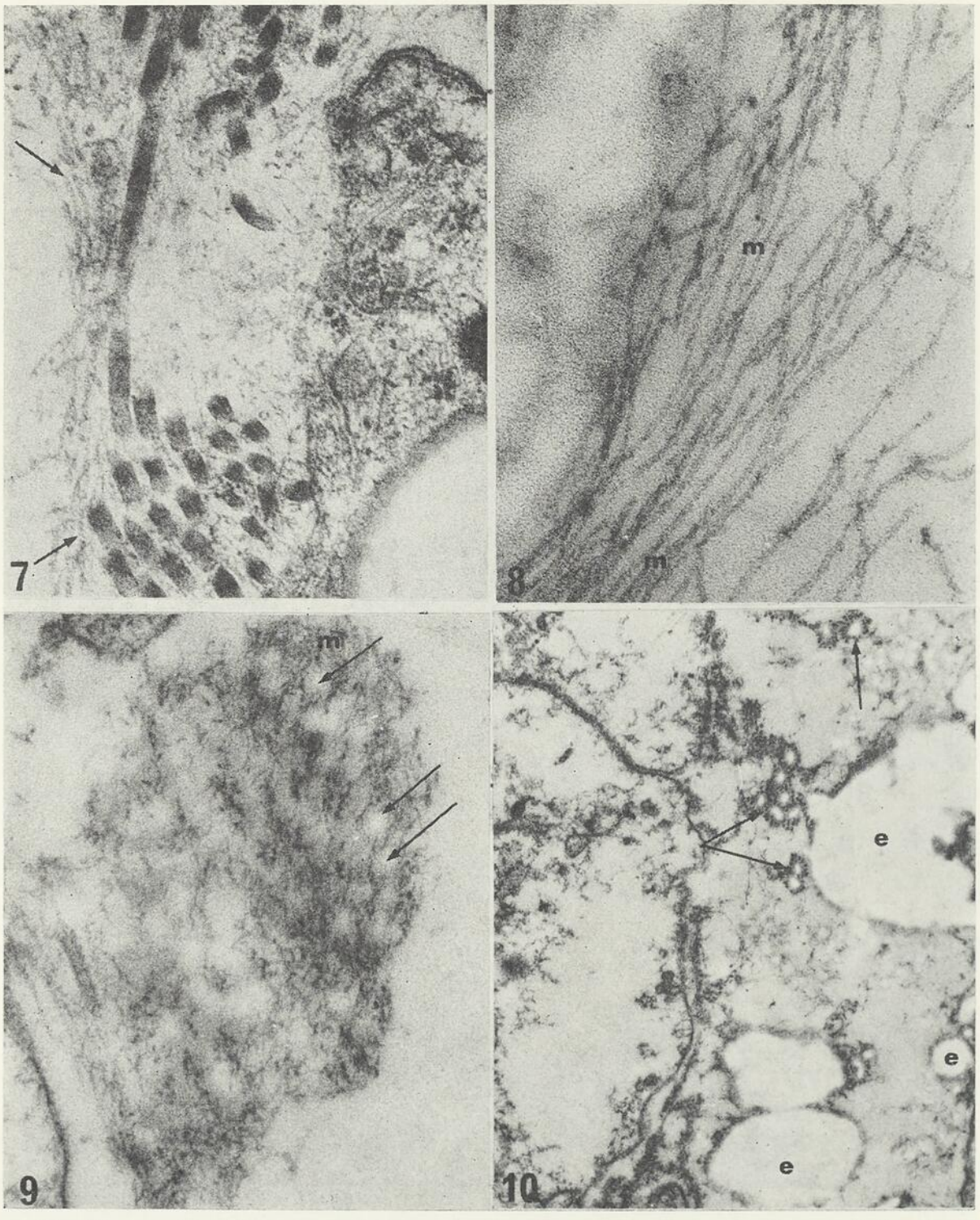


Figure 7. — Tissu conjonctif provenant de la conjonctive d'un cas de xanthogranulome juvénile. Quelques microfibrilles montrent de la périodicité (flèches). (×54 000).

Figure 8. — Derme d'un enfant. On peut voir la variabilité en longueur, diamètre et périodicité des microfibrilles (m). (×75 600).

Figure 9. — Derme d'un enfant. Ici on peut voir un treillis représentant un mode selon lequel le tissu élastique s'organise. Donc, les microfibrilles (m) s'alignent, encerclant une matrice homogène (flèches). (×63 000).

Figure 10. — Aorte humaine d'un nouveau-né. La formation du tissu élastique (e) et le résultat de la croissance et de la fusion d'unités élastiques (flèches). (×31 500).

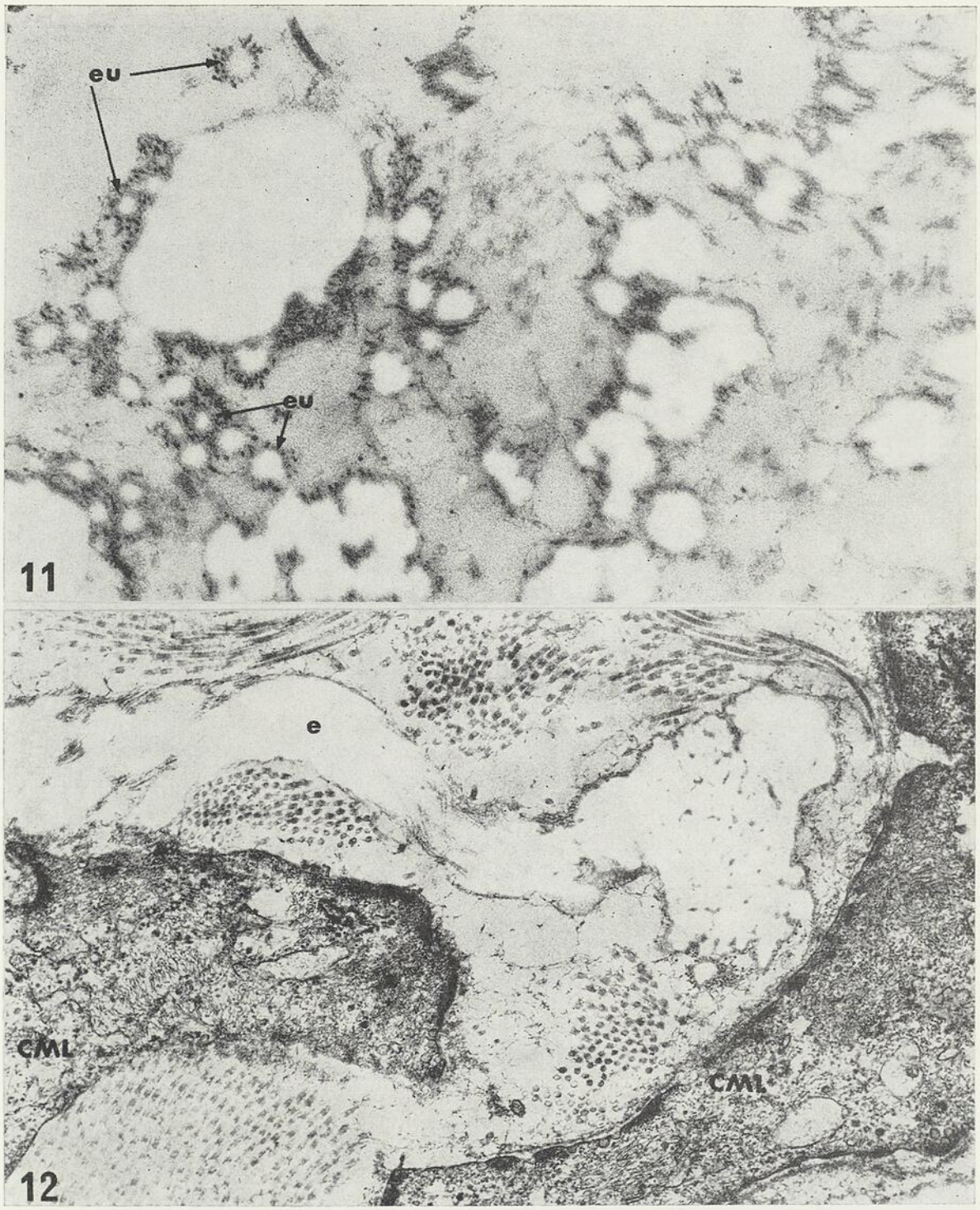
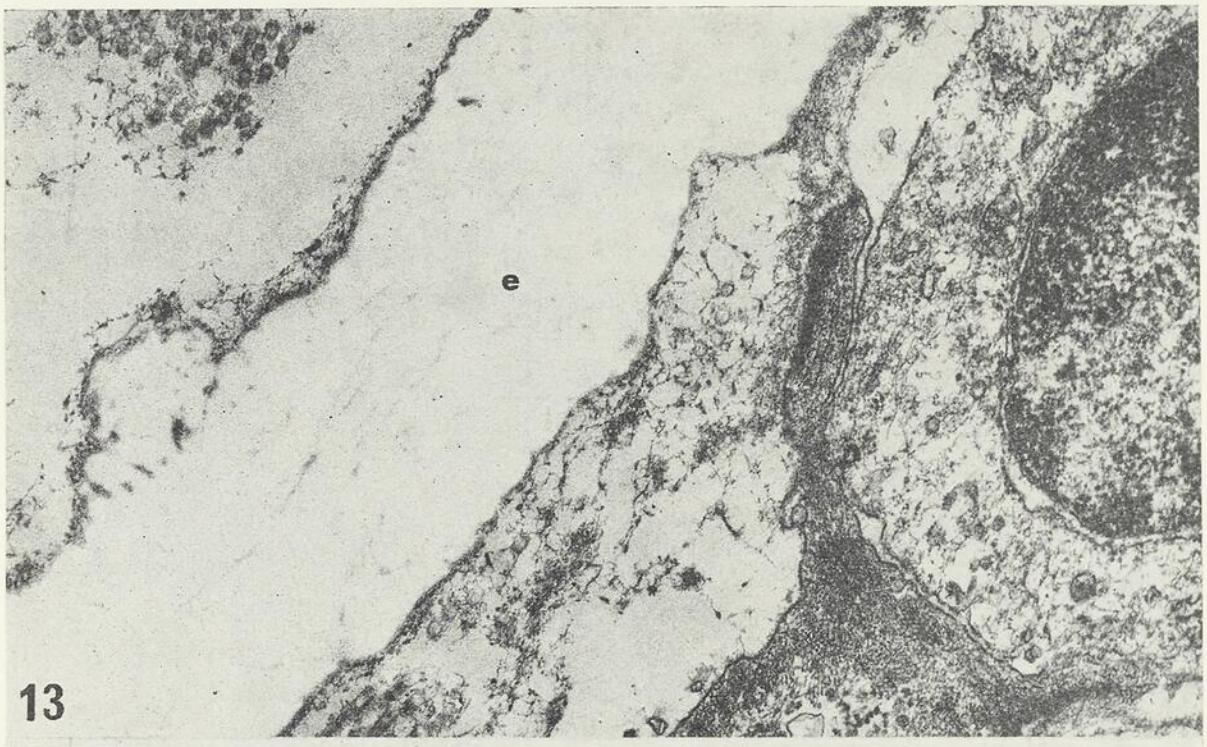
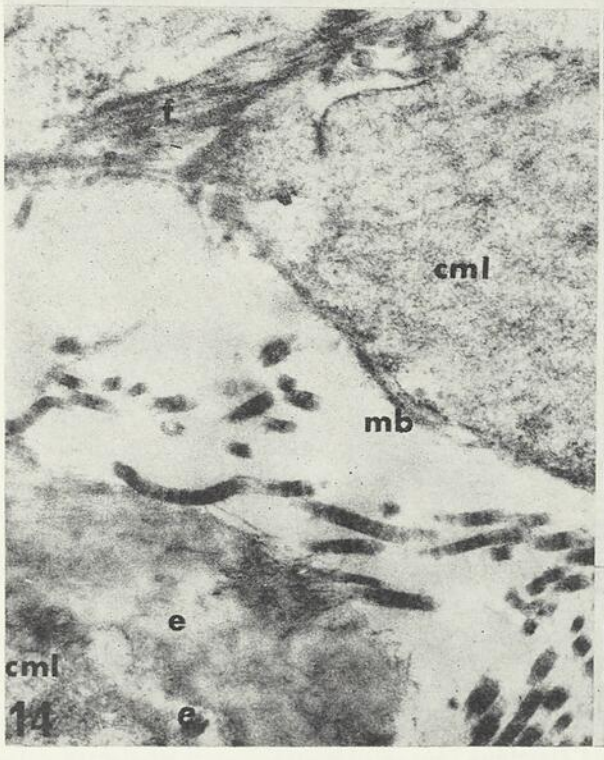


Figure 11. — Aorte humaine d'un nouveau-né. Une unité élastique (eu) se présente comme un centre, ou une matrice homogène, de densité électronique assez faible, limitée par une membrane et entourée par des microfibrilles, représentées par des points ou petits cercles dans des coupes transversales (partie gauche de l'image). Dans des coupes tangentes et longitudinales, on peut voir leur périodicité (partie droite de l'image). (×42 000).

Figure 12. — Aorte humaine d'un nouveau-né. On peut voir deux cellules musculaires lisses (CML), de multiples fibrilles de collagène et un élément de tissu élastique (e) assez large. Des microfibrilles se trouvent aussi bien en bordure de cet élément de tissu élastique que dans sa substance. On peut reconnaître que la portion de l'élément de tissu élastique qui se trouve dans la partie droite de l'image, consiste en unités élastiques fusionnées. (×20 400).





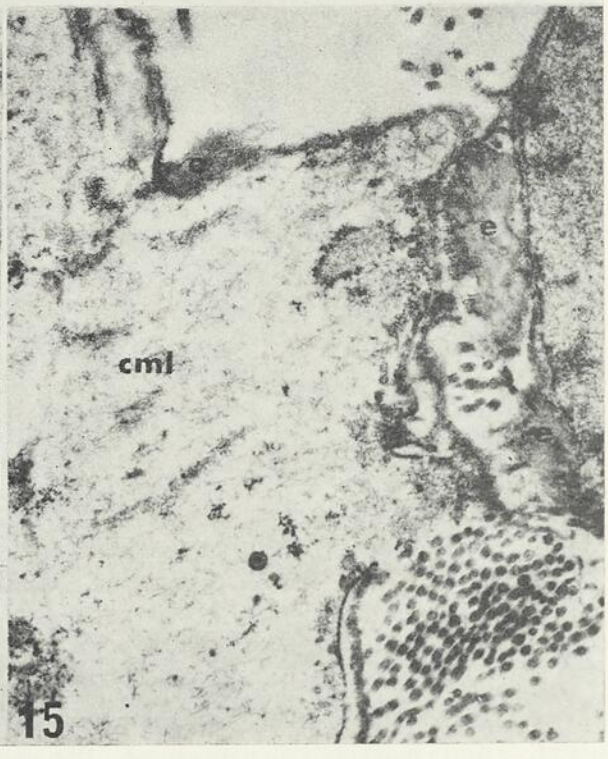


Figure 13. — Aorte humaine d'un nouveau-né. On peut reconnaître des microfibrilles dans la coupe longitudinale d'un gros élément de tissu élastique (e). (×31 500).

Figure 14. — Aorte d'un porc nouveau-né. Les cellules musculaires lisses (cml) sont entourées par la membrane basale (mb) qui est parfois filamenteuse (f). Des fibrilles de collagène (c) et des éléments du tissu élastique (e) sont associées à cette membrane. (×42 000).

Figure 15. — Aorte d'un porc nouveau-né. On trouve de gros et petits éléments de tissu élastique (e) dans les brèches de la membrane basale des cellules musculaires lisses (cml). Des fibrilles de collagène sont également observées à proximité de la membrane basale. (×22 000).

La cellule musculaire lisse est une autre cellule engagée dans l'élaboration du tissu conjonctif (3 et 7). Parfois, c'est-à-dire dans des coupes favorables, sa membrane basale est filamenteuse (figure 14) (3 et 7), les filaments ressemblant aux microfibrilles. On trouve assez souvent que les brèches dans la membrane basale des cellules musculaires lisses sont occupées par de gros ou de petits éléments du tissu élastique (figure 15) (3 et 7). A proximité de la membrane basale des cellules musculaires lisses, on peut voir aussi des fibrilles de collagène (figures 14 et 15).

RÉSUMÉ

Les fibroblastes et les cellules musculaires lisses sont tous les deux concernés dans l'élaboration des éléments du tissu conjonctif fibrillaire.

Sous le microscope électronique, ces éléments se présentent comme des microfibrilles, des fibrilles de collagène et des éléments du tissu élastique.

Les microfibrilles ont une périodicité de 70 à 140 Å et un diamètre de 40 à 140 Å.

Le tissu élastique se forme grâce à la participation des microfibrilles, mais aussi par la formation d'unités qui par leur arrangement ressemblent à un treillis (*lattice formation*).

BIBLIOGRAPHIE

1. FERNANDO, N. V. P., et MOVAT, H. Z., Fibrillogenesis in regenerating tendon, *Lab. Invest.*, **12** : 214-229, 1963.
2. GOLDBERG, B., et GREEN, H., An analysis of collagen secretion by established mouse fibroblast lines, *J. Cell. Biol.*, **22** : 227-258, 1964.
3. HAUST, M. D., Fine fibrils of extracellular space (microfibrils). Their structure and role in connective tissue organization, *Am. J. Path.*, **47** : 1113-1137, 1965.
4. HAUST, M. D., et MORE, R. H., New functional aspects of smooth muscle cells, *Fed. Proc.*, **17** : 440, 1958.
5. HAUST, M. D., MORE, R. H., et MOVAT, H. Z., The mechanism of fibrosis in arteriosclerosis, *Am. J. Path.*, **35** : 265-273, 1959.
6. HAUST, M. D., MORE, R. H., et MOVAT, H. Z., The role of smooth muscle cells in the fibrogenesis of arteriosclerosis, *Am. J. Path.*, **37** : 377-389, 1960.
7. HAUST, M. D., MORE, R. H., BENCOSME, S. A., et BALIS, J. U., Elastogenesis in human aorta : An electron microscopic study, *Exper. Molec. Pathol.*, **4** : 508-524, 1965.
8. JAKUS, M. A., Studies on the cornea. I. The fine structure of the rat cornea, *Am. J. Ophth.*, **38** : 40-53, 1954.
9. LOW, F., Microfibrils : Fine filamentous components of tissue space, *Anat. Rec.*, **142** : 131-137, 1962.
10. PEACH, R., WILLIAMS, G., et CHAPMAN, J. A., A light and electron optical study of regenerating tendon, *Am. J. Path.*, **38** : 495-513, 1961.
11. ROTH, T. R., et PORTER, K. R., Membrane differentiation for protein uptake (abstract), *Fed. Proc.*, **22** : 178, 1963.
12. ROTH, T. R., et PORTER, K. R., Yolk protein uptake in the oocyte of the mosquito *Aedes ægypti L.*, *J. Cell Biol.*, **20** : 313-332, 1964.
13. WYLLIE, J. C., MORE, R. H., et HAUST, M. D., The fine structure of normal guinea pig synovium, *Lab. Invest.*, **13** : 1254-1263, 1964.
14. YARDLEY, J. H., *in* Conference on the biology of connective tissue. Specialized functions of connective tissue cells, pp. 172-192, *Arthritis and Rheumatism Foundation*, New York, 1962.
15. YARDLEY, J. H., HEATON, M. W., GAINES, L. M., et SHULMAN, L. E., Collagen formation by fibroblasts. Preliminary electron microscopic observations using thin sections of tissue cultures, *Bull. Johns Hopkins Hospital*, **106** : 381-393, 1960.

ÉTUDE ANATOMO-CLINIQUE DE LA DYSTROPHIE ÉLASTIQUE DANS L'HÉMOSIDÉROSE PULMONAIRE DITE IDIOPATHIQUE * †

G. RAUBER, C. PERNOT,
J. FLOQUET et C. MARCHAL,
Nancy.

Si des publications de plus en plus nombreuses sont consacrées à l'hémosidérose pulmonaire idiopathique, la pathogénie de cette affection n'en reste pas moins obscure.

On sait que des hémorragies intrapulmonaires, survenant par poussées, sont responsables des principaux signes cliniques (anémie, dyspnée avec, parfois, hémoptysies) et radiologiques (opacités micronodulaires assez diffuses), ainsi que des altérations anatomiques grossières (« induration brune » traduisant l'infiltration alvéolaire et interstitielle par des sidérophages). Mais le mécanisme du saignement initial, en l'absence d'une cardiopathie avec stase, reste pratiquement inexpliqué.

Pourtant, dès le travail *princeps* de Ceelen (4), en 1931, l'attention avait été attirée sur les altérations du tissu élastique vasculaire et pulmonaire. Celles-ci furent d'ailleurs confirmées et précisées par la plupart des auteurs ayant étudié du matériel nécropsique. Au contraire les biopsies pulmonaires précoces auraient souvent révélé l'intégrité du tissu élastique pulmonaire, et la tendance actuelle est de considérer son atteinte comme secondaire : on s'oriente alors volontiers, quoique sans preuve véritable à l'appui, vers une origine hémodynamique des troubles. Ainsi, Joseph et coll. (11) ont-ils attribué un rôle essentiel aux anastomoses vasculaires pulmonaires et bronchiques, invoquant une pathologie fonctionnelle des « segments d'arrêt » à rapprocher de celle de l'infarctus pulmonaire.

La présente note s'appuie sur deux observations infantiles typiques de cette affection, ayant comporté chacune une étude hémodynamique et une biopsie pulmonaire et, dans un cas, une angiocardiographie. Elles nous autorisent à mettre à nouveau l'accent sur la dystrophie élastique, et d'en discuter le rôle physiopathologique.

OBSERVATION I

J.-P. K. . . . est un garçon né normalement et sans antécédents familiaux. L'affection commence à deux ans et aura une évolution fatale en 21 mois. Elle se traduit essentiellement par une anémie hypochrome résistant à une thérapeutique martiale prolongée. Mais il n'existe aucun trouble pulmonaire.

Cependant, le diagnostic est suggéré par la radiographie thoracique qui révèle une image réticulo-nodulaire prédominant aux hiles, et confirmé par la biopsie pulmonaire caractéristique.

L'électrocardiogramme est entièrement normal ; de même la fonction respiratoire est satisfaisante. Le cathétérisme des cavités droites révèle des pressions normales dans l'ensemble, sauf la pression capillaire pulmonaire, basse, ce qui fait conclure à une augmentation discrète des résistances artériolaires pulmonaires. L'étude hématologique complète ne révèle rien de particulier.

L'exitus brutal, par anémie aiguë, se produit à domicile, ne permettant pas la nécropsie.

Biopsie pulmonaire (*B. 1375*) :

1° *Coloration courante* (H. P. S.). Poumon très hypoventilé dans l'ensemble : il existe toutefois

---

* Travail présenté à la VIIIe Réunion plénière de la Société anatomique de Paris (Congrès des anatomo-pathologistes de langue française), à Québec, le 10 septembre 1965.

† Travail du Laboratoire d'anatomie pathologique (professeur G. Rauber) et de la Clinique de pédiatrie et puériculture (professeur Neimann) du Centre hospitalier régional de Nancy.

quelques zones d'emphysème, en particulier sous-pleural. Mais la plupart des alvéoles sont occupés par des volumineux macrophages à grosses mottes pigmentaires brunes, type « cellules cardiaques ». De plus, on note parfois dans ces alvéoles un discret exsudat fibrineux acidophile, mêlé à des hématies plus ou moins lysées. La proportion relative des hématies et des sidérophages est d'ailleurs assez variable d'un lobule à l'autre. Variables aussi sont les cloisons alvéolaires : souvent pratiquement normales, elles ne sont presque jamais congestives. Toutefois, là où la réaction sidérophagique est la plus dense, en particulier dans les zones sous-pleurales, ces cloisons sont souvent modérément épaissies, avec une tuméfaction plus ou moins marquée des cellules alvéolaires, pouvant aller jusqu'à la métaplasie cubique. On y observe — exceptionnellement — quelques figures de mitoses. Dans les zones sous-pleurales, ces cloisons épaissies renferment en outre un certain nombre de polynucléaires épars.

Il faut encore signaler, la présence de quelques petits granulomes macrophagiques, apparemment interstitiels, paravasculaires (ou périveinulaires), centrés par quelques granules d'hémosidérine ou, plutôt, quelques formations filamenteuses, légèrement basophiles et réfringentes, qui sont entourées par de petites cellules géantes à type corps étrangers.

Les bronchioles, par ailleurs normales, renferment elles aussi, quelques macrophages pigmentés.

Les petites artères sont pratiquement normales : en particulier les artères musculaires montrent une média apparemment normale entourée par deux fines limitantes élastiques.

Les petites veines et veinules au contraire ont une paroi souvent altérée, partiellement épaissie, avec une armature élastique qui apparaît par places dissociée, dédoublée, effilochée, nettement colorable et basophile.

Il faut enfin noter la présence de nodules lymphoïdes dans les axes broncho-vasculaires, en général para-artériels, et assez volumineux étant donné la topographie périphérique du prélèvement.

2° *Coloration de Perls.* Les macrophages intra-alvéolaires sont intensément colorés par le bleu de Prusse : il s'agit bien de sidérophages.

Par places (zones très riches en sidérophages) on observe aussi quelques granules d'hémosidérine dans les septa interalvéolaires, ou une coloration bleu pâle diffuse de quelques cellules interstitielles. Mais les cellules de revêtement alvéolaire, même hyperplasiées, ne sont pratiquement pas pigmentées : elles ne renferment, en tous cas, jamais d'hémosidérine sous forme de granules.

On trouve encore de l'hémosidérine, en quantité variable, soit en granules, soit sous forme filamenteuse, au niveau de la plèvre viscérale, modérément épaissie.

Mais un fait frappant est la teinte bleu intense que prennent les structures élastiques de la paroi des veinules et même de quelques veines interlobulaires assez volumineuses : ce sont précisément celles dont l'atteinte élastique était déjà patente sur les colorations de routine (figure 1).

Il est à noter que les limitantes élastiques des artères musculaires intactes ne s'imprègnent jamais en bleu par cette technique, ce qui confirme leur intégrité.

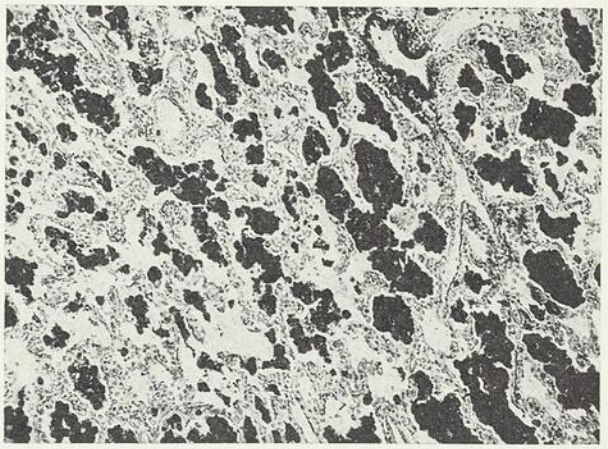


Figure 1. — Coloration de Perls. Noter la surcharge d'un élément veineux (observation I).

Il est difficile d'affirmer ici si le squelette élastique des cloisons alvéolaires s'imprègne parfois aussi de fer : le processus semble exister, mais rarement et de façon très discrète.

3° *Coloration de l'élastine* (fuchseline de Weigert) et *coloration combinée fer et tissu élastique* (Weigert et Perls). Ces techniques confirment et précisent les constatations précédentes. On note, en effet, la pratique intégrité des limitantes élastiques des petites artères musculaires, ainsi que des parois des petites bronches. Au contraire, les fibres élastiques des parois veineuses et veinulaires sont généralement touffues en écheveaux, dissociées ou dédoublées, De plus, leur colorabilité par la fuchseline, généralement intense, est inégale, et diminue ou disparaît dans les zones où des granules d'hémosidérine se disposent près ou

à l'intérieur de la paroi veineuse. Sur les colorations combinées, c'est précisément dans ces zones que ces fibres élastiques prennent plus ou moins intensément le bleu de Prusse (figure 2).

Quant aux cloisons alvéolaires, leur armature élastique est tout à fait irrégulière : souvent grêle et discontinue, d'aspect effiloché ; ailleurs épaissie, sous forme de bâtonnets courts, peu flexueux, ramifiés ou non.

Les cellules géantes des petits granulomes sont centrées soit par des granules Perls positifs, soit plutôt par de courts filaments colorés en bleu par ce Perls ou en brun-noir par la résorcine-fuchsine.

4° *Imprégnation de la réticuline* (méthode de Laidlaw). Elle met en évidence un réseau réticulinique riche, modérément hyperplasié, mais qui reste délicat et continu : il ne présente pas du tout l'aspect fragmenté du réseau élastique.

Au niveau de la paroi des petites veines altérées, il est plus hyperplasié cependant et plus irrégulier.

En confrontant avec les trichromes, on peut parler seulement d'hyperplasie réticulinique, mais pas de fibrose collagène véritable.

5° *Coloration par le P.A.S. – hémalun – safran:* Elle n'apporte pratiquement aucune information complémentaire.

6° Essai de caractérisation des mucopolysaccharides acides et alcalins (ou neutres) par le *bleu Alcian* et le *bleu Acian – P.A.S.*

Elle s'est avérée négative : jamais les fibres élastiques, normales ou altérées, ne prennent le bleu Alcian, même sur les colorations simples. Sur les colorations combinées, le P.A.S. teinte faiblement en rose, outre les basales capillaires, les limitantes élastiques vasculaires, ce qui nous paraît dénué de toute valeur.



Figure 2. — Coloration de Perls et de Weigert. Veines dont l'armature élastique se colore partiellement par le Weigert et ailleurs par le Perls (observation I).

OBSERVATION II

Il s'agit d'un garçon de 15 ans, J.-F. R. . . ., hospitalisé à la Clinique pédiatrique en janvier 1965.

Dans les sept années précédentes, il a présenté trois poussées anémiques : au cours de la dernière, on a découvert une image de « granulie » pulmonaire, en l'absence de tout signe respiratoire. Les réactions tuberculiniques sont négatives.

A l'examen, l'enfant, pâle et hypotrophique, est porteur d'une discrète hépato-splénomégalie. L'anémie (3 300 000 hématies par mm^3) est hypochrome (64 g d'Hb/litre), et hyposidérémique (Fe sérique 38 γ/100 ml). Les autres examens sont normaux. Tension artérielle : 9/6 cm de Hg. A l'électrocardiogramme : signes d'hypertrophie ventriculaire gauche et bloc de branche gauche.

Le diagostic d'hémosidérose pulmonaire idiopathique est évoqué devant ce tableau malgré l'absence d'hémoptysies. La recherche des sidéroblastes dans le liquide gastrique est négative, mais le diagnostic est pleinement confirmé par la biopsie pulmonaire.

Un cathétérisme intracardiaque droit montre l'absence d'hypertension artérielle pulmonaire. La pression capillaire est légèrement élevée, correspondant à une atteinte du cœur gauche. L'angiographie montre l'absence d'hypertrophie des cavités droites, mais les cavités gauches et, surtout, le ventricule, sont fortement dilatées. L'aorte est le siège d'une dystrophie caractérisée par un élargissement régulier du calibre de la portion ascendante, alors que la descendante est de calibre réduit mais régulier dans son trajet thoracique, tandis qu'au dessous du diaphragme elle présente une véritable ectasie fusiforme, légèrement anguleuse, puis des irrégularités de calibre (figure 3).

Cette association d'une dystrophie aortique et des lésions du tissu élastique pulmonaire que nous verrons, responsables de l'hémosidérose, évoque une maladie de système : l'élastorrhexie systématisée de Touraine, ou syndrome de Grönblad-Strandberg.

Toutefois :

— l'enquête familiale n'est pas démonstrative (mais une sœur de la mère est décédée à 45 ans d'« hypertension artérielle maligne ») ;

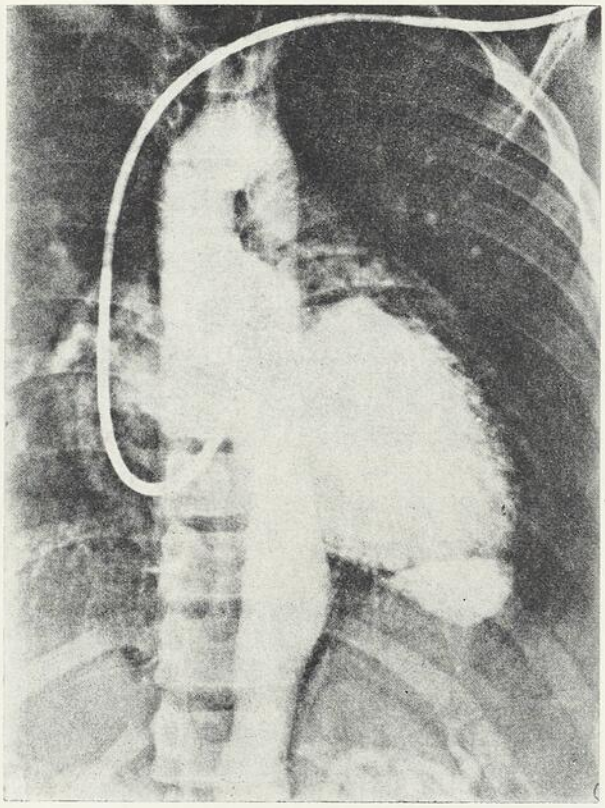


Figure 3. — Angiocardiographie (observation II).

— il n'existe chez l'enfant ni stries angioïdes au niveau des fonds d'yeux, ni signes d'atteinte des des artères des membres (oscillométrie normale ; absence de calcifications), ni pseudo-xanthomes cutanés. Mais la biopsie de peau est intéressante, en ce sens que les colorations électives (orcéine et, surtout, fuchseline de Weigert) révèlent des fibres élastiques assez anormales par leur abondance, leur épaisseur, leur irrégularité. Il s'agit de lésions bien différentes de celles du pseudo-xanthome élastique, mais compatibles avec le diagnostic d'« élastome juvénile » de Weidman, qui fut souvent considéré comme un équivalent mineur du pseudo-xanthome.

Comme le premier, cet enfant décédera à domicile en mars 1965 dans un tableau de dyspnée et d'anémie aiguë, sans possibilité d'examen nécropsique.

Biopsie pulmonaire (H. 1625) :

1° *Coloration de routine* (H.P.S.). Le poumon est irrégulièrement aéré : alors que l'on note des zones de dilatation emphysémateuse des alvéoles, il existe aussi des zones d'atélectasie relative, en particulier une bande sous-pleurale.

L'alvéolite à sidérophages est très prononcée, mais de répartition irrégulière, en plages, sans systémation lobulaire nette. Elle est souvent, mais non toujours, plus prononcée dans les zones sous-pleurales.

D'une façon générale les cloisons alvéolaires sont notablement épaissies : mais il s'agit plus d'une hypertrophie musculaire (des bronchioles terminales) que d'une véritable sclérose interstitielle.

L'hypertrophie ou la tuméfaction des cellules alvéolaires est généralement peu importante, sans jamais présenter l'aspect de véritable métaplasie cubique.

On note, ici encore, la présence de quelques images de réaction à cellules géantes au pourtour de débris filamenteux de fibres élastiques basophiles.

Les bronchioles, pratiquement normales, renferment souvent quelques sidérophages.

Ici encore, les petites artères musculaires sont le plus souvent intactes, alors que la paroi des veinules et petites veines est plus irrégulière, parfois épaissie, contenant des fibrilles élastiques, basophiles, éraillées, parfois dissociées vers la périveine. On observe même, par places, des images évoquant la vascularite nécrosante avec irruption d'hématies intrapariétales.

On note encore une hypertrophie modérée des formations lymphoïdes parabroncho-vasculaires.

2° *Coloration de Perls.* Elle confirme l'importance et la topographie de la sidérose macrophagique intra-alvéolaire. La sidérose de la plèvre viscérale est également importante, sous forme de granules intracellulaires ou extracellulaires, et sous forme filamenteuse, imprégnant des fibrilles élastiques.

Pourtant, la sidérose interstitielle reste discrète, généralement limitée aux septa interlobulaires ; on trouve toutefois quelques granulations bleu de Prusse dans les cloisons alvéolaires des zones où l'alvéolite macrophagique est intense, mais pas d'imprégnation des fibres élastiques de ces cloisons.

Au contraire, l'armature élastique dissociée et basophile des petits vaisseaux veineux s'imprègne fréquemment de fer, prenant une teinte bleue franche.

3° *Coloration de l'élastine* (Weigert) et *combinées* (Weigert et Perls). L'intégrité des artères musculaires est remarquable : tout au plus peut-on noter la présence d'une ou deux très fines lamelles élastiques concentriques, au sein de la média musculaire, entre les deux limitantes normales.

Mais, là encore, ces colorations, très satisfaisantes, mettent bien en évidence l'altération du squelette élastique des petites veines et veinules, fréquemment délaminé, dissocié, irrégulier, parfois focalement épaissi (figure 4).

L'imprégnation ferrique de ces formations élastiques vasculaires est focale, généralement plus prononcée dans les zones riches en sidérophages : elle est très nette en ce qui concerne les fragments de fibres autour desquels s'organise une réaction à cellules géantes (figure 5). Il faut noter que, (comme pour la biopsie de l'observation I), on ne met ici en évidence de fibres élastiques vasculaires colorables par le Perls que si celui-ci est effectué avant le Weigert et non si l'on opère la coloration combinée en sens inverse. (Ce fait est en accord avec les travaux de Propst.)

La désorganisation du système élastique des cloisons alvéolaires est encore très prononcée : fibres fragmentées, d'épaisseur irrégulière, souvent raides et épaissies (figure 6). Ces altérations sont plus marquées dans les zones mal aérées, où les septa alvéolaires sont les plus denses.

4° *Imprégnation de la réticuline* (Laidlaw). On note encore une grande richesse du réseau des fibres argyrophiles, manifestement hyperplasié dans son ensemble. Mais sa densité est très variable : pratiquement normal dans les zones bien aérées et pauvres en pigment, il est très abondant dans les régions sidérosiques et où les cloisons alvéolaires sont élargies.

5° *Coloration par le bleu Alcian* et le *bleu Alcian – P.A.S.* Comme pour l'observation I, aucune formation élastique ne prend le bleu Alcian et la légère positivité diffuse du P.A.S. n'est pas significative. D'ailleurs sur un P.A.S. – hémalun – safran, les fibres élastiques vasculaires ou des septa ne sont pas teintées en pourpre.

Nous n'avons donc pu, par cette seule méthode, mettre en évidence, de mucopolysaccharides au niveau des fibres élastiques, normales ou altérées.

En résumé, les constatations microscopiques sont ici, à quelques nuances près, exactement superposables à celles de l'observation I.

COMMENTAIRES

Il faut noter d'emblée que notre observation II est tout à fait particulière, probablement privilégiée : ici en effet une hémosidérose pulmonaire de type « idiopathique » s'accompagne d'une dystrophie aortique qui, malgré l'absence d'autres



Figure 4. — Coloration de Weigert : altération du squelette élastique d'une veine. Intégrité du squelette d'une artère (observation II).

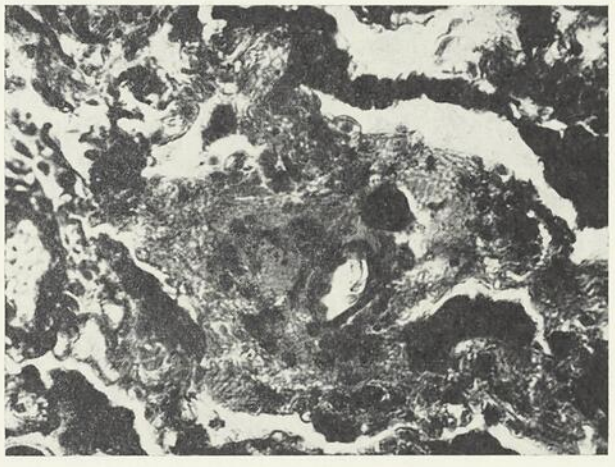


Figure 5. — Coloration de Perls et de Weigert. Granulome à cellules géantes autour de débris élastiques vasculaires (observation II).

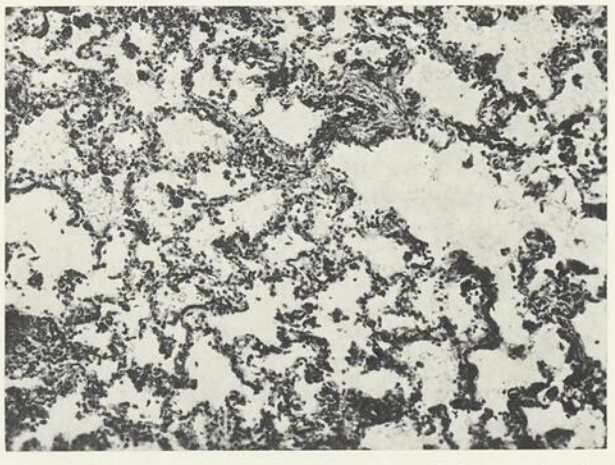


Figure 6. — Coloration de Weigert. Désorganisation du système élastique des cloisons alvéolaires (observation II).

signes cliniques et la négativité de l'enquête familiale est nettement évocatrice du syndrome de Grönblad-Strandberg (il ne peut, en effet, s'agir d'une autre affection héréditaire du tissu conjonctif).

Une telle observation n'a pas, à notre connaissance, son équivalent dans la littérature médicale où l'on note d'un côté l'absence de tendance héréditaire dans l'hémosidérose pulmonaire (25), et où, d'autre part, la plupart des revues générales concernant l'élastorrhexie systématisée ne mentionnent même pas l'éventualité d'une atteinte pulmonaire dans cette affection [Siguier (22), Di Matteo (6), Legrand (13), Gouffault (9)]. Celle-ci est pourtant signalée par Temine (28) qui discute, après Weidman (31), si l'emphysème pulmonaire du jeune ne pourrait faire partie de l'affection ; par Foucault (8) qui ne confirme pas l'opinion de Temine ; et surtout par McKusick (15).

En fait, les observations d'élastorrhexie avec atteinte pulmonaire authentique se réduisent à trois. Une seule est anatomique : classique, elle est due à Balzer (2), en 1884, qui note une atteinte dégénérative systématisée du tissu élastique pulmonaire analogue à celle du derme ; mais il s'agissait d'un homme décédé de silico-tuberculose, ce qui rend pour le moins discutable la valeur de cette observation. Les deux autres sont seulement radiologiques : il s'agit d'un cas de McKusick, seulement cité dans son ouvrage (15), avec image de miliaire bilatérale, sans retentissement fonctionnel, et où l'hémosidérose est évoquée ; enfin de l'observation de Wolff (32), intéressante parce qu'il s'agit d'un garçon de 14 ans avec histoire familiale, porteur de lésions cutanées et d'une atteinte vasculaire périphérique caractéristique, ainsi que d'une image de miliaire pulmonaire unilatérale. Il existe des lésions des fonds d'yeux mais pas de stries angioïdes. Et surtout, en l'absence de biopsie, l'hémosidérose pulmonaire ne peut-être que suspectée, sans preuves.

Dans notre observation II, dont nous regrettons évidemment de n'avoir pu effectuer l'étude nécropsique, on peut toutefois affirmer :

a) La dystrophie aortique, évidente sur les angio-cardiographies, se présentant comme dans la maladie de Grönblad-Strandberg, et portant très vraisemblablement sur la média élastique ;

b) Une atteinte patente du système élastique, vérifiée histologiquement au niveau des deux tissus biopsiés, la peau et le poumon.

Nous avons vu que les fibres élastiques du derme, malgré l'absence de signes cliniques, sont hypertrophiées, gardant cependant leurs caractères tinctoriaux normaux : l'image est comparable à celle de l'« élastome juvénile », dont la parenté avec le pseudo-xanthome élastique, niée par certains (10 et 14), a été cependant suggérée et discutée (19 et 31).

L'atteinte du système élastique pulmonaire (des petits vaisseaux et des cloisons alvéolaires) est évidente et importante. Nos recherches morphologiques et histochimiques, quoique très limitées, confirment, dans l'ensemble, la majorité des études antérieures et en particulier celles, très poussées, de Propst (20) effectuées sur du matériel nécropsique :

a) Les fibres élastiques sont généralement épaissies, mais aussi fragmentées, rompues, et suscitent parfois, autour de leurs débris, une réaction macrophagique à cellules géantes.

b) Fréquemment ces fibres s'« incrustent » de fer, devenant bleues par le Perls employé seul ou combiné avec la fuchseline de Weigert. Cette particularité, généralement retrouvée par les auteurs et commune à nos deux observations, est nettement plus prononcée au niveau de l'armature élastique de certaines petites veines qu'au niveau de celle des septa alvéolaires, où elle est rarement nette.

c) Nous n'avons pas retrouvé, comme Propst, de véritables cicatrices vasculaires pariétales avec hyperplasie intimale en regard des zones de déficit élastique, mais il nous a semblé découvrir quelques ruptures pariétales, limitées mais complètes, avec irruption d'hématies vers les alvéoles voisins. Cette discordance pourrait sans doute tenir à l'âge différent des lésions observées, celles de nos

malades étant plus précoces que dans les cas de Propst, étudiés *post-mortem*.

d) Par les colorations combinées Weigert et Perls (effectuées dans les deux sens), on constate que seules certaines fibres élastiques vasculaires s'imprègnent de fer, exceptionnellement celles des cloisons alvéolaires, mais jamais les fibres collagènes.

e) Enfin, les colorations par le bleu Alcian, ou le bleu Alcian – P.A.S. sont négatives dans nos deux cas ; ce qui paraît en contradiction apparente avec la théorie de Propst, pour qui l'apparition de mucopolysaccharides acides dans les fibres élastiques serait la première altération morphologique à apparaître.

Mais bien que cet auteur eut étudié du matériel nécropsique, nous n'en tirerons aucun argument prématuré avant d'avoir effectué nous-mêmes des recherches plus poussées (technique de Hale après extraction du fer des coupes en particulier).

Discussion pathogénique :

Nous présentons seulement quelques remarques suggérées par nos observations et l'étude de la littérature sur ce sujet.

1° Certes, toutes les altérations du tissu élastique pulmonaire que nous venons de rappeler ne sont pas spécifiques et peuvent se retrouver dans différentes circonstances, en particulier au cours du poumon mitral, ou, chez l'adulte, dans les cas, mal précisés sur le plan étiologique, que Walford et Kaplan (29) ont groupés sous le nom de « maladie élastique pulmonaire ».

2° Mais précisément nous pensons que les observations d'hémosidérose pulmonaire idiopathique concernant l'adulte doivent être mises à part, car le plus souvent elles ont une évolution différente de celles de l'enfant, avec atteinte rénale fréquente, qui domine le pronostic [syndrome de Goodpasture (25)]. L'affection à l'état pur est donc la forme infantile, qui reste pulmonaire.

3° Malgré la réaction hyperplasique des cellules de revêtement alvéolaire, que nous avons constatée, rien ne plaide, à notre sens, en faveur de la pathogénie suggérée par Sœrgel (26) : pour cet auteur, en effet, l'altération de base dans l'hémosidérose pulmonaire idiopathique serait une anomalie de croissance et de fonction de l'épithélium alvéolaire qui conditionnerait une dilatation des capillaires alvéolaires entraînant finalement des hémorragies alvéolaires. Or, la distension des capillaires alvéolaires, généralement signalée comme focale, est pratiquement absente sur nos biopsies ; et surtout les cellules alvéolaires, souvent tuméfiées, ne comportent aucun caractère dégénératif (pas de vacuolisation, pratiquement aucune pigmentation hémosidérinique, présence de quelques figures de mitoses). Et s'il est presque évident qu'un certain nombre d'entre elles ont desquamé pour participer à la sidérophagie, ce phénomène paraît logiquement secondaire, suscité précisément par la présence de sang dans les alvéoles.

4° Parmi les auteurs, qui écartent la primauté des altérations élastiques dans l'hémosidérose pulmonaire idiopathique, certains, comme Joseph (11), ont mis l'accent sur une atteinte possible des dispositifs vasculaires anastomotiques entre les systèmes artériels bronchiques et pulmonaires, c'est-à-dire sur une pathologie des segments d'arrêt : mais on n'a encore pu fournir de preuve histo-pathologique du bien fondé de cette théorie, et les arguments hémodynamiques sont évidemment très discutables.

5° Par ailleurs, si notre observation II est sans doute exceptionnelle, il n'est pas interdit de penser que l'extension et le perfectionnement des méthodes angiocardiographiques amèneront vraisemblablement, dans l'avenir, à découvrir un certain nombre d'altérations dystrophiques vasculaires chez les sujets atteints d'hémosidérose pulmonaire, altérations qui seraient autrement restées méconnues, à moins de contrôle nécropsique. C'est ainsi que le petit malade de notre observation I, qui date de 1961, a subi un cathétérisme des cavités droites, mais sans angiographies.

6° Enfin, on ne peut s'empêcher de rapprocher l'atteinte morphologique et histo-chimique des structures élastiques vasculo-pulmonaires au cours de l'hémosidérose de celle décrite classiquement au niveau du derme dans le pseudo-xanthome élastique. D'ailleurs, dans leur travail sur la

« maladie élastique pulmonaire » de l'adulte (fibrose avec réaction gigantocellulaire, qu'ils baptisent aussi du nom de « pneumoconiose » endogène), Walford et Kaplan (29) discutent les rapports nosologiques de cette condition en particulier avec l'hémosidérose pulmonaire primitive et le pseudo-xanthome élastique.

CONCLUSION

Au terme de cette brève discussion, nous résumerons, en matière de conclusion, notre opinion actuelle concernant la pathogénie de la forme infantile d'hémosidérose pulmonaire « idiopathique ».

— L'atteinte du tissu élastique de certains vaisseaux pulmonaires et du poumon lui-même nous apparaît comme constante dans cette affection. Nous sommes sur ce premier point en accord non seulement avec les auteurs « classiques » sur ce sujet [Ceelen (4), Wyllie (33)], mais aussi avec quelques travaux plus récents : en dehors de ceux de Propst (20) et de Walford (29) déjà mentionnés, nous citerons Aresu (1) et Coates (5).

— Il y a des cas, peut-être exceptionnels, comme celui de notre observation II, où cette atteinte est certainement primitive, très probablement congénitale et plus ou moins systématisée. L'hémosidérose pulmonaire peut ainsi être symptomatique d'une maladie de Grönblad-Strandberg par ailleurs latente.

— Dans les autres cas, certainement les plus fréquents, nous pensons que l'atteinte des structures élastiques pulmonaires est encore primordiale, et paraît conditionner les hémorragies intra-alvéolaires. On sait, en effet, que la même altération des fibres élastiques peut se rencontrer éventuellement en l'absence d'hémorragies ou de sidérophagie alvéolaires (5). Mais ici, l'atteinte élastique vasculo-pulmonaire est probablement acquise : une pathogénie immunologique, invoquée par de nombreux auteurs, avec Steinert (27) est alors parfaitement défendable, bien qu'encore appuyée sur des arguments de présomption assez fragiles, tels que l'évolution par poussées ou l'action favorable parfois de la corticothérapie. Les recherches histochimiques sur l'élévation de la teneur en mucopolysaccharides acides des fibres élastiques (20 et 23), si elles se confirmaient, n'iraient pas à l'encontre de cette hypothèse.

— Quoiqu'il en soit, l'atteinte élastique vasculaire au niveau du poumon, semble curieusement épargner les artères musculaires, alors qu'elle atteint électivement les petites veines et veinules [Propst (20), nos deux observations]. Ce point nous paraît en accord avec l'absence habituelle d'hypertension artérielle pulmonaire, et avec les altérations hémodynamiques mineures parfois rencontrées, comme dans notre observation I où l'on notait une hypotension veineuse pulmonaire.

RÉSUMÉ

Deux observations d'hémosidérose pulmonaire idiopathique de l'enfant sont rapportées. Dans les deux cas, la biopsie pulmonaire révèle l'importante atteinte de l'armature élastique veineuse et alvéolaire avec, en particulier, imprégnation ferrique fréquente et présence de réaction gigantocellulaire autour des débris de fibres fragmentées.

Pour la seconde observation, s'y associent une altération élastique dermique et, surtout, une dystrophie aortique, dont l'ensemble évoque le syndrome de Grönblad-Strandberg.

A la faveur de ces observations, de celles de la littérature, et d'une revue critique des principales théories pathogéniques proposées pour l'hémosidérose pulmonaire dite idiopathique, les auteurs s'autorisent à mettre à nouveau l'accent sur la primauté de l'atteinte du tissu élastique dans cette affection : rarement congénitale dans les formes systématisées, cette altération est sans doute acquise dans les autres cas, peut-être sous l'influence d'un conflit immunologique.

Enfin, l'atteinte essentielle des petites veines pulmonaires, avec intégrité des artères musculaires, est en accord avec les constatations hémodynamiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aresu, G., Froncia, N., et Rocca-Rosseti, S., Constatations bronchoscopiques et biopsiques dans un cas d'hémosidérose pulmonaire idiopathique, *Bronches*, 11 : 507-514, 1961.

2. BALZER, F., Recherches sur les caractères anatomiques du xanthélasma, *Arch. Physiol.*, **4** : (3e s.), 65-80. 1884.
3. CARLBORG, U., EJRUP, B., GRÖNBLAD, E., et LUND, F., Vascular studies in pseudo-xanthoma elasticum and angioid strecks, *Acta med. Scand.*, **166** : suppl. 350, 84 p., 1959.
4. CEELEN, W., Handbuch der spezielen pathologischen Anatomie und Histologie, Ed. par *F. Henke et O. Lubarsch*, t. 3, p. 26, Berlin, 1931.
5. COATES, J. R., et BELLAMY, J. C., Idiopathic pulmonary hemoderosis. A case report and discussion, *Ann. Int. Med.*, **55** : 672-678, 1961.
6. DI MATTEO, J., et FOUCAULT, J.-F., Quatre localisations artérielles et cardiaques de l'élastorrhexie systématisée (syndrome de Grönblad-Strandberg-Touraine), *Cœur Med. interne*, **3** : 163-171, 1964.
7. EDDY, D. D., et FARBER, E. M., Pseudoxanthoma elasticum — Internal manifestations : A report of cases and a statistical review of the literature, *Arch. Dermat.*, **86** : 729-740, 1962.
8. FOUCAULT, J.-P., Contribution à l'étude de l'élastorrhexie systématisée (syndrome de Grönblad-Strandberg-Touraine). A propos de 48 observations récentes, *Thèse Méd.*, Paris, 1962.
9. GOUFFAULT, J., LENOIR, P., PAWLOTSKY, Y., GUILLOU, M., et BOUREL, M., Manifestations cardio-vasculaires de l'élastorrhexie systématisée. Syndrome de Grönblad-Strandberg et Touraine, *Sem. Hôp. Paris*, **40** : 2467-2478, 1964.
10. GRACIANSKY, P. de, et LECLERCQ, R., Le *nævus elasticus* en tumeurs disséminées, *Ann. Dermat. Syph.*, **87** : 5, 1960.
11. JOSEPH, R., JOB, J.-C., et GENTIL, C., L'hémosidérose pulmonaire idopathique. Une observation avec revue de la littérature, *Arch. franç. Pédiat.*, **14** : 36-70, 1957.
12. LAUNAY, U., BACH, Ch., THIRIEZ, H., et CARYROCHE, P., Hémosidérose pulmonaire idiopathique, *Ann. Pédiat.*, **39** : 379-385, 1963.
13. LEGRAND, R., LINQUETTE, M., GÉRARD, A., BENDIT, M., WANNERBROUCQ, C.-P., et STALNIKIEWICZ, G., Un problème de pathologie générale méconnu ; l'élastorrhexie systématisée, *Lille méd.*, **5** : 740-753, 1960.
14. LEVER, W. F., *in* Histopathology of the skin, pp. 66-67, 3e éd., *J. B. Lippincott Co.*, Philadelphie, 1961.
15. MCKUSICK, V., Heritable disorders of connective tissue, 2e éd., *C. V. Mosby Co.*, Saint-Louis, 1960.
16. NEIMANN, N., PIERSON, M., GENTIN, G., et DUPREZ, A., Hémosidérose pulmonaire idiopathique, *Arch. franc. Pédiat.*, **5** : 541-550, 1964.
17. OGNIBENE, A. J., et JOHNSON, D. E., Idiopathic pulmonary hemosiderosis in adults, *Arch. intern. Med.*, **111** : 503-510, 1963.
18. PARKER, J. C., FRIEDMAN-KIEN, A. E., LEVIN. S., et BARTTER, F. C., Pseudoxanthoma elasticum and hypertension, *New. Engl. J. Med.*, **271** : 1204-1206, 1944.
19. PAUTRIER, L.-M., A propos de deux affections de l'élastine du revêtement cutané, témoins d'affections généralisées de l'élastine de tout l'organisme, *Arch. belge Dermat. Syph.*, **4** : 259, 1948.
20. PROPST, A., Morphologie und Pathogenese der essentielle Lungenhämosiderose, *Virchows Arch.*, **326** : 633-663, 1955.
21. SCHULER, D., Essentiel pulmonary hemosiderosis, *Ann. Pediat.* (*Bâle*), **192** : 107-125, 1959.
22. SIGUIER, F., GUILLAUMAT, L., HEWITT, J., BÉTOURNE, Cl., GODEAU, P., et ANTEBI, L., Le syndrome de Grönblad-Strandberg-Touraine, *Sem. Hôp. Paris*, **36** : 3257-3265, 1960.
23. SMITH, J. G., SAMS, W. M., DAVIDSON, E. A., et CLARK, R. D., Pseudoxanthoma elasticum. Histochemical and biochemical alterations, *Arch. Dermat.*, **86** : 741-744, 1962.
24. SŒRGEL, K. H., Idiopathic pulmonary hemosiderosis. Review and report of two cases, *Pediatrics*, **19** : 1101-1108, 1957.
25. SŒRGEL, K. H., et SOMMERS, S. C., Idiopathic pulmonary hemosiderosis and related syndromes, *Amer. J. Med.*, **32** : 499-511, 1962.
26. SŒRGEL, K. H., et SOMMERS, S. C., The alveolar epithelial lesion of idiopathic pulmonary hemosiderosis, *Amer. Rev. Res. Dis.*, **85** : 540-552, 1962.
27. STEINER, B., The value of splenectomy in the treatment of essential pulmonary hemosiderosis, *Acta. Med. Pædid. Sc. Hung.*, **14** : 211, 1959.
28. TEMINE, P., Contribution à l'étude de l'élastorrhexie systématisée, *Thèse médecine*, Paris, *Jouve et Cie*, Paris, 1960.
29. WALFORD, R. L., et KAPLAN, L., Pulmonary fibrosis and giant-cell, reaction with altered elastic tissue. Endogenous « pneumoconiosis », *Arch. Path.*, **63** : 75-90, 1957.
30. WARTER, J., MANTZ, J. M., et MAURER, M., Hématémèse et syndrome de Gröndblad-Strandberg. A propos de 2 observations, *Presse méd.*, **68** : 2025-2027, 1960.
31. WEIDMAN, F. D., ANDERSON, N. P., et AYRES, S., Juvenile elastoma, *Arch. Dermat. Syph.*, **28** : 182-189, 1933.
32. WOLFF, H. H., STOKES, J. F., et SCHLESINGER, B. E., Vascular abnormalities associated with pseudoxanthoma elasticum, *Arch. Dis. Child.*, **27** : 82-88, 1952.
33. WYLLIE, W. G., SHELDON, W., BODIAN, M., et BARLOW, A., Idiopathic pulmonary hemosiderosis (Essential brown induration of the lungs), *Quart. J. Med.*, **41** : 25-48, 1948.

À PROPOS DE DEUX NOUVELLES OBSERVATIONS DE PSEUDOXANTHOME ÉLASTIQUE *

Wafic TABBARA,
Beyrouth.

Par ses localisations multiples, les unes certaines et fréquentes, sinon constantes, et les autres relativement rares ou non entièrement confirmées, le pseudoxanthome élastique de Darier semble mériter le terme d'élastorrhexie systématisée proposé par Touraine. A l'heure actuelle, cette affection pose, sur le plan de la pathologie générale, deux ordres de problèmes relatifs, l'un aux troubles dégénératifs systématisés de la substance intercellulaire et l'autre, aux déterminismes génétiques de tels troubles. Ces considérations de pathologie générale en appellent d'ailleurs d'autres d'ordre doctrinal et nosologique sur l'importance desquelles nous insisterons plus loin.

En 1882, Balzer présenta, à l'Académie de médecine, une étude histologique des lésions de xanthélasma et y mit l'accent sur la présence dans les cellules xanthomateuses de granulations insolubles dans l'alcool, l'éther et la potasse à 40 pour cent qu'il considéra comme étant des micrococcus affirmant ainsi l'origine infectieuse du xanthélasma. Critiqué par Vicentiis et Chambard en 1883, Balzer dut reprendre cette même étude, dans les *Annales de dermatologie* en 1884 et, alors, il reconnut la nature élastique des granulations, admettant l'existence d'altérations des fibres élastiques dans le xanthélasma.

En 1889, Chauffard rapporte l'observation d'un rapatrié de la Nouvelle-Calédonie présentant une xanthomatose cutanée et des hématémèses. L'observation de ce malade fut reprise au III[e] Congrès international de dermatologie, en 1896, par Darier qui reconsidéra les affirmations de Balzer et démontra l'absence de cellules xanthomateuses et la nature purement élastique des granulations décrites par cet auteur. Darier individualisa ainsi la lésion du pseudoxanthome élastique.

Le même malade de Chauffard, revu par Darier, présenta en 1903 une amblyopie avec choroïdite observée par Hallopeau et Lafitte. Cependant, Doyne, dès 1889, puis Plange en 1891 décrivirent une lésion particulière du fond d'œil, chez le sujet jeune. Celle-ci fut désignée « stries angioïdes » par Knapp en 1892.

L'association du pseudoxanthome élastique et des lésions oculaires fut mise en évidence en 1929 par l'ophtalmologiste Esther Grönblad et le dermatologiste Strandberg et est connue depuis sous le nom de syndrome de Grönblad-Strandberg.

En 1934, Terry signale l'association à ce syndrome d'altérations vasculaires diffuses. Urbach et Wolfröm en 1937 et Sandbacka-Holmström en 1939 rapportent de nouvelles observations associant des altérations vasculaires. Mais c'est à Touraine, en 1940, que revient le mérite d'avoir mis en évidence le caractère systématisé des lésions de l'appareil circulatoire et leur fréquence. Il proposa le terme d'élastorrhexie systématisée pour désigner une atteinte absolument diffuse de la substance élastique conditionnant les lésions cutanées, oculaires et vasculaires.

Cette étude de Touraine est restée l'une des plus complètes consacrées à l'élastorrhexie depuis 1940. De très nombreuses études ont été, cependant, entreprises au cours des dernières décennies. La

* Travail présenté à la VIII[e] séance plénière de la Société anatomique de Paris (Congrès des anatomopathologistes de langue française), à Québec, le 10 septembre 1965.

plupart des auteurs se sont attachés à l'étude des lésions cardiovasculaires associées. Certains ont insisté sur les manifestations digestives, particulièrement hémorragiques de cette entité. D'autres études ont été destinées à l'étude de la nature des fibres élastiques pathologiques par les procédés de la micro-incinération, de la microscopie électronique et de l'histochimie. Certaines études se sont attachées aux incidences familiales et au déterminisme génétique de l'élastorrhexie systématisée.

Nous reviendrons plus loin sur ces divers problèmes soulevés par l'élastorrhexie systématisée. Il nous a semblé intéressant de rapporter auparavant les données cliniques et anatomiques de deux observations personnelles que nous devons à l'amabilité de notre ami le professeur agrégé E. Massoud.

PREMIÈRE OBSERVATION

Monsieur K. E., libanais âgé de 26 ans et berger de profession, est admis dans le Service de médecine de l'Hôpital de l'Assistance publique (M. le professeur E. Stephan) en 1963 pour asthénie aggravée par l'effort. Il aurait consulté deux ans auparavant pour diminution de l'acuité visuelle avec héméralopie qui allait en s'accentuant. Sa voix prenait simultanément un timbre rauque qu'il attribuait à des rhumes successifs. En même temps, il accusait un manque d'appétit et un amaigrissement progressifs qu'il considérait être à l'origine des plis que prenait sa peau en divers endroits.

L'examen physique montre un malade maigre présentant des lésions caractéristiques du tégument. Celles-ci sont symétriques et bilatérales, prédominant au niveau de l'angle des maxillaires inférieurs et des faces latérales du cou, des aisselles, des fausses côtes, du dos, des creux inguinaux et poplités et au-dessus des genoux. La peau à ce niveau est fine, hypotonique, voire relâchée, véritable *cutis laxa*. Elle est parsemée, en partie, par de petites élevures ou papules, jaune-ivoirine, couleur touche du vieux piano (Krautz), dont les dimensions n'excèdent pas celles d'une lentille. Elles sont centrées par un orifice folliculaire et cernées par un liséré à nuance violacée. Leur relief est presque toujours faible, mou et aplati. Ces papules confluent assez régulièrement et édifient des nappes ordonnées en séries vaguement linéaires, disposées parallèlement aux plis de flexion et séparés par un fin sillon de peau normale rappelant la peau d'oie plumée (Sandbacka-Holmström.) Au palper, les nappes présentent une consistance mollasse, comme empâtée rappelant le velours mouillé (Darier).

Il n'y a pratiquement pas de signes fonctionnels associés à ces altérations tégumentaires Une enquête familiale ne permet pas de retrouver des faits semblables dans les antécédents familiaux. L'examen ophtalmologique montre une légère décoloration des conjonctives avec une ou deux plages de xanthélasma sur les paupières. Au fond d'œil, on notait une rétinite pigmentaire avec des stries angioïdes caractéristiques.

L'examen du larynx révèle un diaphragme musculo-muqueux, exhubérant, au-dessous des cordes vocales. On n'a pas pu pratiquer de biopsie laryngée.

Le reste de l'examen clinique est pratiquement négatif. Une radiographie simple de la cuisse n'a pas permis d'objectiver une calcification de l'artère fémorale. Les investigations biologiques et les examens sérologiques n'apportent pas de données significatives.

Après un séjour hospitalier de plusieurs mois, le patient quitte le Service avec une vue frisant la cécité, une voie complètement transformée et une respiration sifflante et difficile.

Nous avons eu l'occasion de pratiquer plusieurs examens histopathologiques, durant son séjour à l'hôpital, ils nous ont permis de faire les constatations suivantes :

1° *Au niveau de la peau*, les lésions sont caractéristiques. Il n'y a pas d'anomalie notable de l'épiderme ou des structures annexielles. Sur les préparations colorées à l'hématéine-éosine, le derme papillaire est normal, mais le derme moyen et profond montrent une dissociation diffuse des éléments collagènes, par ailleurs sensiblement



Figure 1. — Observation I. Aspect d'ensemble du derme. Coloration de Verhœff. Fibres élastiques altérées en couches horizontales parallèles à la paroi. Grossissement ×33.



Figure 2. — Observation I. Même aspect du derme. Fibres élastiques épaissies, fundillées et pulvérisées. Fibres collagènes sensiblement normales. Grossissement ×226.



Figure 3. — Observation I. Derme altéré, coloration à l'orcéine. Grossissement ×226.

normaux, par des bandes basophiles, disposées en un réseau anastomotique. Sur les coupes colorées à l'orcénie ou au Verhœff, ce réseau semble être constitué par des fibres élastiques augmentées en nombre et fortement altérées. Elles sont épaissies et conglomérées, voire tuméfiées en boudin ou fragmentées irrégulièrement et fendues en longueur pour se résoudre en grumaux ou amas amorphes, fréquemment vacuolisées. Ces fibres sont par ailleurs diversement contournées, mais conservent en général la direction des fibres élastiques normales du derme. Ces altérations restent cantonnées au pourtour des follicules pilosébacés, au niveau des papules isolées ; elles intéressent toute l'épaisseur du derme moyen et profond et débordent vers la peau saine, au niveau des nappes jointives linéaires. A leur contact, les cellules conjonctives sont apparemment augmentées en nombre et à cytoplasmes tuméfiés, mais il n'y a pas de cellule xanthomateuse. Les fibres collagènes restent passives. Un infiltrat leucocytaire discret est noté au niveau du derme papillaire.

Les altérations vasculaires dermiques sont discrètes et consistent essentiellement en des lésions de la média en rapport avec des altérations de l'armature élastique de cette tunique.

2° *Au niveau des artères*, l'examen histopathologique a porté sur des biopsies des artères temporales superficielles gauches et cubitale gauche. Comme au niveau des artérioles dermiques, les lésions portent essentiellement sur l'armature élastique où l'on note des altérations identiques à celles décrites au niveau de la peau. Ces altérations s'accompagnent de sclérose, partiellement hyaline de la média et d'une déposition calcaire marquée, au niveau de l'artère cubitale notamment. L'endartère est modérément épaissie.

3° *Au niveau du muscle squelettique*, les structures fibrillaires conservent une structure normale. Les lésions intéressent ici également les artérioles interfasciculaires, d'une façon généralement discrète.

4° *Au niveau du foie*, le parenchyme est sensiblement normal. Il n'y a pas de dépôt lipidique notable.

DEUXIÈME OBSERVATION

M^lle M., 23 ans, libanaise, secrétaire de profession, se présente au chirurgien pour un *lifting* de la peau des deux faces latérales du cou. Celle-ci est flasque et relâchée, formant des plis disposés parallèlement à la ligne de flexion. Elle est le siège de papules jaune-ivoire, généralement isolées, mais tendant à confluer en petits placards au voisinage de la clavicule. A ce niveau, la peau est fine, et nettement moins élastique que dans les régions voisines. La patiente ne signale, par ailleurs, aucun trouble fonctionnel, tégumentaire ou autre. Une enquête familiale ne révèle aucun fait semblable chez les ascendants ou les collatéraux. L'examen physique complet ne montre pas d'anomalie oculaire ou vasculaire notable. Les examens hiologiques et sérologiques sont négatifs.

Nous avons examiné les lambeaux cutanés prélevés par les besoins du *lifting* et avons noté la basophilie du derme moyen et profond sur les préparations de routine. Sur les préparations colorées à l'orcéine ou au Verhœff, les altérations des fibres élastiques prédominent autour des follicules pilosébacés. Ici encore, les fibres élastiques apparemment augmentées en nombre, sont irrégulièrement tuméfiées, contournées et fragmentées et tendent à se vacuoliser. Les fibres collagènes, l'épiderme et les structures annexielles sont à l'opposé sensiblement normaux. Il n'y a pas d'altération notable des artérioles dermiques.

DISCUSSION

Ces deux observations nous offrent deux aspects très différents de l'entité qui nous occupe. La première réalise une forme très complète de l'élastorrhexie systématisée de Touraine avec ses localisations cutanées, muqueuses, oculaires et vasculaires ; l'autre se réduit à un pseudoxanthome élastique localisé à la région cervicale et d'aspect récent tel qu'en témoigne le caractère papulaire des lésions macroscopiques et l'atteinte périfolliculaire isolée de la trame élastique du derme. La diversité des formes cliniques de l'élastorrhexie est en effet chose connue. Nous pouvons,

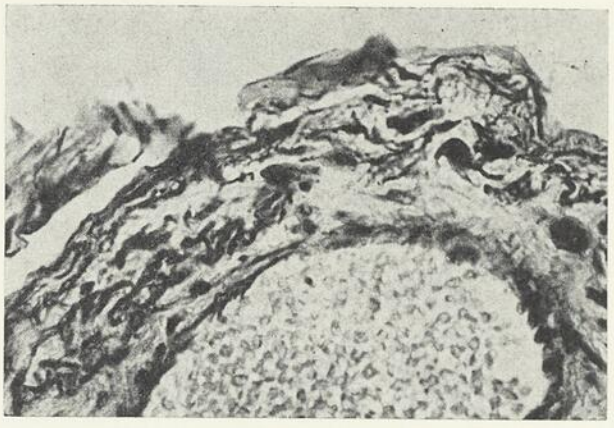


Figure 4. — Observation I. Artériole hypodermique. Coloration à l'orcéine. Altérations des fibres élastiques de la média. Grossissement ×190.

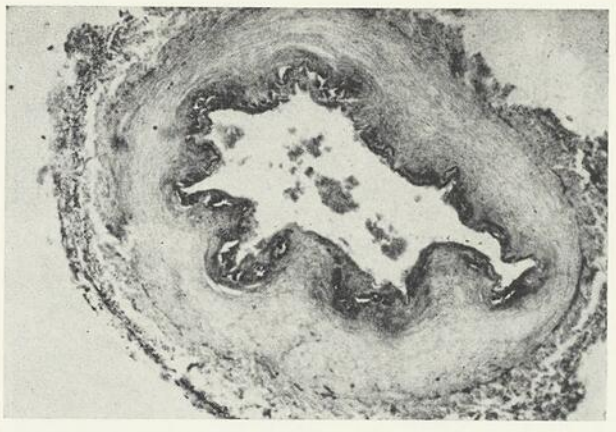


Figure 5. — Observation I. Artère cubitale. Coloration de Verhœff. Sclérose prédominante de la média. Présence d'altérations des fibres élastiques au niveau de la limitante interne. Grossissement ×190.



Figure 6. — Observation II. Derme coloré par l'orcéine. Prédominance périfolliculaire des altérations élastiques. Grossissement ×226.

à la suite de Touraine, individualiser les formes suivantes.

1° *Le syndrome de Grönblad-Strandberg*, c'est-à-dire l'association du pseudoxanthome cutané et des stries angioïdes oculaires, est la forme la plus fréquente. En 1940, Touraine en colligea 142 observations dans un ensemble de 260 cas publiés. Nous avons retrouvé ce même ordre de grandeur dans les séries récemment publiées.

2° *Le pseudoxanthome élastique pur*, c'est-à-dire la lésion tégumentaire isolée, est deuxième en fréquence. Touraine en a isolé 86 cas sur les 260 colligés en 1940. Notre deuxième observation fait partie de ce groupe.

Il faut remarquer cependant que cette forme clinique peut elle-même affecter des aspects divers qui justifient l'individualisation de sous-groupes.

a) L'atteinte cutanée pure. Elle donne à distinguer :

— *Une forme typique* où les lésions siègent dans les plis de flexion, particulièrement le cou, les aisselles et les aines et plus rarement le pli du coude et le creux poplité ;

— *Une forme fruste* où les lésions, volontiers cantonnées à une ou deux localisations corporelles, affectent un aspect papulaire avec faible tendance à la confluence ;

— *Une forme atypique* où les lésions empruntent des localisations aberrantes telles les zones d'extension, l'ombilic, le dos, l'abdomen (Schmitt, Matras), les hanches (Pautrier) et le visage (Rosellini-Herxheimer).

b) L'atteinte cutanéo-muqueuse. Les localisations muqueuses du pseudoxanthome élastique ont été assez fréquemment signalées dans la littérature. Elles siègent au niveau de la lèvre inférieure (Fœrster, Matras), de la joue et de la langue, du palais mou (Urbach et Wolfram) des narines (Lewis et Klayton) et de la vulve (John). L'atteinte laryngée, responsable des modifications de la voix dans notre première observation peut être en rapport avec le processus d'élastorrhexie. Nous ne pouvons pas l'affirmer, cependant, en l'absence d'une preuve histopathologique.

c) L'atteinte tégumentaire compliquée par un dépôt calcaire secondaire. Touraine a montré que les fibres élastiques, dans le pseudoxanthome, présentent constamment une teneur élevée en sels calcaires de l'ordre de quatre à six pour cent. Cette calcification secondaire se retrouve dans les observations d'Ohno, von Tanenheim, Friedmann, Finnerud et Nomland, Beeson, Bernstein, Weidman, Ogawa, etc. Nous ne l'avons pas retrouvée, au niveau des lésions tégumentaires chez nos patients.

3° *Les stries angioïdes de la rétine isolées* occupent la troisième place. Touraine en a isolé 32 cas dans une série de 260 en 1940. Elles posent par leur caractère évolutif et leur bilatéralité le problème des cécités survenant chez l'adulte jeune. Ces lésions sont constituées par des stries radiaires, de couleur grisâtre ou lie-de-vin, d'aspect sinueux présentant des bords irréguliers, déchiquetés, et fréquemment anastomosées. Elles se détachent sur la blancheur d'une étroite bande décolorée qui les accompagne et se bifurquent autour de la papille où elles forment une sorte de voile grisâtre annulaire. Elles sont profondes et les vaisseaux rétiniens les croisent superficiellement. Les lésions associées consistent en taches hémorragiques et grisâtres et en bandes blanchâtres atrophiques, réalisant progressivement l'image de la rétinite pigmentaire et cicatricielle, substratum de la cécité terminale chez ces patients.

4° *L'élastorrhexie systématisée de Touraine*, relativement rare, reproduit le tableau décrit dans notre première observation. Elle associe au syndrome de Grönblad-Strandberg des atteintes vasculaires absolument diffuses pouvant intéresser le cœur (Balzer, von Tanenheim), l'aorte (Chauffard, Kerl, Fœrster, Bock et Neckam, Kaufmann), les artères périphériques (Prick, Jones, Alden et Bischop Brill et Weil, Ehlers, etc.), les artères viscérales les plus diverses, intestinales (Pirck) gastriques (Chauffard), utérines (Touraine et Prick), thyroïdiennes (Franceschetti et Roulet) et nasales (Touraine).

L'atteinte vasculaire de l'élastorrhexie systématisée a attiré très particulièrement l'attention des auteurs durant ces dernières décennies. Nous pouvons avec Siguier et ses collaborateurs individualiser trois ordres de faits.

a) *L'atteinte vasculaire est très importante* et domine le pronostic. C'est le cas dans certaines aortites, dans l'hypertension artérielle chez l'adulte jeune, les valvulopathies cardiaques, l'angor et les troubles vasculaires cérébraux.

Il semble qu'il faille inclure dans ce groupe, les isolants des autres manifestations hémorragiques, les hémorragies digestives, dont la gravité est presque unanimement admise et qui se présentent assez fréquemment comme des symptômes révélateurs dont les rapports avec l'élastorrhexie sont souvent établis secondairement (Jones, Read et Stubbe, Lambling, Bonfils et Baratin, Girard, Plauchu et Haguenauer).

b) *L'atteinte vasculaire est latente* et doit être objectivée par un examen systématique. Ces formes soulignent l'intérêt des radiographies des membres et des biopsies artérielles systématiques. Elles nous ont apporté d'importants renseignement dans notre première observation.

5° *Le pseudoxanthome élastique seul ou les stries angioïdes seules, associés à des atteintes vasculaires.* Il s'agit là de formes assez rares sinon exceptionnelles (Law).

A côté de ces formes cliniques, il importe, de souligner certaines associations morbides et certaines parentés pathologiques. Plusieurs états morbides peuvent s'associer à l'élastorrhexie systématisée, Nous citerons simplement l'épilepsie, le facies mongoloïde (Blobner), le goitre exophtalmique (Swartz), l'emphysème pulmonaire (Weidman) ; le xanthélasma (John), les vergetures (Nomland et Scull, Bruusgaard) et les lipomes (Malbram et Adrogué). La maladie de Paget mérite une mention particulière. En effet quatre cécités sont signalées parmi les 23 cas étudiés dans le mémoire original de James Paget. D'autre part, von Bogært, analysant 10 cas de rétinite pigmentaire dans une même famille, retrouve six maladies de Paget. Cette association est également signalée par Berliner, Terry, Verhœff, Summer, Rowland, Franceschetti et Roulet, Goutermann. Elle semble plaider en faveur des théories angiosclérеuses (Béclère) et artéritique (Leri) invoqués pour expliquer la physiopathologie de la maladie de Paget. Il est intéressant de noter, néanmoins, l'absence d'une association de pseudo xanthome élastique isolé et de maladie de Paget.

Certains états morbides tégumentaires et oculaires sont certainement apparentés à l'élastorrhexie et peuvent poser des diagnostics différentiels difficiles avec celle-ci et relever de mécanismes dysembryoplasiques similaires tel que nous le verrons plus loin. Du pseudoxanthome élastique, on peut rapprocher l'élastose sénile, l'élastome diffus de Dubreuil, le *cutis rhomboidalis* ou peau losangique de Jadassohn et Nikolsky, la peau citréine de Milian, le *nœvus elasticus* de Lewandowsky, le pseudo-milium colloïde et surtout la maladie de Damlos Ehlers. Des stries angioïdes de la rétine on peut rapprocher la dégénérescence disciforme sénile de la macula (maladie de Junius Kuhnt), la maladie de Paget oculaire avec ses exsudats péripapillaires, ses hémorragies, ses néocapillaires et ses plaques pigmentées rétiniennes, et la rétinite exsudative maculaire sénile de Coppez et Danis. On a voulu enfin établir des liens entre l'élastorrhexie, et la maladie de Rendu-Osler. En effet, on rencontre, dans l'élastorrhexie systématisée, des télangectasies diverses, à type de nævus vasculaires au voisinage des lésions cutanées ou d'étoiles vasculaires des pommettes (Brain, Jones, Alden et Bishop).

Il est difficile d'apprécier la signification exacte de ses parentés pathologiques car les processus fondamentaux qui conditionnent les lésions de l'élastorrhexie sont loin d'être entièrement élucidés. Les modifications de la trame élastique dermique sont fondamentales dans le pseudoxanthome élastique, mais cette trame peut être diminuée ou augmentée (Juliusberg, Arzt). En réalité les modifications des fibres élastiques sont essentiellement qualitatives et s'extériorisent par la basophile de Milian ou élacine — réaction d'Unna, par des perturbations des affinités tinctoriales vis-à-vis de l'orcéine notamment, par une surcharge calcaire et, enfin, par des modifications électronomicroscopiques (Loria et collaborateurs). La nature exacte de cette modification est difficile à établir, mais il semble s'agir d'un trouble

dégénératif profond rappelant les remaniements qui accompagnent le vieillissement normal.

Les lésions oculaires soulèvent également un certain nombre d'hypothèses pathogéniques. Les premières mettent en avant des mécanismes vasculaires : hémorragies (Plauge), thromboses (Clay), anastomoses rétino-choroïdiennes (Lister), hypergénèse vasculaire (Zentmayer). Les autres sont basées sur un mécanisme dysembryoplasique congénital touchant les structures élastiques de la lame vitrée de la choroïde : déficience de cette lame (Wassenaar), fragilité et déchirure secondaire (Kopler, Grönblad, Klayton, etc.). Les hypothèses dysembryoplasiques semblent être vérifiées histologiquement par des études de Paul, Holloway, Verhœff et Behr. Les phénomènes vasculaires, hémorragiques et thrombosiques, paraissent être secondaires et conditionnent les lésions exsudatives, hémorragiques et cicatricielles de la rétine qui marquent les phases ultimes de l'évolution. L'extension des lésions dégénératives et de la rétinite pigmentaire secondaire à la macula est responsable de la réduction de l'acuité visuelle et de la cécité.

Parallèlement à ces problèmes physiopathologiques, l'élastorrhexie pose des problèmes d'ordre étio-pathogénique dont la portée nosologique et doctrinale est très vaste. L'atteinte des deux sexes avec prédominance féminine est sans grande signification. A l'opposé, l'âge d'apparition de cette affection est important. Il existe manifestement une prédilection pour l'âge jeune, c'est ainsi que plus de la moitié des malades sont âgés de moins de 20 ans et que la presque totalité des cas s'observent avant 55 ans. Certaines observations concernent des nouveau-nés. Les facteurs étiologiques invoqués sont très divers. La présence d'un infiltrat leucocytaire, voire de cellules géantes, et assez rarement d'un granulome épithélioïde, a pu faire penser à une étiologie infectieuse. Celle-ci semble être discréditée à l'heure actuelle. Il en est de même de l'étiologie endocrinienne suggérée par certaines associations morbides (goitre, maladie de Paget, etc.).

Sur le plan pathogénique pur la théorie héréditaire paraît être la plus solidement établie. L'âge jeune des patients et l'existence certaine de plusieurs dizaines d'observations familiales semblent la corroborer.

L'étude de faits de transmission collatérale avait fait penser à une hérédité de type récessif. Des études plus récentes, ayant porté sur des faits de transmission directe de la maladie, semblent caractériser une hérédité du type dominant à caractère irrégulier. Le rôle des chromosomes sexuels ne parait pas être définitivement prouvé.

Le déterminisme génétique de cette hérédité est intéressant à étudier car il permet d'entrevoir une parenté réelle entre l'élastorrhexie systématisée d'une part et certains processus dégénératifs, également systématisés, de la substance fondamentale. Des études récentes accumulent, en effet, d'importants arguments en faveur d'un déterminisme génétique des collagénases dégénératives. Il importe, dans cet ordre d'idée, de rappeler que si les fibres collagènes sont généralement intactes dans les lésions d'élastorrhexie, certains auteurs ont signalé des modifications indiscutables du collagène : homogénéisation (Kitamura), hyalinisation (Sweitzer et Laymon), basophilie (Nowland, Kowacs, Elyasz). On ne peut ne pas rapprocher de ces faits l'observation d'œdème papulaire, d'altérations maculaires et d'une rétinite dans certains cas de poïkilodermatomyosite (Grönblad.)

On peut, en terminant, se demander si les différentes manifestations de l'élastorrhexie systématisée de Touraine dépendent de l'altération d'un gène unique, ce qui aurait pour corollaire que l'association des différentes manifestations de cette affection soit un fait obligatoire et que les tableaux incomplets ou monosymptomatiques ne représentent que des stades évolutifs, les manifestations cutanées oculaires et vasculaires, peuvent, à l'opposé, être déterminées par l'altération de gènes différents dont l'atteinte peut survenir isolément ou globalement, et permet d'expliquer les différentes formes monosymptomatiques et plurisymptomatiques.

RÉSUMÉ

L'auteur rapporte les données anatomo-cliniques de deux nouvelles observations d'élastorrhexie systématisée de Touraine. L'association

de lésions cutanées, muqueuses, oculaires et vasculaires systématisées dans la première observation, est opposée au caractère monosymptomatique, à type de pseudoxanthome élastique, pur et relativement fruste, dans la deuxième observation et permet de mettre l'accent sur la diversité des formes cliniques de cette affection. L'étude de parentés morbides, d'associations pathologiques et surtout des modalités de transmission et des conditions étiologiques relatives à l'âge permet à l'auteur d'insister particulièrement sur le déterminisme génétique des altérations de la substance élastique ; il en rapproche les altérations d'autres constituants de la substance intercellulaire, les collagénoses notamment, dont le déterminisme génétique semble être définitivement démontré, à l'heure actuelle.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bafverstedt, F., et Lund, F., *Pseudoxanthoma elasticum* and vascular disturbances, *Acta Dermat.-Venereol.*, **35** : 438-445, 1955.
2. Balzer, Recherches sur les caractères anatomiques des xanthomes, *Arch. de Physiol.*, 1884.
3. Benedict, W., et Montgomery, *Amer. J. Ophthalm.*, **18** : 205, 1935. (Rapports entre le pseudoxanthome élastique et les stries angioïdes.)
4. Berliner, G. M., *Pseudoxanthoma elasticum*, *Lancet*, **7105** : 77, 1959.
5. Böck, jr., Stries angioïdes, *Zeitschr. R. Augenheilk.*, **95** : 1, 1938.
6. Bonnet, P., *Arch. d'Ophtalm.*, **48** : 721, 1933.
7. Bonnet, P., *Arch. d'Ophtalm.*, **50** : 749, 1935.
8. Castekaub, P. Y., Pseudoxanthome élastique avec signes oculaires réalisant le syndrome de Grönblad-Strandberg chez deux sœurs, *Presse méd.*, **67** : 796, 1959.
9. Cockayne, Inherited abnormalities of the skin, *Oxford*, p. 319, 1933.
10. Cowper, A. R., Angioid streaks ; tears in Bruch's membrane or pigmented choroidal vessels, *Arch. Opth.*, **51** : 762, 1954.
11. Darier, J., Le pseudoxanthome élastique, *Ann. Dermat.-Syph.*, p. 1211, 1896.
12. Dupperat, B., *in* Précis de dermatologie, *Masson et Cie*, Paris, pp. 413-414, 1959.
13. Duthil, J., Chatelier, P., Lahellec, M., Hématémèses, manifestations initiales d'une élastorrhexie systématisée découverte à l'occasion d'une contusion oculaire, *Bull. Soc. française Dermat.*, **69** : 162, 1959.
14. Edwards, H., Hematemesis due to *pseudoxanthoma elasticum*, *Gastroenterologia*, 345-346, 1958.
15. Fernarier, G., Dégénerescence du tissu élastique des membranes oculaires profondes, *Conf. lyonnaises d'Ophtalm.*, **1** : 47, 1959.
16. Findlay, G. H., On elastase and the elastic dystrophies of the skin, *Brit. J. Dermat.*, **66** : 16, 1954.
17. Fisher, E. R., Rodnan, G. P., et Lansing, A. I., Identification of the defect in *pseudoxanthoma elasticum*, *Am. J. Path.*, **34** : 977, 1958.
18. Franceschetti et Roulet, *Arch. d'Ophtalm.*, **53** : 401, 1936.
19. Gadeholt, H., *Pseudoxanthoma elasticum*, *Acta dermat.-Venereol.*, **40** : 324-333, 1960.
20. Carlborg, U., Ejrup, B., Grönblad, E., Lund, F., et Lundmark, C., Vascular studies in *pseudoxanthoma elasticum* and angioid streaks, *Acta Med. Scandinav.*, Suppl. **350** : 84 p., 1960.
21. Gerhardt, M. J., Elastorrhexie familiale systématisée, *Bull. Soc. Opht. de France*, p. 467, 1957.
22. Gillman, T., Penn, J., Bronks, D., et Roux, M., Abnormal elastic fibers, *Arch. Path.*, **59** : 733-749, 1955.
23. Girard, M., Plauchu, M., et Haguenauer, G., Considérations étiologiques à propos de 400 observations d'hémorragies digestives, *Lyon Méd.*, **200** : 1009-1025, 1958.
24. Grönblad, E., *Acta Opht.*, **7** : 329, 1929.
25. Grönblad, E., *Acta Derm.-Vener.*, **13** : 417, 1932.
26. Hadida, E., et Streit, R., Syndrome de Grönblad-Strandberg, *Bull. Soc. fr. Dermat.*, **64** : 394, 1957.
27. Hallopeau et Laffitte, *Ann. Derm. Syph.*, p. 595, 1903.
28. Hufnagel, M., *Bull. Soc. fr. Derm. et Syph.*, p. 917, 1935.
29. Hannay, F. W., Some clinical and histopathological notes on *pseudoxanthoma elasticum*, *Brit. J. Invest. Dermat.*, **15** : 297, 1950.
30. Jones, A., Hematemesis and melæna, *Gastroenterology*, **30** : 166 et 190, 1956.
31. Jones, F. A., Read, A. E., et Stubbe, J. L., Alimentary bleeding of obscure origine, *Brit. M. J.*, **5130** : 1138-1142, 1959.
32. Jones, J., Alden, H., et Bishop, E., *Arch. Derm. Syph.*, **27** : 424, 1933.
33. Kaplan, L., et Hartman, S. W., Elastic disease, *Arch. Int. Med.*, **94** : 489, 1954.
34. Lambling, A., Bonfils, et Baratin, B., Répartition étiologique des hémorragies intestinales (d'après 207 observations), *Rev. Prat.*, **31** : 3403, 1956.
35. Lewis, G., et Clayton, M., *Arch. Derm. Syph.*, **28** : 546, 1933.
36. Lobitz, W., et Osterberg, A. E., *Pseudoxanthoma elasticum* ; microincineration, *J. Invest. Dermat.*, **15** : 297, 1950.
37. Loria, R. P., Kennedy, B. C., Freeman, J. A., et Henington, V. M., *Pseudoxanthoma elasticum* (Grönblad-Strandberg syndrome), a clinical light and electron microscopi study, *Arch. Dermat. Syph.*, **76** : 609-618, 1957.
38. McCaughey, R. S., Alexander, D. C., et Morrish, J. A., The Grönblad-Strandberg syndrome ; a report of three cases presenting with massive gastro-intestinal hemorrage during pregnancy, *Gastroenterology*, **31**, 156-168, 1956.
39. MacKusick, Hereditary disorders of connective tissue, *Bull. N. Y. Acad. Med.*, **35** : 143, 1935.
40. McKusick, Heritable disorders of connective tissue. VI. *Pseudoxanthoma elasticum*, *J. Chronic Diseases*, **3** : 263-283, 1956.
41. Marchesani et Wirz, *Zeitschr. f. Augenheilk*, **104** : 522, 1931.
42. Marchionini, A., et Turgut, K., Ueber pseudo-xanthoma *elasticum hereditarium*, *Dermat. Wochnschr.*, **114** : 145-155, 1942.

43. MARX, F., et ONFRAY, M., Un cas de pseudoxanthome élastique avec stries angioïdes de la rétine, *Bull. Soc. d'Opht.*, p. 202, 1958.

44. MORAN, T. J., et LANSING, A. I., Studies on the nature of the abnormal fibers in *pseudoxanthoma elasticum*, *Arch. Path.*, **65** : 688, 1958.

45. NOTO, P., Elastorexi sistémica di Touraine, *Gior. Ital. Dermat. e Sif.*, **89** : 1037-1056, 1948.

46. OBADIA, M^me^, Les hématémèses dans le syndrome de Grönblad-Strandberg, *Thèse de doctorat en médecine*, Paris, 1957.

47. PAUTRIER, L., et WORINGER, *Bull, Soc. fr. Derm. Syph.*, p. 864, 1936.

48. PETGES, et LE COULANT, P., Pseudoxanthome élastique, *in* Nouvelle pratique dermatologique, *Masson et Cie*, **6** : 271-283, 1936.

49. RENARD, G., Les stries angioïdes de la rétine et l'élastorrhexie systématisée, *Presse méd.*, **55** : 560-651, 1947.

50. REINETSON, R. P., et FORBER, E. M., *Pseudoxanthoma elasticum* with gastrointestinal bleeding (report of a case), *Calif. Med.*, **83** ; 94-96, 1955.

51. RIZZUTI, A. R., Angioid streaks with *pseudoxanthoma elasticum* a case followed by fundus photography over a period of 27 years, *Am. J. Opht.*, **40** : 387-392, 1955.

52. ROBERTSON, M. C., et SCHRÖDER, J. S., *Pseudoxanthoma elasticum*, a systemic disorder, *Am. J. Med.*, **27** : 433-442, 1959.

53. ROLAND, W. D., Angioid streaks, *Am. J. Opht.*, **16** : 61, 1953.

54. SANDBACKA-HOLMSTRÖM, I., Das Grönblad-Strandberg'sche Syndrom. Pseudoxanthoma elasticum-angoid streaks-Gefässveränderungen, *Acta Derm.-Vener.*, **20** : 684, 1939.

55. SANVE, H., A propos d'un cas d'élastorrhexie systématisée, étude histologique, *Thèse de doctorat en médecine*, Paris, 1959.

56. SCHELE, H. G., et HOGAR, T. J., Angioid streaks and generalized arterial disease, *Arch. Ophtal.*, **56** : 855, 1957.

57. SHAFFER, B., COPELAND, W., et BEERMAN, H., *Pseudoxanthoma elasticum* ; cutaneous manifestation of a systemic disease, report of a case of Paget's disease and a case of calcinosis with arteriosclerosis as manifestations of this syndrome, *Arch. Dermat. Syph.*, **76** : 622, 1957.

58. SIGUIER, F., GUILLAUMAT, L., HEWITT, J., BÉTOURNE, C., SARRAZIN, A., LEBORGNE, P., et ANTEBI, L., A propos de deux cas de syndrome de Grönblad-Strandberg (association de stries angioïdes de la rétine à un pseudoxanthome élastique cutané). Intérêt de la recherche systématique des lésions vasculaires par la biopsie artérielle, *Bull. Mém. Soc. méd. Paris*, **14** : 547-550, 1960.

59. SIGUIER, F., GUILLAUMAT, L. HEWITT, J., BÉTOURNE, C., et GODEAU, P. et ANTERI, L., Le syndrome de Grönblad-Strandberg-Touraine, *Semaine Hôp. Paris*, **36** : 3257-3265, 1960.

60. STRANDBERG, J., Cité *in*, *Zentralbl. f. Haut. und Geschlechtskr.*, **31** : 689, 1929.

61. SURMONT, J., Contribution à l'étude du pseudoxanthome élastique, *A. Legrand*, Paris, 1925.

62. SWEITZER, et LAYMON., *Brit. J. Derm. Syph.*, p. 512, (déc.) 1933.

63. SZYMANSKI, F., et CARO, M. R., *Pseudoxanthoma elasticum*, *Arch. Dermat.*, **71** : 184, 1955.

64. TEMINE, Contribution à l'étude de l'élastorrhexie systématisée, *Thèse de Paris*, 1940.

65. THRONE, B., et GOODMAN, H., *Arch. Derm. Syph.*, **4** : 419, (oct.) 1921.

66. TOURAINE, A., L'élastorrhexie systématisée, *Bull. Soc. franç. Dermat. Syph.*, **47** : 255-273, 1940.

67. TOURAINE, A., L'hérédité en médecine, *Masson et Cie*, Paris, 1955.

68. TURNBRIDGE, R. E., TATTERSALL, R. N., HALL, D. A., ASTBURY, W. T., et REED, R., The fibrous structure of normal skin, *Clin. Sc.*, **2** : 315, 1953.

69. URBACH et WOLFRAM, *Arch. für Derm. und Syph.*, **176** : 167, 1937.

70. VERHŒFF, F. H., Histologic findings in a case of angioid streaks, *Brit. J. Ophth.*, **32** : 531, 1948.

71. WAGSTOFF, J. K., Clinical diagnosis in gastro-intestinal hemorrage, *Gastro-enterology*, **36** : 26-44, 1959.

72. WILKINS, H. W., et SOMMERS, S. C., Enlargement of the heart. Cardiac failure and loose, dry, scaly skin, *Am. J. Clin. Path.*, p. 31-66, 1959.

73. WOLFF, H. H., STOKED, J. F., et SCHLESINGER, B. E., Vascular abnormalities associated with pseudoxanthoma elasticum, *Arch. Dis. Childhood*, **27** : 82, 1952.

74. WORINGER, F., et GERHARDT, J. F., Syndrome de Grönblad-Strandberg chez des sœurs, Réunion dermatologique de Strasbourg, **7** : 1957, Résumé *in Presse méd.*, 1580, 1957.

75. WORMS, R., MAZALTON, A., et MERCIER, J. N., Les hémorragies digestives au cours du syndrome de Grönblad-Strandberg (élastorrhexie systématisée), *Bull. Mém. Soc. méd. hôp. Paris*, **77** : 30-41, 1961.

SULFATE DE CADMIUM ET ACÉTATE DE ZINC: LEUR ACTION SUR LA SPERMATOGÉNÈSE*

H. BOUISSOU et Marie-Thérèse FABRE,
Toulouse.

La toxicité du cadmium est connue depuis longtemps. Mais ce sont les travaux de Parizek (15, 16 et 17) qui attirent les premiers l'attention sur la localisation testiculaire élective des lésions provoquées par le cadmium à des doses insuffisantes pour donner d'autres altérations viscérales, en particulier une hépato-néphrite.

Depuis lors, de nombreux auteurs (3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13 et 14) ont également abordé ce problème et avancé diverses théories pathogéniques pour expliquer cette action locale.

Notre expérimentation se déroule en deux temps :

A. Étude de l'action du cadmium sur le testicule du rat adulte et impubère (1 et 5) ;

B. Étude causale de cette localisation.

A. ÉTUDE DE LA TOXICITÉ DU CADMIUM

Cette action porte sur 540 rats adultes et sur 50 rats impubères.

Le cadmium est administré sous forme de sulfate par voies sous-cutanée, orale et intrapéritonéale (doses injectées : jamais mortelle, 50% mortelle, et moitié jamais mortelle). Quelle que soit la voie, les lésions sont toujours identiques.

Macroscopiquement, on assiste à une congestion testiculaire (quatre heures après l'injection) et progressivement à une atrophie scléreuse à partir du cinquième jour (figure 1).

Microscopiquement, les lésions débutent dans le tissu interstitiel par un œdème et une hémorragie (15 heures après) puis gagnent les tubes. En 48 heures, les lésions sont massives. Pour les tubes, elles sont irréversibles et aboutissent à une sclérose. Pour le tissu intertubulaire, elles sont transitoires : celui-ci régénère à partir du tissu fibroblastique (figure 2).

Les lésions sont identiques chez l'adulte et chez l'impubère et sont localisées uniquement au niveau du territoire de l'artère spermatique.

B. ESSAI D'INTERPRÉTATION

1. Influence de la température :

La température basse du testicule joue un rôle dans la localisation des lésions. Déjà entrevue mais non vérifiée par Parizek (16 et 17), par Gunn

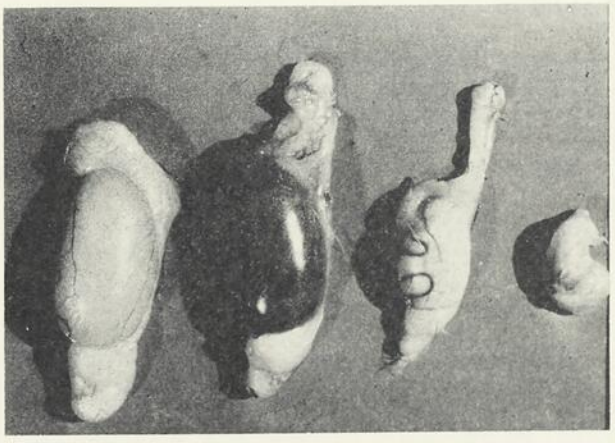


Figure 1. — Aspect macroscopique d'un testicule normal à gauche. Comparaison avec ceux des rats traités par le cadmium et sacrifiés 24 heures, 38 jours et 137 jours après l'injection.

* Travail présenté à la VIII[e] Réunion plénière de la Société anatomique de Paris (Congrès des anatomo-pathologistes de langue française), à Montréal, le 13 septembre 1965.

et coll. (7 et 9), elle est confirmée par notre expérimentation sur 75 rats anesthésiés et chauffés (région testiculaire) pendant 24 heures à une température maintenue entre 38° et 45°. L'injection de cadmium n'entraîne plus de lésions massives interstitielles. Les lésions tubulaires sont identiques à celles obtenues par la chaleur seule (étude faite sur 30 rats) (figure 3).

2. Protection par le zinc :

Nous avons repris les travaux de Parizek et des divers auteurs anglo-saxons sur la protection obtenue par le zinc sur le rat adulte (7, 9, 16 et 17) en les complétant par l'examen de lots de rats impubères (40 rats) et en phase pubertaire (20 rats). (Le compte rendu expérimental et histologique sera retrouvé dans un article à paraître dans *La Semaine des Hôpitaux*).

Le zinc protège le testicule à condition qu'il soit injecté à de très fortes doses et administré au moins quatre jours avant l'injection zinc-cadmium.

Nos divers temps expérimentaux permettent de montrer que les altérations constatées à la suite d'injection de cadmium sont la conséquence de deux faits :

a) Augmentation de la perméabilité capillaire du territoire de l'artère spermatique qui est responsable des phénomènes enregistrés au niveau du tissu interstitiel (œdème puis hémorragie) ;

b) Altération propre des cellules spermatiques (figure 4).

Les lésions capillaires priment les lésions cellulaires par leur intensité et leur brutalité. Elles entraînent œdème et hémorragie interstitiels qui accentuent et précipitent, par anoxie, l'action propre de la toxicité du cadmium sur les cellules.

L'action toxique sur la cellule seule est particulièrement mise en évidence dans l'expérimentation portant sur des rats adultes et pubertaires.

Dans ce cas, les variations dans le temps des injections de zinc permettent d'inhiber l'action toxique cadmique sur le territoire capillaire spermatique, l'action cellulaire seule est alors observée.

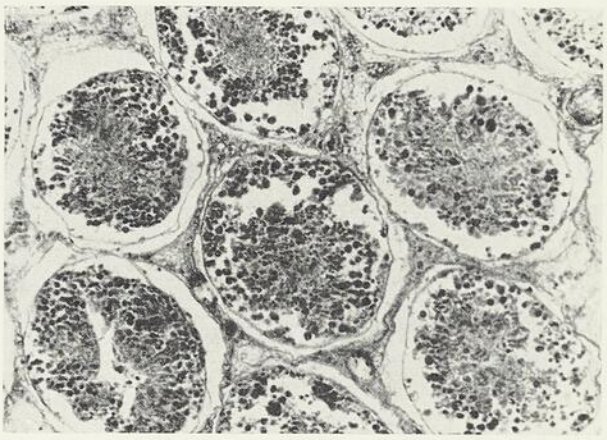


Figure 2. — Rat adulte (n° 10 777) sacrifié 48 heures après l'injection de cadmium. Nécroses tubulaires et interstitielles. Trichrome de Masson. (Gr. 10×3,2×1,25.)



Figure 3. — Rat adulte (n° 25 948) chauffé à 42° pendant 24 heures et ayant reçu du cadmium. Tissu interstitiel intact. Tube en voie de desquamation. Lésions identiques à celles obtenues par la seule chaleur. Trichrome de Masson. (Gr. 10×3,2×1,25.)



Figure 4. — Rat en phase pubertaire (n° 25 964) après 3 injections de zinc et une de cadmium, sacrifié 6 jours après. Tissu interstitiel normal. Tube présentant des lésions cellulaires disséminées et parcellaires. Trichrome de Masson. (Gr. 2,5×3,2×2.)

Pour les rats adultes, une seule dose de zinc quatre jours avant l'injection zinc-cadmium, ne protège qu'incomplètement la gonade. Les altérations interstitielles sont nulles, seules des altérations des cellules spermatiques, irrégulièrement réparties dans les tubes et dans le testicule, sont notées.

Pour les rats pubertaires, ces mêmes modifications sont constatées avec une injection de zinc pratiquée seulement cinq heures avant.

* * *

L'action protectrice du zinc s'explique par des phénomènes physicochimiques : le zinc entre dans la constitution d'enzymes intervenant dans la perméabilité capillaire, dans les mitoses et les différenciations cellulaires. Le cadmium de propriétés physico-chimiques très voisines de celles du zinc, n'entre pas dans la constitution normale des composants testiculaires. Lors de son introduction expérimentale dans l'organisme, il entraîne par compétition avec le zinc des modifications enzymatiques au niveau de l'artère spermatique et des cellules tubulaires. Celles-ci sont responsables des lésions observées.

BIBLIOGRAPHIE

1. BOUISSOU, H., et FABRE, M.-T., Lésions provoquées par le sulfate de cadmium sur le testicule du rat, *Arch. Mal. profession.*, **25** : 127, 1965.
2. CAUJOLLE, F., BOUISSOU, H., FABRE, M.-T., PHAM HUU CHANH, et SILVE, Étude expérimentale des lésions toxiques du cadmium sur le testicule du rat, *C.R. Acad. méd.*, 2 mars, 1965.
3. CHIQUOINE, A.-D., Studies on testicular necrosis induced by cadmium salts, *Anat. Rec.*, **145** : 216, 1963.
4. CHIQUOINE, A.-D., Observations of the early events of cadmium necrosis of the testis, *Anat. Rec.*, **149** : 23, 1964.
5. FABRE, M.-T., Les effets du cadmium sur le testicule du rat, Thèse médecine, Toulouse, 1964.
6. GUNN, S. A., GOULD, T. C., et ANDERSON, W. A. D., Competition of cadmium for zinc in rat testis and dorso-lateral prostate, *Acta Endocrinol.*, **37** : 24, 1961.
7. GUNN, S. A., GOULD, T. C., et ANDERSON, W. A. D., Zinc protection against cadmium to rat testis, *Arch. Path.*, **7** : 274, 1961.
8. GUNN, S. A., GOULD, T. C., et ANDERSON, W. A. D., Interference with fecal excretion of zinc^{65} by cadmium, *Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med.*, **111** : 559, 1962.
9. GUNN, S. A., GOULD, T. C., et ANDERSON, W. A. D., The selective injurious of testicular and epididymal blood versets to cadmium ; its prevention by zinc, *Amer. J. Path.*, **42** : 685, 1963.
10. GUNN, S. A., GOULD, T. C., et ANDERSON, W. A. D., Distribution and movement of zinc in rat testis, *Arch. Path.*, **75** : 21, 1963.
11. KAR, A. B., et DAS, R. P., Testicular changes in rats, after treatment with cadmium chloride, *Acta. Biol. Med. Germ.*, **5** : 153, 1960.
12. KAR, A. B., et DAS, R. P., Sterilization of males by intratesticular administration of cadmium chloride, *Acta Endocrinol.*, **40** : 321, 1962.
13. MASON, K. E., BROWN, J. A., YOUNG, J. O., et NESBIT, R. R., Cadmium induced injury of the rat testis, *Anat. Rec.*, **145** : 257, 1963 ; et *Anat. Rec.*, **149** : 135, 1964.
14. MASON, K. E., YOUNG, J. O., et BROWN, J. A., Effectivenen of selinium and zinc in protecting against cadmium induced injury of the rat testis, *Anat. Rec.*, **148** : 309, 1964.
15. PARIZEK, J., et PAHOR, Z., Effect of cadmium salts on testicular tissue, *Nature*, Londres **177** : 1036, 1956.
16. PARIZEK, J., The destructive effect of cadmium on testicular tissue and prevention by zinc, *J. Endocrinol.*, **15** : 56, 1957.
17. PARIZEK, J., Sterilisation of the male by cadmium salts, *J. Reprod. Fertil.*, **1** : 294, 1960.

HÉMANGIO-ENDOTHÉLIOMES DU SEIN

(Étude antomo-clinique de deux cas) *

F. CABANNE,† R. MICHIELS, P. DUSSERRE et P. TUAILLON.

Les hémangio-endothéliomes du sein font preuve d'une haute malignité, mais restent heureusement rares. La lecture des deux revues anatomo-cliniques récentes qui leur ont été consacrées (Louvet et Le Gal, 1965 ; Steingaszner et ses collaborateurs, 1965) laisse entrevoir qu'il n'en existe guère qu'une soixantaine d'observations dans la littérature médicale. Pour plus d'une d'entre elles, se sont posés de délicats problèmes de diagnostic et d'interprétation. Nous nous sommes nous-mêmes heurtés à des difficultés du même ordre lors de l'étude de deux cas récents et c'est la raison pour laquelle il nous a paru intéressant de les rapporter.

I. ASPECTS CLINIQUES ET ÉVOLUTIFS

Nos deux observations sont assez superposables en ce domaine.

Observation 1 :

Madame M. . . ., Jeanne, âgée de 51 ans, est atteinte en juillet 1960 d'un nodule mammaire droit, bien limité, de consistance rénitente évoquant un kyste. Après exérèse chirurgicale de la lésion, l'état local et général reste satisfaisant pendant près de deux ans. Puis l'évolution se précipite brutalement : il apparaît tout d'abord une « épulis angiomateuse » de la gencive supérieure droite, suivie, un mois plus tard, d'une atteinte de la région temporale du même côté, prenant l'aspect d'une efflorescence de papules bourgeonnantes et hémorragiques. Enfin, l'affection se généralise, avec récidive de la tumeur gingivale, localisations cutanées multiples, à prédominance faciale. Et, le 18 décembre 1962, soit 29 mois après le début de l'affection, la malade décède dans un tableau de grande hémorragie interne.

Observation 2 :

La tumeur se développe chez une malade de 29 ans, au cours du huitième mois d'une troisième grossesse. Elle présente de ce fait quelques particularités.

Au cours du premier examen, le chirurgien découvre un gros sein gauche, rouge, chaud et douloureux, d'allure inflammatoire et dont la surface est sillonnée d'une importante circulation collatérale. La palpation révèle une tuméfaction volumineuse de six centimètres de diamètre, de consistance molle, non adhérente aux plans cutanés et profonds, et ne s'accompagnant d'aucune adénopathie. Après tumorectomie, les suites opératoires se compliquent rapidement :

— récidive au niveau de la plaie opératoire, qui devient bourgeonnante et hémorragique ;

— extension loco-régionale avec atteinte de la clavicule, des muscles pectoraux et des deux premières côtes gauches ;

— généralisation cutanée de petites papules rubis disséminées sur le sein droit, la région dorsale et abdominale.

La radiothérapie fait preuve d'une action aussi rapide que spectaculaire en entraînant la disparition de ces différentes localisations. Cependant,

* Travail présenté à la VIII[e] Réunion plénière de la Société anatomique de Paris (Congrès des anatomo-pathologistes de langue française), à Montréal, le 13 septembre 1965.

† Docteur F. Cabanne, Ecole de médecine, 16, rue de l'Hôpital, Dijon.

en février 1965, une hépatomégalie douloureuse conduit à pratiquer une laparoscopie qui montre une efflorescence hépatique et péritonéale de multiples éléments lenticulaires « d'allure angiomateuse ». La malade décède dans les semaines qui suivent au cours d'une hémorragie interne cataclysmique.

II. ÉTUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

C'est l'étude anatomo-pathologique qui, dans les deux cas, a permis d'affirmer le diagnostic, non sans quelques difficultés d'ailleurs.

A. EXAMEN MACROSCOPIQUE :

Les lésions apparaissent peu suggestives, voire trompeuses. La tumeur de notre première malade possède l'aspect d'un hématome assez bien encapsulé qui n'inquiète pas spécialement le chirurgien. Dans la seconde observation, le néoplasme réalise une masse caverneuse aux cavités remplies de sang, qui évoque certes sa nature vasculaire mais ne présume en rien de sa malignité.

B. EXAMEN HISTO-PATHOLOGIQUE :

L'analyse histologique des multiples prélèvements effectués chez nos deux patientes, tant au niveau de la tumeur primitive que des localisations secondaires, fait découvrir un polymorphisme structural assez déroutant.[1]

1° *Chez notre première malade*, la tumeur primitive s'identifie sans grandes difficultés à un hémangio-endothéliosarcome car elle construit des fentes anfractueuses, isolées ou intercommunicantes dans lesquelles végètent un peu partout des papilles simples ou ramifiées. Ailleurs elle se dispose en plages denses, sarcomatoïdes. Les mitoses et les monstruosités sont fréquentes. Les foyers de nécrose et d'hémorragies sont abondants avec aspect de thrombose récente ou ancienne.

Mais à côté de ces zones typiquement malignes, existent de façon inattendue, des plages de physionomie bénigne comprenant des cavités vasculaires à l'endothélium aplati et quiescent, rappelant un simple hémangiome caverneux.

L'examen microscopique de l'épulis gingivale accentue encore le caractère surprenant des lésions, car elle reproduit, dans l'ensemble de la préparation, l'aspect d'un hémangiome simple. Ce dernier est constitué d'une prolifération de capillaires sanguins élargis, par places, en lacunes gorgées de sang, et revêtus d'un endothélium monostratifié, aplati ou turgescent. Une coloration de la réticuline montre au surplus que ces parois vasculaires reposent sur une membrane basale continue et régulière. Tout concorde donc à donner un caractère organoïde rassurant.

On pourrait penser qu'un tel tableau lésionnel n'appartient pas en propre à l'affection et qu'il ne constitue en fait qu'une coïncidence. Nous refutons aisément cette façon de voir, car un mois plus tard, cette épulis a récidivé sur un mode extensif et destructeur, manifestement malin.

La localisation au cuir chevelu s'intègre à l'inverse parfaitement dans le schéma évolutif du néoplasme car elle fait preuve d'une malignité évidente. Elle bâtit en effet un réseau plexiforme irrégulier dont les parois sont hérissées de cloisons papillaires et végétantes (figure 1). Les

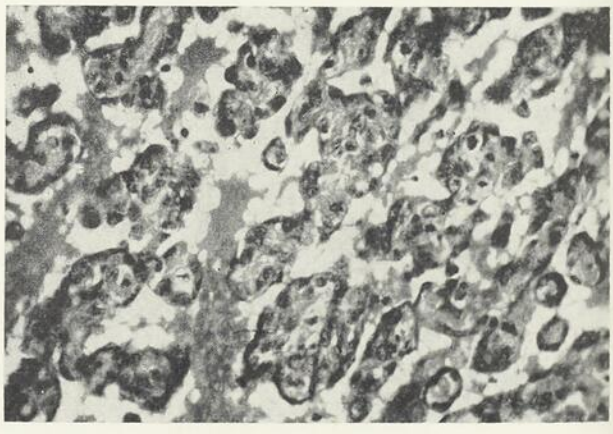


Figure 1. — Hémangio-endothéliome du sein. Localisation secondaire au cuir chevelu. Aspect typiquement malin de la prolifération vasculaire qui réalise un réseau plexiforme aux parois hérissées de bourgeons papillaires. Noter deux cellules en mitose au milieu et à droite. (Observation n° 1. Coupe C.8459; gross. ×150 environ.)

1. Les coupes histologiques ont été inscrites sous les numéros suivants :

— observation 1 : tumeur primitive n° B. 6846 ; épulis angiomateuse de la gencive supérieure n° C. 8397 ; tumeur du cuir chevelu n° C. 8459 ;

— observation 2 : tumeur primitive n° 411 566 ; extension au muscle pectoral et à la clavicule gauche n° 420 591; papule cutanée péri-ombilicale n° 421 717.

anomalies cellulaires et les remaniements nécroticohémorragiques y sont, de plus, très nombreux (figure 2*a*).

2° *Chez notre seconde malade*, la tumeur mammaire est formée de fentes vasculaires dilatées ramifiées, parfois anastomosées les unes aux autres. Ces formations sont bordées d'éléments endothéliaux s'étalant le plus souvent en plusieurs assises (figure 2*b*). En certains points, de volumineuses cavités s'individualisent nettement et se montrent encombrées de bourgeons ou de cordons endothéliaux dont certains se détachent de la paroi (figure 3). Ailleurs enfin, les cellules se

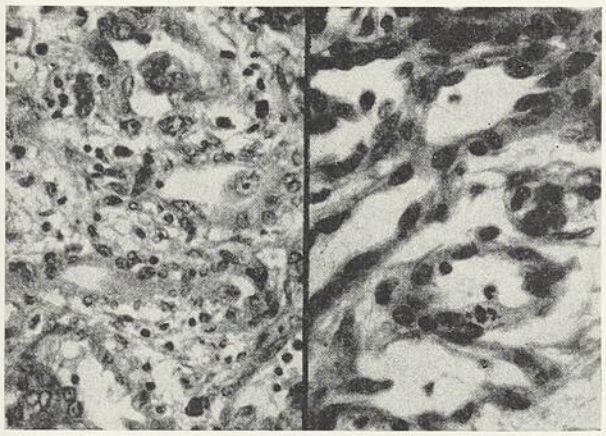


Figure 2. — Hémangio-endothéliome du sein. Zone de prolifération tumorale. A gauche, en 2*a*, deux lacunes vasculaires à l'endothélium dystrophique avec, dans l'une d'elles, une grosse cellule anormale, et dans l'autre une ébauche de papille. (Observation n° 1; localisation au cuir chevelu; coupe C.8459; gross. ×150 environ.) A droite, en 2*b*, fentes vasculaires ayant tendance à s'anastomoser entre elles. Remarquer l'anisocytose, l'anisocaryose des cellules endothéliales avec, en plein centre, une mitose anormale. (Observation n° 2; tumeur primitive située à gauche; coupe 411.566/I; gross. ×150 environ.)

groupent en travées ou en faisceaux d'orientations variées. Ainsi défini, le processus tumoral, riche en mitoses et en monstruosités, se montre dissocié par de nombreuses hémorragies.

De plus, il apparaît spécialement destructeur dans son extension loco-régionale. Tout en conservant une physionomie typiquement sarcomateuse, il s'insinue entre les faisceaux du muscle pectoral qui dégénèrent et disparaissent à son contact. Il envahit également la clavicule sur un

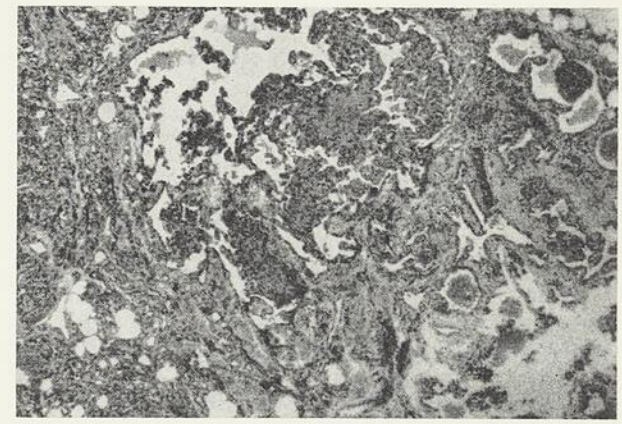


Figure 3. — Hémangio-endothéliome du sein. Vue d'ensemble. Noter, au centre, un vaste lac sanguin dont la lumière est encombrée de papilles et de massifs cellulaires paraissant détachés, par places, de la paroi vasculaire. En haut et à droite, une lacune vasculaire plus petite contient un volumineux bourgeon endothélial arrondi. A gauche, l'aspect de la tumeur est dense avec, ça et là, quelques fines fentes vasculaires. (Observation n° 2; tumeur primitive située à gauche; coupe 411.566/I; gross. ×150 environ.)

mode massif en ne laissant persister que de rares esquisses d'os déshabité et en voie de résorption (figure 4).

Enfin, la biopsie d'une localisation cutanée périombilicale nous étonne une fois de plus, car, dans un tel tableau de généralisation, la lésion examinée apparaît comme un hémangiome capillaire des plus quiescents, avec un derme parsemé de petits lacs sanguins, bien distincts les uns des autres et tapissés d'un endothélium mince dépourvu de

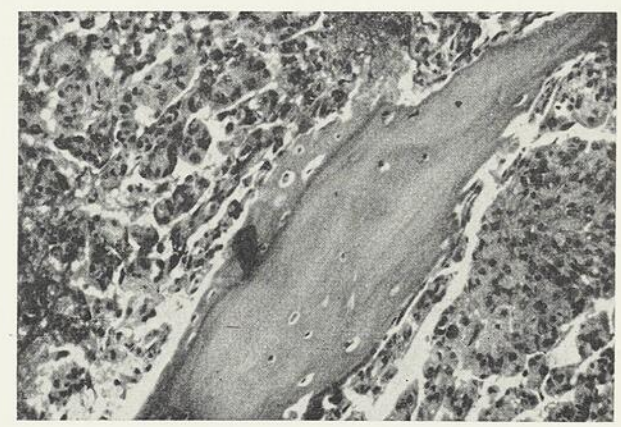


Figure 4. — Hémangio-endothéliome du sein. Extension loco-régionale avec atteinte de la clavicule gauche. La tumeur, de structure papillaire et cordonale, ne laisse persister que cette lamelle osseuse en voie de destruction. (Observation n° 2; coupe 420.591/I; gross. ×150 environ.)

tout stigmate de prolifération. Nous tenons à préciser qu'une telle lésion est de survenue récente et qu'elle a compliqué la récidive locale ainsi que l'extension loco-régionale de la tumeur primitive. A ce titre, elle s'intègre de plein droit dans le déroulement évolutif de l'affection.

Ainsi notre étude anatomo-pathologique met parfaitement en exergue le caractère le plus original de l'affection : à savoir la possibilité de réaliser, tant dans ses localisations primitives que secondaires, des structures d'aspect bénin, soit isolées, soit combinées à un contingent typiquement sarcomateux (figure 5).

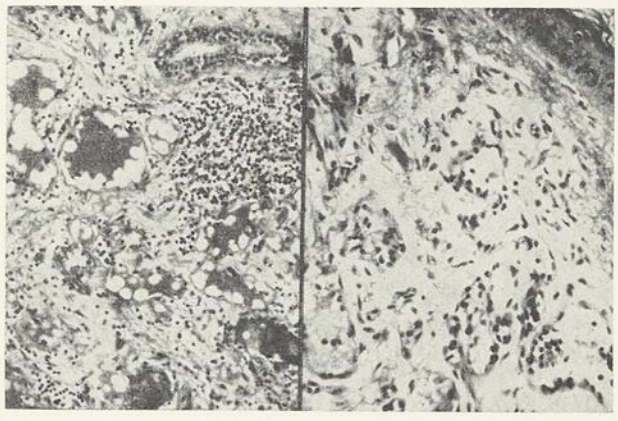


Figure 5. — Hémangio-endothéliome du sein. Structures vasculaires d'allure quiescente. A gauche, en 5*a*, larges lacunes séparées les unes des autres et revêtues d'un endothélium mince et aplati. Noter le canal galactophorique bien visible en haut, dans le coin droit. (Observation n° 1; tumeur primitive située à droite; coupe B.6846/3; gross. ×120 environ.) A droite, en 5*b*, architecture d'hémangiome capillaire simple avec revêtement monostratifié, tantôt mince, tantôt légèrement turgescent. (Observation n° 2; localisation cutanée abdominale; coupe 421.717/2; gross. ×120 environ.)

Il s'en dégage des incidences pratiques et théoriques sur lesquelles il nous faut maintenant insister.

III. COMMENTAIRES

Ces incidences sont d'ordre diagnostic et nosologique.

A. INCIDENCES D'ORDRE DIAGNOSTIC :

Il convient tout d'abord de se méfier au premier chef, de tous les hémangiomes mammaires, même des plus quiescents, car une biopsie trop localisée peut n'intéresser que le contingent fallacieusement bénin, d'un hémangio-endothéliome ; et cela d'autant plus que les hémangiomes mammaires authentiques sont exceptionnels. C'est du moins ce qu'il ressort de la publication de Romanelli (1963).

En second lieu, on peut se demander si la découverte d'une « angiomatose bénigne » chez une femme jeune ne devrait pas entraîner la recherche systématique d'un hémangio-endothéliome mammaire éventuel.

B. INCIDENCES D'ORDRE NOSOLOGIQUE :

Resterait maintenant à déterminer la nature exacte des hémangio-endothéliomes du sein. Leur interprétation a fait l'objet de nombreuses controverses, et actuellement deux conceptions s'opposent à leur égard.

La première permet de les considérer comme d'authentiques sarcomes vasculaires se généralisant sur un mode métastatique. Et, à ce titre, ils méritent d'être désignés sous le terme d'hémangio-endothéliosarcomes. Mais si une telle conception légitime parfaitement les localisations secondaires malignes, elle explique mal par contre, celles qui possèdent une architecture bénigne.

La seconde conception voit en eux une véritable maladie du système endothélioformateur à manifestations plurifocales, tantôt bénignes, tantôt malignes, dont l'atteinte mammaire serait la localisation première. Les hémangio-endothéliomes mammaires seraient à intégrer dès lors dans le cadre des « angiomatoses ou des angiosarcomatoses ».

En réalité, il paraît prématuré, en l'absence de preuve formelle, de prendre position vis-à-vis de telles conceptions et pour cette raison le terme d'hémangio-endothéliome doit être conservé jusqu'à plus ample informé.

RÉSUMÉ

Les auteurs rapportent deux cas d'hémangio-endothéliome du sein développés, l'un chez une malade de 51 ans, l'autre chez une jeune femme de 29 ans, enceinte de huit mois.

Cette affection semble exceptionnelle, et il n'en a guère été publié plus d'une soixantaine de cas dans la littérature médicale. Elle fait preuve d'une haute malignité, et les deux patientes qui ont fait l'objet de la présente publication, sont décédées par généralisation, l'une après 29 mois d'évolution, l'autre après 11 mois. Elle ne présente pas de caractères cliniques ou macroscopiques spécialement évocateurs. Son aspect histologique est, au surplus très déroutant, car elle apparaît au niveau de ses diverses localisations, avec une structure tantôt maligne tantôt bénigne, tantôt complexe associant les deux physionomies précédentes. Sa signification nosologique reste discutée : on doit se demander si elle correspond à un authentique sarcome essaimant dans tout l'organisme depuis la glande mammaire (hémangio-endothéliosarcome du sein), ou à une maladie du système endothélioformateur à manifestations plurifocales (angiomatose ou angiosarcomatose à première manifestation mammaire). C'est la raison pour laquelle l'expression d'hémangio-endothéliome mérite de lui être conservée jusqu'à plus ample informé.

BIBLIOGRAPHIE

L'ensemble des références bibliographiques se rapportant à la question sera trouvé dans les quatre publications suivantes.

1. LOUVET, M., et LE GAL, Y., Les sarcomes endothéliaux primitifs de la mamelle, *Ann. Anat. Path.*, **10** : 21-28, 1965.
2. ROMANELLI, R., Su un caso di angioma mammario, *Arch. « de Vecchi »*, **40** : 737-746, 1963.
3. SANTIARD, P., Les hémangio-endothéliomes du sein. Étude de deux observations et revue de la littérature, *Thèse Lyon*, 1965.
4. STEINGASZNER, L. C., ENZINGER, F. M., et TAYLOR, H. B., Hemangiosarcoma of the breast, *Cancer*, **18** : 352-361, 1965.

LES EMBOLIES PULMONAIRES — ÉTUDE STATISTIQUE DE 1800 NÉCROPSIES SYSTÉMATIQUES *†

G. CHOMETTE, Y. PINAUDEAU, M. AURIOL, C. BROCHERIOU et G. DADDI,
Paris.

La fréquence des embolies pulmonaires dans divers recrutements nécropsiques est sujette à d'importantes variations. Beaucoup de statistiques font état de huit à 10 pour cent (1, 2 et 4). D'autres, plus récentes, accusent des chiffres plus élevés : Hunter (5), 14,5 pour cent ; Ræburn (10), 15 pour cent ; Mulligan (9), 21,6 pour cent.

A côté de facteurs généraux — nutritionnels notamment — responsables d'un incontestable accroissement de ces embolies, on insiste à la suite de White (13) et de Lenègre (6 et 7) sur le rôle favorisant de l'insuffisance cardiaque (jusqu'à 46 pour cent dans une telle circonstance pour Lenègre). Par ailleurs, l'origine de ces embolies est loin d'être toujours évidente et beaucoup d'auteurs, à la suite de Rœssle (11) soulignent le rôle possible dans leur genèse de thrombose veineuses latentes des membres inférieurs.

Le recrutement que nous avons utilisé pour une étude systématique d'ensemble de ces embolies et pour la recherche de facteurs pouvant favoriser leur apparition, porte sur 1 800 autopsies systématiques pratiquées à l'Hospice Paul-Brousse en 10 ans, de 1955 à 1965. Ce recrutement comprend, par moitié des sujets hospitalisés dans les Services médico-chirurgicaux et des individus plus âgés appartenant à une population d'hospice.

La recherche des embolies a toujours été pratiquée par dissection systématique du tronc et des branches de division des artères pulmonaires lors de l'autopsie. Nous nous sommes surtout attachés à rechercher des embolies très périphériques, risquant, de ce fait, d'être négligées ; les erreurs par excès étaient, à l'inverse, faciles à éviter, qu'il s'agisse d'un simple caillot *post-mortem* ou d'une thrombose primitive dont on sait la rareté.

Des prélèvements histologiques appropriés nous ont permis de confirmer l'organicité de telles embolies et d'en apprécier les conséquences éventuelles sur le parenchyme pulmonaire.

L'exploration des veines fémorales, à leur émergence à l'anneau crural, comme celle des veines iliaques a toujours été faite systématiquement à la recherche d'une éventuelle phlébothrombose primitive ; en dehors des cas où l'oblitération était patente et complète, l'expression manuelle et systématique des veines fémorales nous a permis d'extraire assez souvent un caillot représentant le moule de veines plus distales.

Ce recrutement présentait les caractéristiques générales suivantes :

— prédominance d'individus de sexe féminin : hommes, 40 pour cent ; femmes, 60 pour cent ;

— forte proportion de sujets dont l'âge excédait 80 ans (35 pour cent) ;

— prépondérance, dans les facteurs généraux de mortalité, d'affections vasculaires et de cancers viscéraux [1] (figure 1).

* Travail présenté à la VIIIe Réunion plénière de la Société anatomique de Paris (Congrès des anatomo-pathologistes de langue française), à Montréal, le 13 septembre 1965.

† Travail de la Chaire d'anatomie pathologique de la Faculté de médecine de Paris (professeur J. Delarue) et du Laboratoire central d'anatomie pathologique de l'Hôpital Paul-Brousse (professeur agrégé G. Chomette).

1. Ce recrutement comporte une nette prédominance de causes léthales vasculaires ainsi qu'une importante proportion de cancers, ceci étant lié aux conditions propres de notre

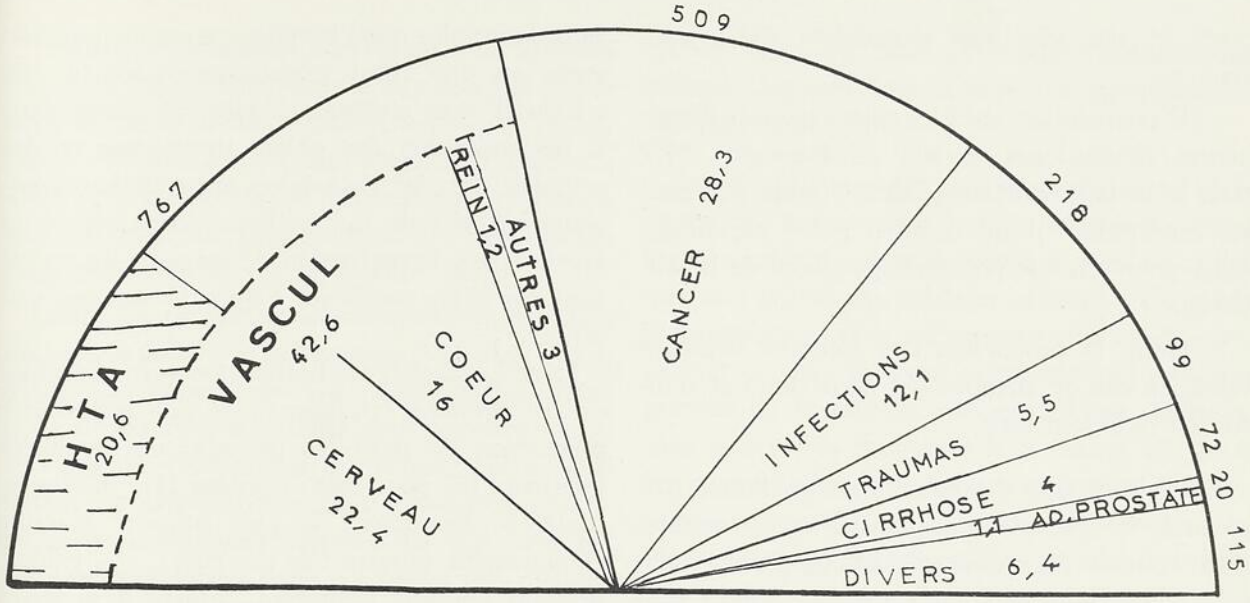


Figure 1. — Fréquence relative des facteurs léthaux (1 800 nécropsies).

Dans un tel recrutement la fréquence des embolies pulmonaires est de 24 pour cent. Ce chiffre, supérieur à la plupart des statistiques antérieures, est proche néanmoins du dénombrement effectué récemment par Mulligan (9) chez des sujets d'âge avancé.

Fait très significatif d'ailleurs, nous constations une proportion plus importante encore d'embolies chez les sujets les plus âgés. Plus de 30,6 pour cent des sujets, d'âge supérieur à 80 ans, en étaient porteurs, contre 20,6 pour cent avant 80 ans. Le rôle du sexe semble, par contre, d'importance moindre ; le sexe féminin apparaît, sans doute, plus fréquemment atteint (28,6 pour cent), mais la réalité de cette prépondérance nous semble quelque peu contestable étant donné la grande majorité de femmes dans les catégories de sujets les plus âgés dans notre recrutement.

En fonction des diverses causes de léthalité le dénombrement statistique fait apparaître, d'autre part, une nette dissemblance selon les affections envisagées (figure 2). Nous pouvons constater ainsi les particularités suivantes :

— les embolies sont d'une incontestable fréquence lors des traumatismes (33 pour

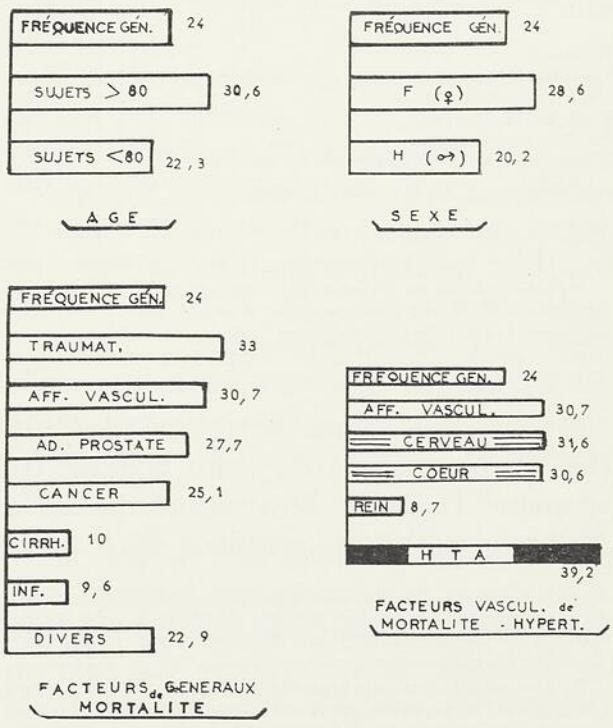


Figure 2. — Fréquence des embolies pulmonaires en fonction des facteurs de prédisposition.

recrutement. D'autre part, la détermination obligatoirement schématique de facteurs léthaux que nous avons faite appelle quelques remarques :

— nous n'avons tenu compte dans l'établissement des pourcentages que des facteurs léthaux principaux, négligeant les facteurs de léthalité associés ;

— nous avons groupé, parmi les facteurs vasculaires et les atteintes cérébrales toutes les « cérébroscléroses », même en cas de processus involutif important (atrophie avec plaques séniles) ;

— les pneumopathies chroniques lorsqu'elles s'accompagnaient d'une insuffisance ventriculaire droite ont été intégrées dans le cadre de léthalités d'origine vasculaire ;

— la plupart des traumatismes sont des fractures du col chez le vieillard, une faible proportion du recrutement externe concernant les grands brûlés.

cent) et des affections vasculaires (30,7 pour cent) ;

— le pourcentage chez les sujets atteints d'adénomes prostatiques excède sensiblement (27,7 pour cent) la proportion générale, tandis que chez les cancéreux [2] il ne dépasse guère cependant (25,1 pour cent) le pourcentage global de la statistique ;

— enfin, la proportion des embolies demeure faible en cas de cirrhose (10 pour cent) et d'infection (9,6 pour cent).

Dans le groupe des affections vasculaires (tableau I) le proportion des embolies est sensiblement la même chez les cardiaques (30,7 pour cent) et chez les cérébroscléreux (31,6 pour cent). Elle est faible lors des insuffisances rénales d'origine vasculaire (8,7 pour cent).[3]

TABLEAU I

Localisation des thromboses veineuses emboliques

Membres inférieurs :		
Unilatérale	155	
Bilatérale	79	
Total	234	(53%)
Pelviennes	26*	
Veine cave inférieure	8*	
Cœur (oreillette droite)	8*	(7,6%)*
Veine cave supérieure	2*	
Membres supérieurs	2	
Phlébite inapparente, probablement des membres inférieurs	168	(38,6%)
Total	335*	

* Après exclusion des 13 cas de thromboses associées à des phlébites des membres inférieurs : veines pelvienne, 4 cas ; veine cave inférieure, 4 cas ; cœur, 4 cas ; veine cave supérieure, 1 cas.

Mais, surtout, l'étude de l'hypertension artérielle en tant que facteur léthal principal fait apparaître l'influence déterminante de celle-ci (39,2 pour cent) dans l'apparition des embolies. Sans doute plus que l'insuffisance cardiaque à elle seule, ou que l'état grabataire consécutif aux artérioscléroses cérébrales, l'élément décisif dans la détermination des phlébo-thromboses et des embolies chez les vasculaires apparaît la décompensation globale du système circulatoire à la faveur d'une hypertension de longue date conjugant ses effets nocifs sur différents secteurs viscéraux.

La recherche des phlébothromboses responsables de ces embolies fait apparaître une importante proportion de phlébites patentes des membres inférieurs (53 pour cent) (tableau II). Celles-ci, toutefois, demeurent le plus souvent muettes cliniquement (quatre fois sur cinq). Le caillot, presque toujours oblitérant, adhère à la paroi veineuse ou, plus récent, est mobilisable par l'expression manuelle ; il moule les bifurcations veineuses des veines profondes de la cuisse. Son organicité est toujours confirmée par l'étude histologique (présence de strates fibrino-cruoriques et leucocytaires). Notons que ces phlébothromboses sont unilatérales dans 155 cas, plus rarement bilatérales (79 cas) et alors, presque toujours, formées de caillots d'âge différent.

TABLEAU II

Caractéristiques anatomiques des embolies pulmonaires

SIÈGE :			
Unilatérales :			
Droites	92		
Gauches	55		
Total		147	(33,7%)
Bilatérales		288	(66,2%)
SYSTÉMATISATION :			
Embolies proximales		66	(15%)
Embolies périphériques		191	(44%)
Embolies complexes		178	(41%)
ANCIENNETÉ DE L'EMBOLUS :			
Embolus anciens		18	(4,1%)
Embolus récents « homogènes »		308	(70,8%)
Embolus mixtes :			
Récents organisés	43		
Anciens organisés	66		
		109	(25,1%)
FRÉQUENCE DE L'INFARCTUS :			
Fréquence générale			51,5%
Fréquence dans les embolies périphériques			62,8%
Fréquence dans les embolies proximales			39,3%

2. Il convient d'ailleurs de noter que parmi les embolies, dans ce groupe, un certain nombre d'entr'elles sont d'ordre chirurgical postopératoire, au décours d'une intervention d'exérèse du néoplasme.

3. Les autres affections vasculaires léthales (50 cas : artérites, aortites, anévrismes, etc.) sont caractérisées par un pourcentage élevé d'embolies (34 pour cent) du fait de la présence, dans cette catégorie disparate de six phlébites primitives emboligènes des membres inférieurs.

D'autres localisations plus rares de thromboses veineuses emboligènes peuvent être décelées (veine cave inférieure oreillette droite, veines pelviennes, etc.). Nombre d'entre elles s'associent d'ailleurs à des phlébo-thromboses des membres inférieurs, leur responsabilité dans les embolies pulmonaires étant ainsi très limitée (7, 6 pour cent).

Enfin, une proportion importante d'embolies ne font pas la preuve de leur origine (38,6 pour cent). Malgré les apparences il ne s'agit pas là, selon nous, de thromboses pulmonaires primitives qui, en l'absence d'atteinte artérielle, sont de l'avis de tous exceptionnelles, mais plus vraisemblablement de phlébothromboses latentes des membres inférieurs développées dans des veines très distales du mollet (12). Divers travaux anatomiques ont d'ailleurs montré la réalité de telles thromboses qui atteignent une importante proportion des sujets dans un matériel de nécropsies systématiques : 27 pour cent pour Rœssle (11) et 52,7 pour cent pour Ræburn (10).

L'étude des caractéristiques anatomiques de ces embolies et l'analyse de leurs conséquences permettent d'objectiver, enfin, quelques particularités :

D'un point de vue topographique leur bilatéralité est très fréquente (66,2 pour cent). Dans les formes unilatérales, le côté droit est le plus souvent atteint (92 cas contre 55 du côté gauche). Nous remarquions, par ailleurs, une nette propension des embolies pour les lobes inférieurs.

Les localisations dans le réseau artériel pulmonaire sont habituellement d'une grande complexité. Nous pouvons arbitrairement les répartir ainsi :

— les formes proximales atteignant le tronc artériel pulmonaire ou ces branches de division lobaires, sont les moins nombreuses (15 pour cent) ;

— les formes distales, situées au niveau des branches de division segmentaires et au delà, apparaissent beaucoup plus fréquentes et habituellement multiples (44 pour cent) ;

— un très grand nombre, enfin, se révèlent comme complexes, réalisant une intrication dans un ou dans les deux poumons d'oblitérations diverses lobaires, segmentaires ou périphériques (41 pour cent).

Intéressante nous est apparue la notion « d'hétérogénéité » des embolies, notions acquise par l'examen macroscopique et histologique, tant du caillot que des parois du vaisseau oblitéré. Ce mode d'appréciation, bien qu'approximatif et grossier, permet de détecter dans notre matériel une proportion de thrombus intriqués, d'âge différent, sans doute très inférieure à la réalité (25 pour cent) : embolies « immédiates », récentes et adhérentes, en voie d'organisation ou même organisées. Une telle complexité du caillot est observée avec une égale fréquence dans les embolies des gros troncs (formes proximales) et ceci suggère que ces formes elles-mêmes, loin d'être l'expression d'embolies massives immédiatement mortelles ne sont que l'aboutissant d'un processus emboligène itératif.

Parmi les conséquences de ces embolies l'infarctus est observé dans une importante proportion de cas (51,5 pour cent). Pour expliquer cette grande fréquence plusieurs remarques sont à considérer :

— prise en considération, dans notre statistique, de foyers d'infarctus en voie de constitution (simple infarcissement hémorragique) ;

— grande fréquence dans notre recrutement de sujets cardiaques chez lesquels, on le sait, les infarctus sont particulièrement fréquents (8) ;

— enfin, ce pourcentage ne tient pas compte d'une multiplicité habituelle des emboles, laquelle contraste parfois singulièrement avec l'unicité et la très faible dimension du territoire infarci.

Ces infarctus sont plus fréquents (62,8 pour cent) dans les formes périphériques dont la longévité est en moyenne plus grande. Dans les formes centrales leur proportion n'est cependant pas négligeable (39,3 pour cent), sans doute du fait, là encore, du caractère itératif et relativement prolongé du processus embolique.

Enfin, parmi les manifestations fréquemment associées, les inflammations intercurrentes occupent une place importante. Elles sont parfois la conséquence directe d'un infarctus évoluant secondairement vers la « gangrène » et l'abcédation. Plus souvent, il s'agit d'une bronchopneumonie (25 pour cent des cas) généralement diffuse et peu systématisée, mais parfois cantonnée au territoire lobaire de l'artère oblitérée. Fait très singulier alors l'oblitération embolique semble jouer un rôle favorisant et déclenchant local dans la survenue de telles inflammations par ailleurs si fréquentes à titre de facteur léthal immédiat dans notre recrutement nécropsique en général.

Au total, de cette étude statistique, il apparaît possible de résumer brièvement les principales constatations qui s'en dégagent :

— grande fréquence des embolies pulmonaires (24 pour cent dans ce recrutement) ;

— influence certaine, dans leur apparition, de l'âge avancé et, plus accessoirement, du sexe ; rôle évident de quelques facteurs léthaux singulièrement de traumatismes et, surtout, de facteurs vasculaires (hypertension artérielle) ;

— siège fréquent des thromboses veineuses originelles aux membres inférieurs, d'autres localisations étant plus rares ; mais aussi, importante proportion d'embolies sans origine décelable, en rapport sans doute avec des phlébothromboses distales inapparentes des membres inférieurs ;

— dans le réseau pulmonaire multiplicité et bilatéralité habituelles des caillots. Complexité de leur structure et de leur répartition topographique, l'ensemble suggérant le caractère itératif du processus embolique ;

— fréquence des infarctus pulmonaires, même dans les oblitérations proximales, dont la mortalité immédiate serait loin ainsi d'être constante ;

— fréquence, surtout, autour des oblitérations emboliques de bronchopneumonie intercurrente dont les embolies pulmonaires constitueraient, au moins chez le vieillard, un facteur de déclenchement.

RÉSUMÉ

L'étude systématique de 1 800 nécropsies comportant une importante proportion de sujets âgés permet d'observer un pourcentage élevé d'embolies pulmonaires (24 pour cent). La fréquence de celles-ci est influencée manifestement par l'âge avancé et certains facteurs léthaux (traumatismes et affections vasculaires). Leur origine est en général une phlébo-thrombose, patente ou latente des membres inférieurs. Ces embolies, habituellement complexes, sont l'expression d'un processus emboligène itératif et s'accompagnent avec une grande fréquence d'infarctus (dans la moitié des cas) et de bronchopneumonies.

BIBLIOGRAPHIE

1. Axhausen, H., Zur Frage der Haüfung der Thrombosen und Embolien, *Virch. Arch.*, **274** : 188-196, 1929.
2. Belt, T. H., Thrombosis and pulmonary embolism, *Am. J. Path.*, **10** : 129-144, 1934.
3. Brass, K., et Sandritter, W., Statistische Untersuchungen an blanden Fernthrombosen fulminanten und nicht tödlichen Lungenembolien am Sektionsgwt. der Jahre 1905-1948, *Frankf. Zeitschr.*, **61** : 98-115, 1949.
4. Hampton, A. O., et Castleman, B., Correlation of postmortem chest telerœntgenograms with autopsy findings with special reference to pulmonary embolism and infarction, *Am. J. Rœntg.*, **43** : 305-326, 1940.
5. Hunter, W. C., Sneeden, V. D., Robertson, T. D., et Snyder, G. A. C., Thrombosis of deep veins of leg : its clinical significance in 351 autopsies, *Arch. Int. Med.*, **68** : 1-17, 1941.
6. Lenègre, J., et Gerbaux, A., Thromboses artérielles pulmonaires et embolies pulmonaires, Rapports du XXX[e] Congrès français de médecine, Alger 1955, *Masson et Cie*, Paris.
7. Lenègre, J., Mathivat, A., Carouso, G., et De Brux, J., Infarctus et embolies pulmonaires des cardiaques. Leurs rapports avec les thromboses veineuses, *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hop.*, **65** : 219-229, 1949.
8. Lenègre, J., et Mell, J., Embolies et infarctus pulmonaires, *Paris Méd.*, **40** : 534, 1950.
9. Mulligan, R. M., Geriatric pathology. Autopsy findings in three hundred fifty-six persons eighty years of age and older, *Arch. Path.*, **69** : 1-34, 1960.
10. Ræburn, C., The natural history of venous thrombosis, *Brit. Med. J.*, **4730** : 517-520, 1951.
11. Rœssle, R., Ueber die Bedeutung und die Entwicklung der Wadenvenenthrombosen, *Virch. Arch.*, **180** : 180-189, 1937.
12. Spencer, H., Pathology of the lung., *Perganion*, Londres, 1962.
13. White, P. D., Pulmonary embolism and heart disease, A review of twenty years of personal experience, *Am. J. Med. Sc.*, **200** : 577-581, 1940.

LIPOGRANULOMATOSE PULMONAIRE *

Em. C. CRĂCIUN et Paul NICOLESCO,†
Bucarest, R. P. Roumanie.

Les problèmes soulevés par nos études sur la lipogranulomatose pulmonaire sont d'ordre iatrogène, quant à l'étiopathogénie, d'ordre pratique en ce qui concerne le diagnostic différentiel et d'ordre histophysiologique pour ce qui est des capacités de certaines cellules à l'égard du métabolisme lipidique.

Matériel :

Notre premier cas nous a obligé à des recherches assez laborieuses pour éliminer le diagnostic de cancer pulmonaire (14). Ceci nous a incités à étudier expérimentalement le devenir des lésions.

Méthode :

Par instillation nasale unilatérale, 20 lapins ont reçu une seule fois 0,5 ml d'huile de paraffine ; l'instillation bilatérale, ainsi que les injections intratrachéales entraînent de trop fréquentes complications broncho-pulmonaires septiques, etc. Il est essentiel de faire appel à une méthode d'inclusion capable de conserver en place les corps gras, telle l'inclusion à la gélatine selon Gaskell-Benda ; il convient d'attacher une grande importance aux détails de technique (7 et 20). Un lot égal de lapins a reçu de l'huile de noix, exactement dans les mêmes conditions.

RÉSULTATS

L'autopsie faite après 10, 20, 27, 28, 45, 76, 104 et 360 jours nous a montré des nodules arrondis, blanchâtres, proéminents, fermes, isolés ou confluents, de 0,1 – 0,5 cm. Après 6 – 16 semaines on trouvait en plus des zones compactes juxta-hilaires plus étendues, blanc jaunâtre, laissant sourdre sur la tranche de section des gouttelettes huileuses. L'aspect de ces zones correspond à la *lipoid pneumonia* (3, 23, 24, 25 et 29) ou à la pneumonie huileuse (4 et 15) ou chyleuse (33). Ensuite, apparaissent une atélectasie et une sclérose nodulaire progressives.

Le microscope a montré qu'aux premiers stades les bronchioles étaient libres. Par contre, de nombreuses alvéoles contenaient des lipophages. Les septums, épaissis par un œdème sans cellules migratrices, présentent une double rangée d'alvéocytes relativement nombreux et rapprochés, aux noyaux plus apparents. Les alvéoles, avec emphysème compensateur ou œdème collatéral, avoisinent des septums collabés avec amas cellulaires intensément colorés. Le reste des conduits alvéolaires et des alvéoles perméables sera bientôt envahi par des amas de lipophages (figure 1) et

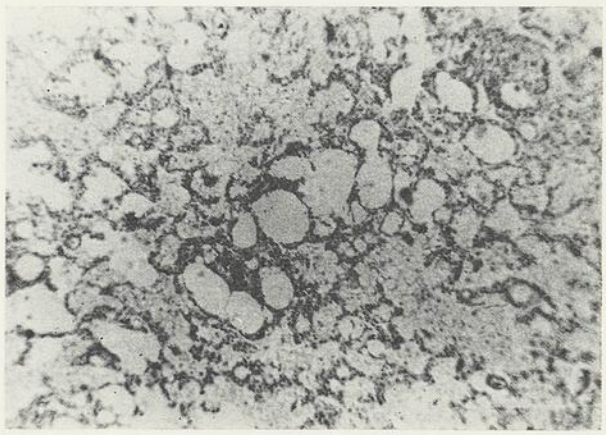


Figure 1. — Double aspect caractéristique: alvéoles remplis de lipophages spumeux clairs et travées cuboïdales foncées. De plus, emphysème compensateur.

* Travail présenté à la VIII[e] Réunion plénière de la Société anatomique de Paris (Congrès des anatomo-pathologistes de langue française), à Montréal, le 13 septembre 1965.

† Institut d'anatomie pathologique, « D[r] V. Babes » directeur : professeur Emile C. Crăciun m. c. Acad. roumaine, M.E.

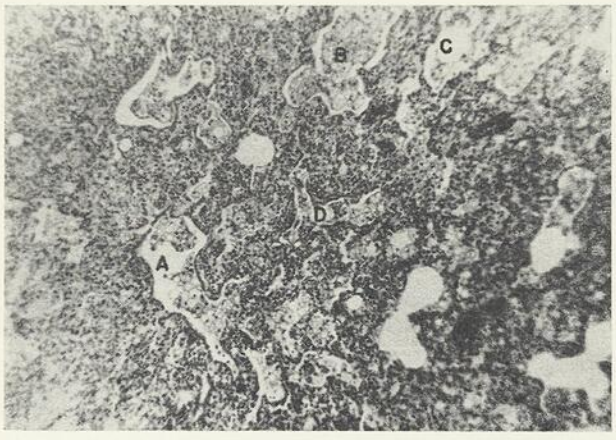


Figure 2. — Dans les régions densifiées: A. Infundibulum bordé par un revêtement cuboïdal nettement hyperchrome, partiellement rempli d'éléments spumeux; B. Groupe d'alvéoles sans bordure cuboïdale; leur contenu spumeux est partiellement détaché de la paroi, ce qui va favoriser l'expectoration, ainsi que: C. la lyse de ce contenu; D. L'alternance de masses cuboïdales et lipophagiques exprime la capacité respiratoire réduite de pareils territoires.

de masses collabées, où le revêtement infundibulaire fait un liséré foncé (figure 2).

Aux stades consécutifs l'image est doublement caractéristique : alvéoles bourrées de lipophages spumeux d'une part et cordons de cellules cuboïdales fortement colorées d'autre part (figure 3).

Il s'ensuit soit une lyse sur place des lipophages intra-alvéolaires, à noyaux pycnotiques ou absents (figure 3), soit leur expectoration favorisée par la séparation des bouchons spumeux (figure 4), (en laissant sur place quelques lipophages plus petits et des détritus), soit leur résorption par les voies lymphatiques situées le long des bronches. Les septums, devenus denses et épais, contiennent çà et là de gros lipophages à enclave graisseuse unique. Pas de neutrophiles, ni de lymphocytes. La fibrose évolue cependant ; au début, elle consiste en une augmentation des fibres réticuliniques argentaffines (figure 5).

Des images suspectes d'atypie se trouvent de plus en plus souvent. Ce sont des cellules cuboïdales plus ou moins hyperchromes soit attenantes aux septums (figure 6), soit intra-alvéolaires, ce qui explique leur présence aussi dans l'expectoration. Encore plus évocatrice de malignité est une prolifération métaplasique massive de cellules cuboïdales qui remplace alvéoles, septums, espaces infundibulo-alvéolaires avec, en plus, une sclérose plus ou moins avancée (figure 7).

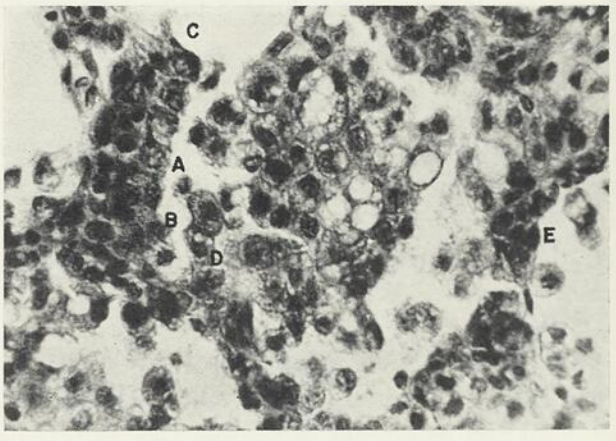


Figure 4. — A l'intérieur des cordons (C), le processus évolutif devient plus net vers les cellules cuboïdales à cytoplasme homogène (A), avec peu (B) ou beaucoup d'enclaves (D). Les polyblastes lymphoïdes (E) sont plus petits.

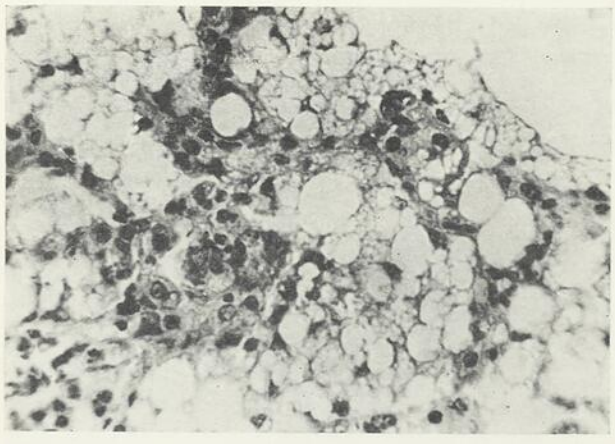


Figure 3. — Les lipophagocytes sont souvent sans noyau, ou bien avec un noyau pycnotique. Leur tendance est à une lyse progressive. Les cellules cuboïdales présentent un noyau mieux structuré que celui des éléments lymphoïdes.

Les plages de lipophages spumeux ne contractent pas de relations étroites avec les bronches et avec les bronchioles (figure 8). Si l'infundibulum est libre (figure 9) on peut suivre la continuité du revêtement cylindrique, de part et d'autre, avec un revêtement métaplasique, plus ou moins régulier et hyperchrome, ce qui explique les images suspectes (figure 10). Le point à retenir c'est que ni le revêtement des bronches ni leur adventice n'y participent.



Figure 5. — La sclérose mutilante se développe à partir d'un réseau réticulinique devenu plus épais et plus dense (procédé Gömori pour fibres argentaffines).

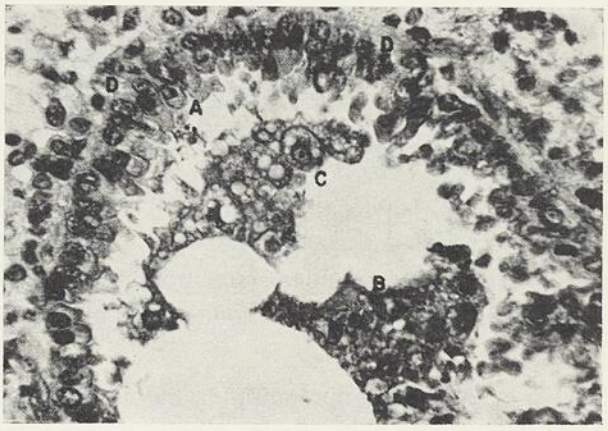


Figure 8. — Bronchiole avec un revêtement épithélial symétrique (A), en partie desquamé, avec, à l'intérieur, un groupe de lipophages plus (B) ou moins (C) caryopycnotiques. Adventice d'aspect calme (D).

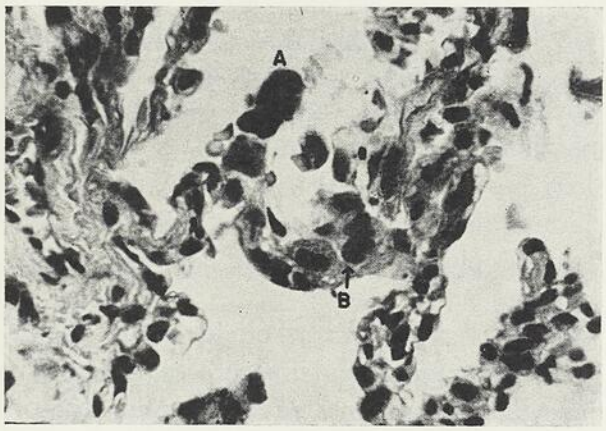


Figure 6. — Ce sont surtout les grands éléments hyperchromes bordant les septums (A), ou bien se trouvant à leur intérieur (B), qui attirent l'attention. Pareils éléments se retrouvent également en pathologie humaine, et sont fortement suspects.

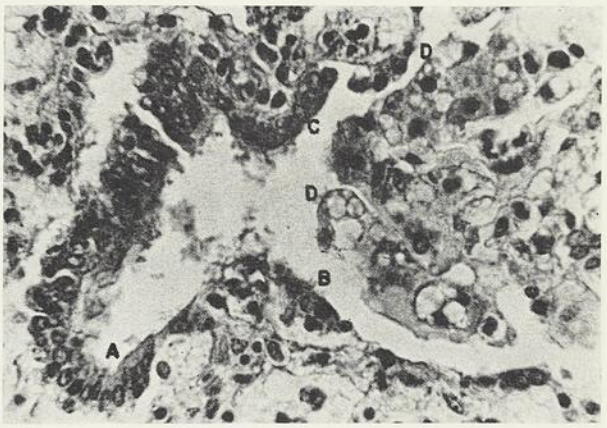


Figure 9. — Revêtement infundibulaire (A) continué par des cellules cuboïdales (B; C). Alvéocytes spumeux (D), souvent à noyau pycnotique.



Figure 7. — Sur imprégnation argentique (Gömori) l'aspect d'ensemble, à petit grossissement, est suspect de fortes atypies. Vaisseau sans réaction adventitielle (A).

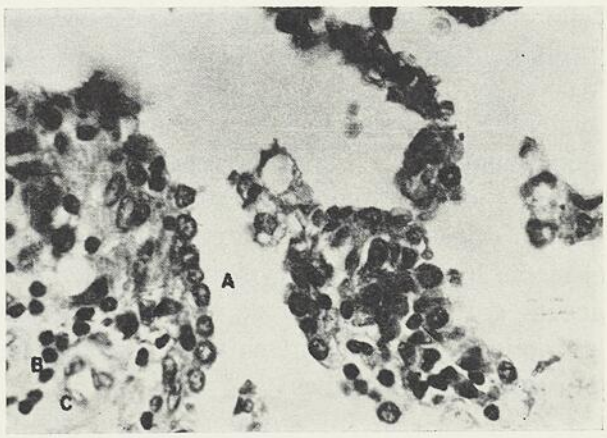


Figure 10. — Revêtement cuboïdal à noyeux clairs (A). Polyblastes lymphoïdes (B). Capillaire normal (C).

L'huile de noix diffère dans son action par : *a*) une plus forte hyperhémie initiale, avec même des hématies dans les alvéoles ; *b*) une plus forte hyperplasie des « cellules septales » (selon l'expression d'Aschoff) ; *c*) un excès de fibrilles argentaffines, sans collagénisation constante ; *d*) une plus forte sclérose des cloisons broncho-vasculaires ; *e*) des amas pyoïdes, plus nombreux dans des bronchioles, mais sans nodules de bronchopneumonie.

Même 360 jours après une seule instillation nasale d'huile de paraffine ou d'huile de noix, en dehors des groupes et des traînées de lipophages spumeux d'une part, d'une sclérose disséminée et de cellules atypiques d'autre part, nous n'avons pu réaliser le tableau de la lipogranulomatose pulmonaire humaine avec ses microkystes délimités par une masse syncytiale semilunaire, associés avec une sclérose progressive et mutilante autour des bronches et vaisseaux.

Commentaires :

Les lésions sont caractérisées par deux types de réaction cellulaire : des lipophages spumeux et de grands éléments cuboïdaux hyperchromes, nettement atypiques. Notre mode d'expérimentation, simplifié autant que possible, a donc réussi à reproduire au moins les deux aspects cellulaires dont l'origine, le rôle et l'interprétation représentent justement le point principal du diagnostic peropératoire.

Le diagnostic différentiel avec un processus cancéreux est simple (4, 5 et 11). Berg et Burford ont pensé à un cancer intracanaliculaire, et Wood (1943) a posé le diagnostic de « carcinome bilatéral à cellules alvéolaires associé à une pneumonie lipidique ». Pareil cas représenterait une exception oncologique, et par son association, et par son origine alvéolaire bilatérale. Les grands éléments hyperchromes atypiques ne présentent aucune gravité à ce point de vue. On pourrait les considérer comme représentant une métaplasie de régénération abortive.

Le rôle en est tout aussi clairement défini : même après un an, c'est l'atélectasie et la sclérose qui constituent l'étape finale d'un processus d'élimination lipophagique lente et prolongée. Cette élimination reste inefficace, surtout pour l'huile de paraffine, car il s'agit : *a*) d'un produit minéral réfractaire aux ressources métabolisantes de l'organisme ; *b*) d'une hyperplasie conjonctive septale mutilante qui parfait l'atélectasie.

L'action d'une huile végétale telle que l'huile de noix ne diffère pas essentiellement. Nous l'avons employée parce que chez l'homme (25) ou chez les animaux de laboratoire, par voix souscutanée, son action irritante peut produire des nodules simulant des lésions tuberculeuses, etc., alors que la microscopie montre un lipogranulome caractéristique.

L'expérimentation permet d'éclaircir, sur ce point également, les observations anatomo-cliniques : tout en n'étant pas cancérigènes, les huiles minérales employées comme excipient médicamenteux peuvent entraîner, chez l'homme, une sclérose mutilante avec blocage des bronches et complications septiques rendant inévitable une exérèse chirurgicale. Les résultats postopératoires, vérifiés après plus de dix ans, pour notre premier cas, sont excellents.

Les interprétations sur l'origine des formes cellulaires réactionnelles, ici encore, se heurtent aux difficultés bien connues de l'incongruité catégorique entre le dynamisme inépuisable d'un processus vital et nos méthodes statiques d'étude.

Cependant, nous voudrions attirer tout particulièrement l'attention sur les figures 8, 9 et 10. Il s'agit de passages infundibulo-alvéolaires. Sur la figure 9 on voit un revêtement cylindrique qui devient cylindro-cubique puis cuboïdal et hyperchrome ; sur la figure 10, des cellules cubiques à noyau rond recouvrent des éléments très chromophiles d'aspect lymphoïde. Enfin, la figure 8 concerne une bronchiole dont le revêtement cylindrocubique aux noyaux inégalement colorés est partiellement desquamé, et ne contracte aucun rapport avec les lipophages spumeux qu'il circonscrit.

Ces images, avec leur contexte, nous paraissent suggérer que les lipophages sont d'origine purement alvéolaire tandis que les éléments hyperchromes proviennent des infundibulums, où, selon Hayek (1962), les cellules cuboïdales sont plus

fréquentes, mais normalement de taille plus petite et moins foncées. Ces différences justifient, pour nous, la notion de métaplasie abortive.

Nous sommes tentés d'assigner aux cellules cuboïdales, en accord avec Policard, une valeur préalvéocytaire dans le sens qu'il s'agit d'éléments infundibulaires capables de glisser par cytolysthésis et de remplacer les alvéocytes exfoliés et desquamés.

Nos images font voir des éléments lymphoïdes assez variables d'aspect. Par leurs caractères de groupe ils correspondent au polyblaste lymphoïde de Maximow. C'est la cellule par excellence des inflammations prolongées sans suppuration. Ils diffèrent nettement des cellules cuboïdales. Il est généralement admis qu'ils dérivent des cellules mésenchymales non différenciées péricapillaires des septa. Leur valeur fibropare (et sclérogène) a été confirmée par les cultures de tissus *in vitro* aussi.

DISCUSSION

Ces recherches s'adressent à une stéatose pulmonaire expérimentale exogène. Les caractères morphologiques sont très proches de ceux des stéatoses endogènes ; mais seulement au stade initial de lipophagocytose, que certaines stéatoses endogènes paraissent ne pas dépasser (8, 9, 10 et 12).

La ligne de recherches, inaugurée par Binet d'une part et Bezançon d'autre part, s'est avérée particulièrement fertile. La synthèse a été faite par l'histochimie (16 et 17), associée à l'étude des processus lésionnels soumis à une longue et minutieuse analyse.

Cette dernière, avec Delarue, a permis d'identifier d'abord les stéatoses pulmonaires endogènes, dans lesquelles les lipophages intra-alvéolaires se bornent à véhiculer les corps gras ; la lipolyse commence seulement dans les interstices des septums.

Delarue et Ludwig (1951) ont montré que les corps qui résultent de la lipolyse « interstitielle » ne se trouvent pas dans les lipophages intra-alvéolaires ; de même la lipase est absente dans les lipophages alvéolaires mais présente dans les septums, où ces auteurs ont mis en évidence des savons, des acides gras et leurs sels (1952). Ces faits d'observation confirment les conclusions de Gömori sur l'absence de lipase alvéolaire.

Selon Roger et Binet, Binet et Verne, Abelous et Soula (1, 4, 5 et 18) la lipodiérèse pulmonaire dépend d'une oxygénation suffisante. Il est évident que cette dernière devient insuffisante en cas de compression cancéreuse des bronches ou bien de pneumonie réticulée hypertrophique (Delarue).

Pour la lipophanérose dégénérative, on peut rappeler que les protéases des poumons (Jacoby, 1900 ; Muller, 1902 ; *in* Hammarsten, 1926, p. 700), agissant sur les cénapses lipo-protidiques, en dégagent les esters gras, dont les triglicérides sont les plus communs, soumis à l'action des lipases et d'autres estérases non spécifiques, d'abord au niveau des septums et, ensuite, du tissu lymphoréticulaire des ganglions lymphatiques.

L'histo-enzymo-chimie (6, 16, 17, 30 et 31) est susceptible d'apporter de nouvelles données complétant la biochimie et la physiologie.

Ayant comme unité cytophysiologique commune le lipocyte, il est naturel de constater que, chez l'homme, les variantes pulmonaire (14) et sous-cutanée (12) de la lipogranulomatose puissent offrir le même profil pathobiotique. Il est même frappant de voir que l'alvéocyte, lequel n'est qu'un lipocyte réactif d'occasion, autrement latent (10), en arrive aux formes syncytiales semilunaires, pathognomoniques de ce processus.

Les alvéocytes d'origine épithéliale, peuvent manifester des propriétés histiocytaires (coniopexie) et même lipocytaires (les deux premières étapes du lipogranulome pulmonaire), semble-t-il.

Le lipocyte brun, ou lipospongiocyte, réagit d'une manière distincte en passant par l'étape intermédiaire du lipocyte commun, à unique enclave grasse (13).

Le tissu lâche sous-cutané, sujet à la panniculite (ou cellulite) de type Weber-Christian ou de type Makai, peut montrer en même temps quelques très rares syncytiums semilunaires, dus à l'atteinte purement fortuite de quelques lipocytes (11).

Le tissu sous-péritonéal, de même, au niveau du cholécyste, peut également en présenter,—

témoin notre biopsie (nr. 11.400/1951). Mais ce sont des processus associés.

La notion de *Wucheratrophie*, lancée par Flemming en 1891, est certainement mieux caractérisée par le terme de « lipogranulome » selon Abrikosoff 1926. Le trait essentiel revient au rôle morphogénétique décisif du lipocyte.

Pour la technique, la gélatine enlevée des coupes histologiques (20) peut entraîner également des éléments plus ou moins libérés, ainsi d'ailleurs que pour les cultures de tissus.

Les recherches expérimentales ont déjà apporté d'importantes contributions (21 et 22), auxquelles les récentes acquisitions sur la structure fine (19 et 35) et ultrafine (28, 32 et 34) des complexes broncho-alvéolaires, ont apporté une confirmation et de nouvelles perspectives. Le revêtement alvéocytaire est parfaitement continu et complet, doublé par une basale et par le revêtement endothélial. Ces auteurs rappellent que le mécanisme d'apparition des pores interalvéolaires reste inconnu.

Pour la biomorphologie, cette réactivité infundibulo-alvéolaire peut évoquer d'une manière saisissante, croyons-nous, pareilles adaptations acquises aux interactions directes de l'organisme avec l'ambiance, surtout pour un revêtement, pour une « membrane » de triple interphase : air $\rightleftharpoons$ tissu $\rightleftharpoons$ sang.

RÉSUMÉ

Vingt lapins ont reçu une seule instillation nasale de 0,5 ml d'huile de paraffine. De l'huile de noix fut administrée, dans des conditions identiques, à 20 autres lapins. Les animaux furent sacrifiés 10 à 360 jours après. L'examen des nodules de 0,1 à 0,5 cm de diamètre a montré que les bronchioles étaient libres et que les alvéoles étaient remplis de lipophages spumeux à noyau pycnotique ou absent.

Bientôt apparaît un autre élément très significatif qui consiste en des cellules cuboïdales qui deviennent de plus en plus volumineuses et hyperchromes. Ces éléments représentent une métaplasie de détersion et de régénération, avec résultats également abortifs pour ces deux rôles. C'est donc à tort que, sur biopsies peropératoires (extemporanées) et pièces chirurgicales, ces éléments, indiscutablement atypiques, furent suspectés de malignité.

L'huile minérale et l'huile végétale (d'une qualité particulièrement irritante) ont engendré des réactions plus ou moins identiques.

Il y a des différences nettes et constantes entre le revêtement alvéolaire et celui des infundibulums ou des bronchioles terminales. Il en découle, semble-t-il, que les lipophages sont d'origine alvéocytaire, que les cellules cuboïdales hyperchromes métaplasiques — suspectées à tort de malignité — proviennent du revêtement infundibulaire préalvéocytaire, et que les éléments lymphoïdes de différentes tailles dérivent des réserves du mésenchyme septal péricapillaire. La sclérose mutilante finale paraît leur en être redevable.

Notre modèle expérimental, simplifié à l'extrême, n'a donc pu reproduire en plus les syncitiums semilunaires, dont la présence est pathognomonique de la lipogranulomatose pulmonaire chez l'homme, — d'ailleurs ainsi que pour sa localisation sous-cutanée, surtout lorsqu'il n'y a pas d'association avec une panniculite septique fébrile ou afébrile.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abelous et Soula, Le cholestérol du sang, du cœur droit et du cœur gauche, *C. R., Soc. Biol.*, Paris, (4 juin) 1921.
2. Abrikosov, A. I., *Zbl. path. Anat.*, **38** : 542, 1926 et *Verh. deutsch. path. Gesell.*, **24** : 57, 1929.
3. Berg, R., et Burford, T. H., Pulmonary paraffinoma (lipoid pneumonia), *J. Thor. Surg.*, **20** : 418-428, 1950.
4. Bezançon, F., Delarue, J., et Vallet-Bellot, M., Le sort du lipiodol dans le parenchyme pulmonaire, *Ann. Anat. Path.*, **12** : 229, 1935.
5. Binet, L., Verne, J., et Parrot, J. L., Le stéatose pulmonaire (étude expérimentale), *Ann. Anat. Path.*, **15** : 867-882, 1938.
6. Burstone, M. S., Enzyme histochemistry, *Acad. Press*, New-York, 1962.
7. Crăciun, E. C., Asupra includerii în geletină, *An. Eforiei spit. civ. Bucureşti*, **20** : 292, 1921 ; Crăciun, E. C., et Săpunaru-Balaeş, A., Despre motoda de includere a pieselor în gelatină, *Caiet Documentar Anat. Patol. Bucureşti*, **1** : 34, 1951.
8. Crăciun, E. C., Sur le lipogranulome, *Soc. méd. Hôp. Bucarest*, **6** : 1-7, 1935 ; Recherches sur la pathogénie de la lipogranulomatose et du lipogranulome, *Arch. Balk. Méd. Chir.*, **2** : 139-145, 1940.

9. CRĂCIUN, E. C., Lipogranulomatoza pulmonară ca boală medicamentoasă și profilaxia ei, *Viața Medicală, București*, **7** : 629-633, 1958.
10. CRĂCIUN, E. C., Lipogranulomatose pulmonaire chez l'homme et lipocytes potentiels, *Bull. (C.R.) Assoc. Anat.*, **26** : 303-315, 1959.
11. CRĂCIUN, E. C., et St. BANDU, L., Diagnosticul diferențial pentru paniculite septice și aseptice, *Seziunea IV Inst. Med. Farm. București. (Vol. rezumate)*, p. 30, 1958.
12. CRĂCIUN, E. C., et FĂGĂRĂSANO, J., Sur le lipogranulome bénin sous-cutané par diathermie, traumatisme ou injections médicamenteuses, *Ann. Anat. Path.*, **12** : 909, 1935.
13. CRĂCIUN, E. C., et ROȘCA, V., Lipospongiomatose expérimentale, *Bull. Acad. Méd. Roumanie*, **10** : 231-245, 1939.
14. CRĂCIUN, E. C., CĂRPINIȘAN, C., NICOLESCU, P., et ZAHARIA, M., Lipogranulomatoza pulmonară ca proces de inflamație hiperplazică, *Cercet. Ftiziol., Edit. Medicală*, București, **5** : 513, 1956.
15. DELARUE, J., DEPIERRE, R., ROUJEAU, J., et PAILLAS, J., Réflexions sur la pneumonie huileuse et le sort des huiles instillées par voie endonasale (à propos d'une observation d'exérèse pulmonaire), *J. franç. Méd. Chir. Thor.*, **4** : 505-551, 1950.
16. DELARUE, J., et LUDWIG, F., Les stéatoses pulmonaires endogènes. Fréquence, signification et conditions d'apparition, *J. franç. Méd. Chir. Thor.*, **5** : 291-304, 1951.
17. DELARUE, J., et LUDWIG, F., Histotopographie de la lipase du poumon. Sa signification pour l'étude de la lipodiérèse pulmonaire, *J. franç. Méd. Chir. Thor.*, **6** : 432-440, 1952.
18. GILBERT et JOMIER, *in* DELARUE et LUDWIG, 1951.
19. HAYEK, H., Cellular structure and mucus activity in the bronchial tree and alveoli *in* Ciba Foundation Symposium on pulmonary structure and function, *J. & A. Churchill, Ltd.*, Londres, 1962.
20. HERINGA et TEN BERGHE, *in* DELARUE et LUDWIG, 1951.
21. HUGUENIN, R., FOULON, P., et DELARUE, J., Le revêtement de l'alvéole pulmonaire ; ses destinées pathologiques, *Ann. Anath. Path.*, **6** : 775-802, 1929.
22. HUGUENIN, R., et DELARUE, J., Recherches expérimentales sur les réactions pathologiques initiales de l'alvéole pulmonaire, *Ann. Anath. Path.*, **6** : 1032-1033, 1928.
23. IKEDA, K., *Acta Path.*, **23** : 470-492.
24. KENNY, S., *Proc. R. Soc. Med.*, **44** : 5, 1951, et *Excerpta Med., Pat. gen. et Anat. Pathol.*, 1952, ref. 2084.
25. LONGHIN, S., et VULCAN, P., *An. Inst.* « *V. Babes* », București, **14** : 2, 1943.
26. LOOSLI, C. G., et BAKER, R. F., The human lung : microscopic structure and diffusion, Ciba Found. Symp. pulmonary structure and function, *J. A. Churchill, Ltd.*, Londres, 1962.
27. LOUGHLIN, G. F., *Amer. J. Path.*, **1** : 407-414, 1925.
28. LOW, F. N., *Anat. Rec.*, **117** : 241, 1953, et **139** : 105, 1961, *in* LOOSLI.
29. MENZES, H., ALMEIDA, M., Lipoid pneumonia. Presentation of 2 cases, *Rev. Bras. Med.*, **18** : 669-73, 1961.
30. MEESSEN, H., *Verh. deutsch. Ges. Path.*, **44** : 98, 1960.
31. PEARSE, E., Histochemistry theoretical and applied, *J. A. Churchill, Ltd.*, Londres, 1961.
32. POLICARD, A., COLLET, A., et PRÉGERMAIN, S., *Ann. Rech. méd.*, **33** : 125, 1957.
33. ROUJEAU, J., DELARUE, J., et DEPIERRE, R., Lymphangiectasie pulmonaire diffuse, pneumonie chyleuse et chylothorax, *J. franç. Méd. Chir. Thor.*, **4** : 488-503, 1950.
34. SCHULTZ, H., Some remarks on the sub-microscopic anatomy and pathology of the blood-air pathway in the lung, Ciba Foundation Symposium on pulmonary structure and function, *J. & A. Churchill, Ltd.*, Londres. 1962.
35. WEIBEL, E. R., Morphometry of the human lung, *Ed. Springer*, Berlin, 1963.

TUMOURLETS BRONCHO-PULMONAIRES *

J. DELARUE et J. PAILLAS,
Paris.

On désigne sous le terme de *tumourlets* des nids cellulaires de petite taille mais d'aspect très caractéristique qui sont répartis dans une zone limitée du parenchyme pulmonaire.

Ces nids, parfaitement bien circonscrits, sont polycycliques ou grossièrement arrondis. Ils sont faits de cellules auxquelles on reconnaît trois caractères essentiels.



Figure 1. — *Tumourlets.* Vue d'ensemble

Ce sont des cellules fusiformes le plus souvent, volontiers incurvées ou ébauchant même des tourbillons ; rarement ces éléments sont polygonaux. Ces cellules sont jointives et elles réalisent une prolifération particulièrement dense. Enfin, elles ont un noyau dont la chromatine, particulièrement fine, réalise un réseau très délicat.

Ces lésions ont été décrites par plusieurs auteurs, notamment par Cureton et Hill ; Gray et Cordonnier ; King ; Petersen, Hunter et Sneeden ; Spain et Parsonner ; Spencer et Reaburn ; Stewart et Allison ; Whitwell ; Womack et Graham. Whitwell, en 1955, les dénomma *tumourlets*.

CARACTÈRES ANATOMO-CLINIQUES

Les *tumourlets* possèdent, du point de vue anatomo-clinique, des caractères parfaitement tranchés. Ces lésions ne sont jamais identifiées par un examen radiologique et même macroscopique du poumon. Seule l'étude histologique permet de les mettre en évidence ; c'est dire que leur taille n'est jamais importante.

Leur identification est d'autant plus malaisée que la lésion ne s'observe jamais dans un parenchyme normal. C'est là un des caractères fondamentaux des tumourlets. Les affections dans lesquelles on les rencontre sont très variées ; ce sont essentiellement les abcès pulmonaires, les bronchectasies, la tuberculose et même les pleurésies chroniques. Il est curieux de constater que

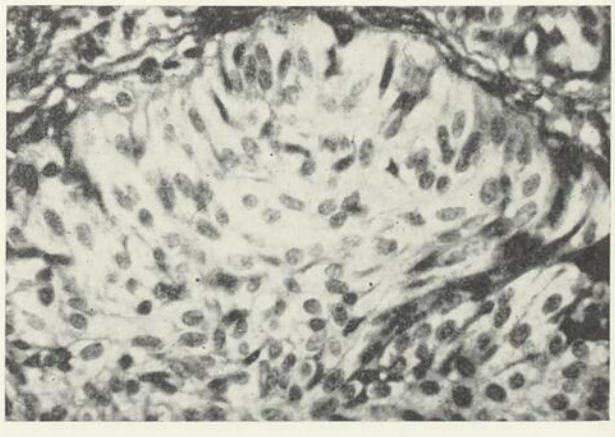


Figure 2. — *Tumourlets.* Détail. Cellules fusiformes et polyédriques.

* Travail présenté à la VIII[e] Réunion plénière de la Société anatomique de Paris (Congrès des anatomo-pathologistes de langue française), à Montréal, le 13 septembre 1965.

les îlots cellulaires qui réalisent les *tumourlets* siègent auprès sinon au contact des lésions « principales », bien souvent dans l'atélectasie ou dans la sclérose périfocale.

Un autre caractère, moins formel, est la prédominance de ces lésions chez la femme. Dans notre modeste statistique, le sexe féminin était incriminé trois fois sur quatre.

Enfin, un caractère majeur de ces lésions réside dans leur évolution toujours favorable. Il n'a été signalé, à notre connaissance, ni récidive ni métastase extrathoracique.

CARACTÈRES HISTOLOGIQUES

Une étude histologique précise des lésions permet de reconnaître trois formes microscopiques essentielles.

Forme lobulaire :

Les nids cellulaires sont juxtaposés et situés au contact les uns des autres ; ils sont situés volontiers dans une plage de sclérose. Les colorations électives montrent qu'entre ces nids peuvent exister des fibres élastiques ; en tout cas, chaque nid cellulaire est enserré par une fibre de réticuline.

Forme intra-alvéolaire :

Bien souvent, les *tumourlets* s'insèrent sur une cloison interalvéolaire. Elles occupent en partie la lumière de l'alvéole et elles réalisent un petit bourgeon. Parfois, la prolifération cellulaire occupe une cloison interalvéolaire et se prolonge par des « bourgeons » dans la lumière de deux alvéoles adjacents.

Forme bronchiolaire :

Les *tumourlets* peuvent atteindre la totalité ou une portion de la circonférence de la bronchiole. Elles peuvent n'occuper que la lumière bronchiolaire mais souvent elles sont à la fois endobronchiolaires et péribronchiolaires, intéressant et débordant ainsi la paroi du conduit aérien.

Il peut être difficile de préciser si la lésion siège dans une bronchiole ou dans un alvéole atélectasié ; la présence de quelques vestiges de cils vibratiles permettra, bien sûr, dans certains cas, de prouver le siège bronchiolaire de ces nids cellulaires.

Qu'il s'agisse de formes lobulaires, intra-alvéolaires ou bronchiolaires, les *tumourlets* sont toujours multiples. Elles se disposent autour d'une lésion pulmonaire « principale » mais demeurent toujours dans l'aire de cette lésion. Les formes histologiques décrites ci-dessus sont généralement associées.

NATURE DES « TUMOURLETS »

Si les caractères anatomo-cliniques et histologiques des *tumourlets* sont parfaitement établis, l'interprétation de ces lésions, en revanche, est encore l'objet de désaccords.

Certains auteurs tiennent pour la nature dystrophique des *tumourlets*. Ils avancent que les nids cellulaires, faits d'éléments parfaitement réguliers, se voient essentiellement dans des plages d'atélectasie et. notamment, à l'intérieur des lumières alvéolaires. Les *tumourlets* seraient, alors, le résultat de la prolifération du revêtement alvéolaire.

D'autres voient dans les *tumourlets* le résultat d'un processus tumoral car la prolifération cellulaire est trop compacte pour ressortir à une simple dystrophie. Bien plus, les cellules ne sont pas cubiques comme celles observées dans l'atélectasie mais fusiformes. Enfin, toutes les tumeurs ne sont pas intra-alvéolaires ; des études très précises, après colorations électives, ont permis de se

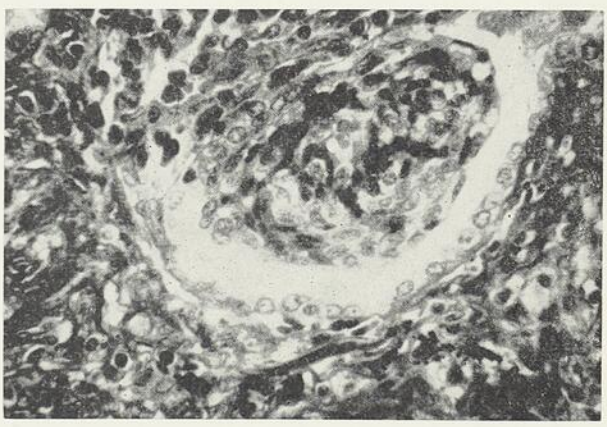


Figure 3. — *Tumourlet* intra-alvéolaire.

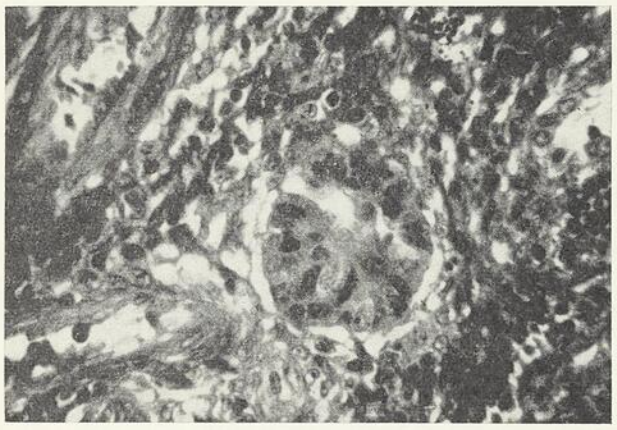


Figure 4. — Propagation intralymphatique d'une *tumourlet.*

convaincre que les nids cellulaires peuvent occuper une cloison interalvéolaire ou un septum.

Les tenants de la nature tumorale des *tumourlets* divergent cependant quant à l'appréciation du degré de malignité de ces lésions. Pour les uns, il s'agit d'une tumeur bénigne car ni récidives ni métastases n'ont été prouvées. Pour d'autres, certains des caractères des *tumourlets* sont ceux que l'on peut observer au cours de l'évolution d'une tumeur maligne ; en effet, des propagations intralymphatiques et ganglionnaires régionales ont été observées.

Il est bien difficile de trancher. Il faut reconnaître que quelques caractères des *tumourlets* plaident cependant en faveur de la malignité de ces lésions et l'on peut s'étonner que certains auteurs, tout en admettant l'existence de propagations ganglionnaires, prônent une origine dystrophique.

Si ces tumeurs sont des cancers, il faut bien reconnaître qu'il s'agit de tumeurs très particulières qui, très différentes sans doute des carcinoïdes bronchiques garderaient, comme ces derniers, une évolution strictement locorégionale et un pronostic excellent.

BIBLIOGRAPHIE

1. CURETON, R. J. R., et HILL, I. M., Malignant change in bronchiectasis, *Thorax*, **10** : 131-136, 1955.
2. GRAY, S. H., et CORDONNIER, J., Early carcinome of the lung, *Arch. Surg.*, **19** : 1618-1626, 1929.
3. KING, L. S., Atypical proliferation of bronchiolar epithelium, *Arch. Path.*, **58** : 59-70, 1954.
4. PETERSEN, A. B., HUNTER, W. C., et SNEEDER, V. D., Histological study of five minute pulmonary neoplasms believed to represent early bronchogenic carcinoma, *Cancer*, **2** : 991-1004, 1949.
5. SPAIN, D. M., et PARSONNET, V., Multiple origin of minute bronchiolargenic carcinomas, *Cancer*, **4** : 277-285, 1951.
6. SPENCER, H., et REABURN, C., Atypical proliferation of bronchiolar epithelium, *J. Path. Bact.*, **67** : 187-193, 1954.
7. STEWART, M. J., et ALLISON, P. R., A microscopic form of oat-cell carcinoma in a bronchiectatic lung, *J. Path. Bact.*, **55** : 105-107, 1943.
8. WHITWELL, F., Tumourlets of the lung, *J. Path. Bact.*, **70** : 529-541, 1955.
9. WOMACK, N. A., et GRAHAM, E. A., Epithelial metaplasia in congenital cystic disease of the lung. Its possible relation to carcinoma of the bronchus, *Amer. J. Path.*, **17** : 645-654, 1941.

VARIATIONS HISTOCHIMIQUES ET ULTRASTRUCTURALES DE LA MAMELLE DE SOURIS DANS DIFFÉRENTS ÉTATS FONCTIONNELS *

Mme J. GIRARDIE, A. PORTE, Ch.-M. GROS et Y. LE GAL,†
Strasbourg.

La mamelle de souris a été étudiée au microscope électronique à divers stades d'évolution : gestation, lactation, involution et en période de repos. Nous avons essayé d'établir quelques corrélations entre les variations ultrastructurales et certains tests histochimiques. Nos résultats ont été en partie publiés (2 et 3) ; nous les résumons ici très brièvement.

1. Chez la souris, il existe un parallélisme évident entre la disparition de l'activité leucine aminopeptidasique et l'installation des phénomènes sécrétoires dans la glande mammaire. La même constatation a été faite chez la ratte et la vache (4). Nettement positive chez la souris vierge et gestante, la réaction devient brutalement négative au moment de la lactation et redevient positive en fin de lactation (vers le 28e jour). Le sevrage après 10 jours de lactation entraîne une réapparition de la positivité vers le deuxième ou le troisième jour d'involution (figure 1).

Les activités phosphatasiques acide et alcaline, ainsi que l'activité estérasique non spécifique ne présentent pas de variations appréciables en rapport avec les modifications physiologiques de la glande mammaire.

L'incorporation de leucine tritiée paraît indépendante de l'activité leucine aminopeptidasique. Intense durant la lactation, elle a lieu également pendant toute la période de gestation et même dans la glande au repos.

2. La recherche du fer par la réaction de Perls est négative dans la glande mammaire chez la souris vierge et chez la primipare gestante. La réaction devient positive après le sevrage et persiste chez la multipare dans la mamelle au repos et pendant la première période de la gestation. On ne peut mettre le fer en évidence dans l'épithélium glandulaire pendant la lactation. Ces observations sont en accord avec les données classiques (1).

Le fer est localisé au niveau de lipopigments fortement colorables par le bleu de Nil et le PAS. Au microscope électronique, il apparaît sous forme de particules de ferritine dans des corps granulo-membranaires présentant l'aspect caractéristique des lipopigments. Dans l'épithélium mammaire après sevrage, les particules de ferritine s'agglomèrent en corps denses analogues aux sidérosomes des cellules réticulaires endothéliales (figures 2 et 3).

Le cycle du fer dans la glande mammaire n'a pas une signification physiologique claire. Il ne semble pas jouer un rôle métabolique essentiel (absence chez la primipare gestante) ; l'incorporation massive de fer dans les cellules au moment de l'involution de la glande correspond peut-être à une reprise de fer démasqué à partir des constituants du lait (1). Le fer lié aux lipopigments ne paraît pas avoir, dans la glande mammaire,

---

* Travail présenté à la VIIIe Réunion plénière de la Société anatomique de Paris (Congrès des anatomo-pathologistes de langue française), à Montréal, le 13 septembre 1965.

† Chaire d'electro-radiologie (professeur C.-M. Gros) et Institut d'anatomie pathologique (professeur Y. Le Gal), Faculté de médecine de Strasbourg.

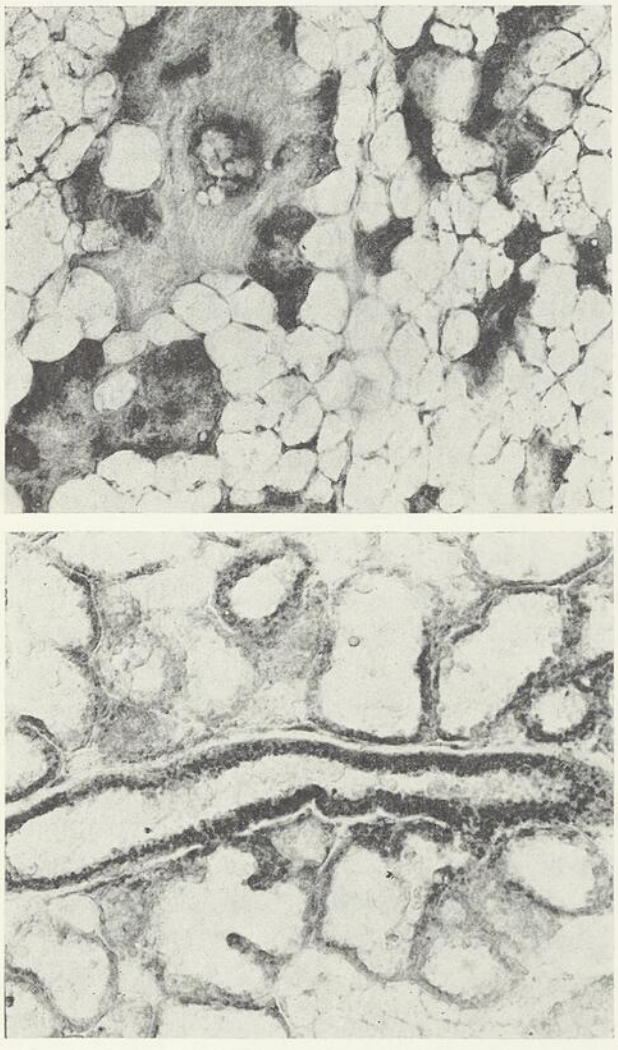


Figure 1. — Variation de l'activité leucine aminopeptidasique.

En haut: Gestation. Ilots glandulaires fortement positifs disséminés dans le tissu adipeux (Gr. ×200).

En bas: Début d'involution. Mélange de structures acineuses négatives et légèrement positives. Galactophore très positif au centre (positivité permanente des galactophores) (Gr. ×400).

une signification différente de celui retrouvé dans les lipopigments d'autres tissus (zone réticulée de la cortico-surrénale, par exemple).

3. La microscopie électronique montre que les lipopigments s'élaborent à partir des structures golgiennes dans l'épithélium mammaire. Une tendance des structures golgiennes à s'agglomérer en formant des corps granulo-membraneux plus ou moins volumineux et denses se retrouve dans la mamelle de souris vierge (figure 4), et gestante. Ces aspects ne se retrouvent pas dans les cellules à activité sécrétoire où l'appareil de Golgi intervient dans la maturation et l'excrétion des grains de sécrétion protéiques.

Il est tentant d'établir un rapport entre l'activité leucine aminopeptidasique et la tendance involutive des structures golgiennes suggérant l'existence d'un mécanisme régulateur contrôlant le potentiel sécrétoire des cellules glandulaires en dehors des périodes de lactation. Nous n'avons

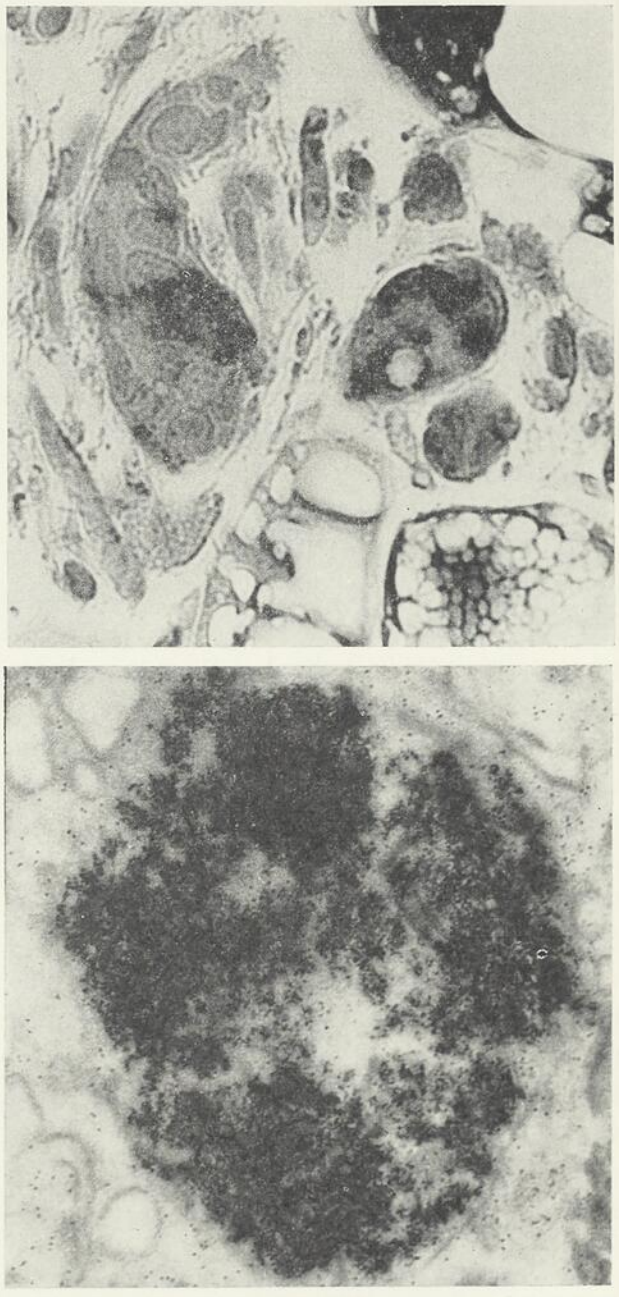


Figure 2. — Fer dans la glande en involution.

En haut: Coupe semi-fine. Réaction de Perls (Gr. ×700).

En bas: Image électronique. Agglomérat de particules de ferritine délimité par une membrane; particules dispersées (Gr. ×18 000 (coupe non colorée).

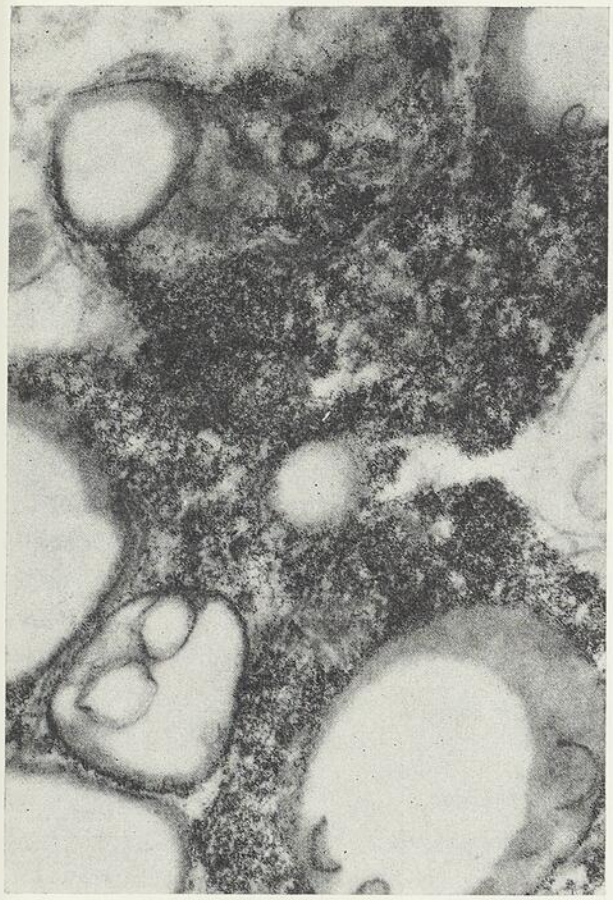


Figure 3. — Dépôts de ferritine associés à des formations membranaires et des corps lipidiques (coupe non colorée). (G. ×45 000).



Fibure 4. — Mamelle de souris vierge. Involution des structures golgiennes dans les cellules acineuses; absence de ferritine. (Gr. ×20 000).

pu étayer cette hypothèse par une localisation précise de l'activité enzymatique à l'échelle ultrastructurale.

4. Des phénomènes sécrétoires caractéristiques (apparition de granules protéiques dans les cavités golgiennes et d'enclaves lipidiques dans le hyaloplasme) peuvent être déjà observés dans l'épithélium mammaire à des stades précoces de gestation (au septième jour chez la multipare). Ces phénomènes s'intensifient en fin de gestation et sont responsables de la formation des « corpuscules de Donnè », caractéristiques des sécrétions colostrales. Ces corps dérivent de cellules épithéliales qui se chargent de produits de sécrétion et desquamment secondairement. Leur formation traduit un trouble excrétoire lié à une activité sécrétoire trop précoce (gestation) ou prolongée (sevrage).

BIBLIOGRAPHIE

1. Bässler, R., Über die Entsehung des Eisenpigmentes in der Milchdrüse im electronenmikroskopischen Bild, *Acta histochem., suppl. Allem.*, **3** : 130-141, 1963.
2. Girardie, J., Gros, C.-M., Le Gal, Y., et Porte, A., Sur la formation des corpuscules de Donne dans la mamelle de souris. Étude au microscope électronique, *C. R. Soc. Biol.*, **158** : 1940-1942, 1964.
3. Girardie, J., et Porte, A., Sur la variation de l'activité leucine aminopeptidasique dans la mamelle de souris. Sa relation avec certains aspects ultrastructuraux, *C. R. Soc. Biol.*, **159** : 748-750, 1965.
4. Talenti, S., et Hopsu, V. K., Leucine aminopeptidase in the mammary gland of the cow and rat, *Nature*, **191** : 86-87, 1961.

TUMEUR À CELLULES GRANULEUSES DE LA TRACHÉE *

P. JOBARD, M. VANDOOREN, J. BAUDOUIN,
Mme J. PELLETIER et G. DEZILE,†
Tours.

Les tumeurs à cellules granuleuses de la trachée ne sont pas fréquentes. Les éléments des observations publiées sont résumés dans le tableau I.

Notre cas personnel concerne une jeune femme de 22 ans, mère de trois enfants, ouvrière dans une usine de montage de condensateurs. En mars 1964, à la suite d'un épisode bronchitique s'installe un syndrome associant toux, essoufflement à l'effort et oppression nocturne d'apparition brutale avec exagération des symptômes lors de petits

TABLEAU I

Tumeurs à cellules granuleuses de la trachée

AUTEURS	ÂGE, SEXE, ANTÉCÉDENTS	LOCALISATION	MACROSCOPIE	TRAITEMENT	RÉSULTATS
FRENCKNER 1938	28 ans, F. Paralysie infantile à 8 ans. Dyspnée progressive depuis un an.	Paroi postérieure, plusieurs cm au-dessous du larynx.	Tumeur pédiculée de 2,5 cm de long, remplissant les 2/3 de la lumière trachéale.	Excision locale par trachéotomie.	Pas de récidive après 3 mois.
BUDZINSKI 1953	73 ans, F. « Fibrosarcome » trachéal excisé 14 ans auparavant au même endroit.	Face latérale gauche, 1,5 cm dessous des cordes vocales.	Tumeur de 13 × 11 mm à surface non ulcérée.	Excision locale sous laryngo-trachéotomie.	En bonne santé après l'intervention.
NORA et coll. 1961	23 ans, M., noir. Toux et expectoration abondante depuis un an et demi.	Près de la bifurcation.	Masse de 1,5 cm dépassant la carène et s'étendant dans les 2 bronches souches.	Exérèses partielles par bronchoscopie. Radium après la 2e exérèse.	Récidive 6 ans après la première intervention.
ARCHER et coll. 1963	56 ans, F., noire. Asthme chronique depuis 16 ans. 3 pneumonies à 30, 44 et 54 ans.	Paroi postérieure, après de la bifurcation.	Tumeur de 2,5 cm infiltrant toute l'épaisseur de la paroi trachéale.	Résection segmentaire de la trachée.	Mort par complication post-opératoire.
NAZAROVA et coll. 1963	44 ans, F. Enrouement depuis 3 ans.	Paroi postérieure, partie inférieure du larynx et 2 anneaux trachéaux.	Tumeur de 8 × 14 mm	Excision locale sous laryngo-trachéotomie.	Pas de récidive après 1 an ½.
Observation personnelle 1965	22 ans, F. Toux et dyspnée depuis 10 mois.	Tiers inférieur. Paroi postérieure et latérale gauche.	Tumeur polypeuse de 1,5 cm et infiltration de la paroi postérieure et latérale gauche (2,5 cm × 2 cm × 1,5 cm)	Résection circulaire avec suture bout-à-bout.	En bonne santé 6 mois après l'intervention.

* Travail présenté à la VIIIe Réunion plénière de la Société anatomique de Paris (Congrès des anatomo-pathologistes de langue française), à Montréal, le 13 septembre 1965.

† Laboratoire d'anatomie pathologique, Chaire de pathologie chirurgicale, et Service de pneumophtisiologie du Centre hospitalier et universitaire de Tours (Indre-et-Loire), France.

épisodes infectieux respiratoires. Pas d'antécédents allergiques. La malade a été changée de poste de travail, toux, dyspnée, vertiges, nausées ayant été attribués aux vapeurs et poussières de son atelier.

En janvier 1965, le cliché thoracique standard est normal, mais la trachéoscopie montre dans le tiers inférieur une formation tumorale pâle, bourgeonnante, implantée sur la face gauche, obstruant les trois quarts de la lumière. La biopsie permet le diagnostic de tumeur à cellules granuleuses. Les examens radiologiques précisent la localisation de la tumeur.

L'intervention chirurgicale est pratiquée le 8 mars 1965 par les docteurs Vandooren et Roy, le docteur Vallet et madame Vandooren assurant l'anesthésie. Abord par thoracotomie axillaire droite selon Mathey légèrement prolongée vers le bas. Résection circulaire d'un segment de quatre cm de trachée et suture bout à bout. Bronchoplégie totale pendant une semaine. Les soins postopératoires : antibiotiques, aérosols, aspirations bronchiques répétées à la sonde, permettent de ne pas pratiquer de trachéotomie. La bronchoscopie au 20^{e} jour montre une trachée propre, largement perméable avec une ligne de suture nette.

Examen macroscopique :

La tumeur infiltre la partie postérieure et la partie latérale gauche de la paroi trachéale et constitue une masse polypeuse sessile de 1,5 cm de diamètre environ à surface bourgeonnante. Elle édifie par ailleurs une masse de 2,5×2×1,5 cm à développement extrinsèque.

Examen histologique :

Tumeur à cellules granuleuses classique, revêtue par un épithélium cylindrique cilié ou malpighien, non ulcéré. A la périphérie de la tumeur, des faisceaux musculaires lisses longitudinaux sont hypertrophiés et certains contiennent des cellules granuleuses isolées sans rapports avec le réseau capillaire intramusculaire. Sur la face médiastinale de la tumeur, on rencontre quelques nodules de cellules granuleuses à disposition périnerveuse. Dans les végétations endotrachéales, des cellules

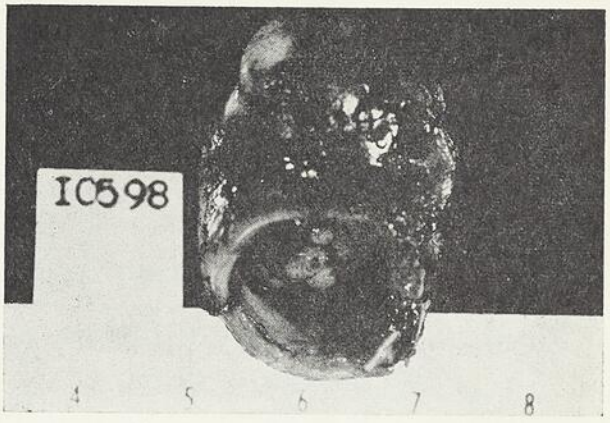


Figure 1. — Aspect macroscopique de la pièce opératoire. Masse polypeuse intratrachéale à surface bourgeonnante et expansion extrinsèque de la tumeur en arrière et à gauche.



Figure 2. — Coupe transversale, grossissement de loupe (coloration : hémalun-érythrosine safran). L'infiltration des cellules granuleuses dépasse largement la zone d'implantation de la zone polypeuse, s'étendant de part et d'autre des extrémités des anneaux cartilagineux.

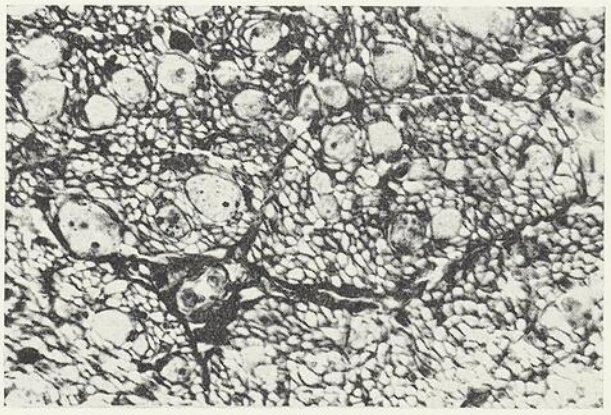


Figure 3. — (Coloration PA-SM de Gömori et Jones, fort grossissement). Cellules granuleuses contenant des sphérules colorées par le PA-SM. Elles sont situées dans les fascicules musculaires à distance de la paroi des capillaires.

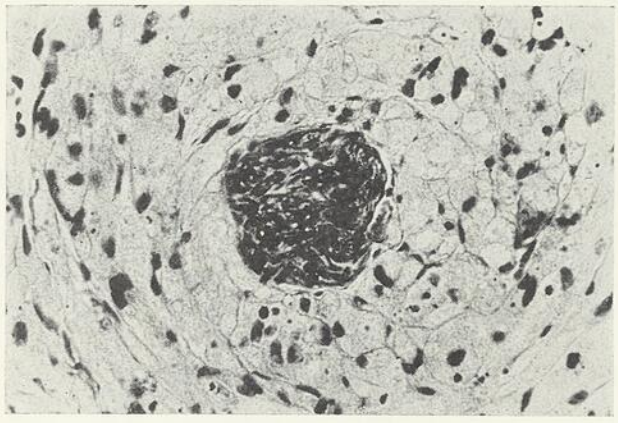


Figure 4. — (Coloration PA-SM de Gömori et Jones, fort grossissement). Les sphérules colorables par le PA-SM sont rares dans les cellules périnerveuses.

granuleuses à disposition péricapillaires sont visibles.

Il paraît illusoire de vouloir rechercher une histogénèse univoque pour les tumeurs à cellules granuleuses, des éléments d'origines tissulaires différentes, musculaire, schwanienne, conjonctive, pouvant coexister dans la même lésion, ainsi que le pensait Masson.

Les tumeurs à cellules granuleuses sont en fait généralement considérées maintenant comme des lésions dégénératives ou dystrophiques plutôt que véritablement tumorales et leur pronostic est habituellement bénin. Parmi les 11 cas d'évolution maligne retenus par Gamboa, aucune localisation bronchique ou digestive ne figurait.

BIBLIOGRAPHIE

1. ARCHER, L. A., HARRISON, R. W., et MOULDER, P. V., Granular cell myoblastoma of the trachea and carena treated by resection and reconstruction, *J. Thorac. and Cardio-Vasc. Surgery*, **45** : 539-547, 1963.
2. BUDZINSKI, R., Un cas rare de myoblastome de la trachée, *Otolaryngol. pol.*, **7** : 133-138, 1953.
3. FRENCKNER, P., The occurrence of so called myoblastomas in the mouth and upper air passages. Report of five cases, *Acta. Otolaryng.*, **26** : 689-701, 1938.
4. GAMBOA, L. G., Malignant granular cell myoblastoma, *Arch. Path.*, **60** : 663-669, 1955.
5. MASSON, P., Tumeurs humaines. 2e éd., *Maloine*, Paris, 1956.
6. NAZAROVA, G. F., et JUDOV, N. N., Myome myoblastique localisé dans la trachée, *Vestnik otorino-laringologii*, **5** : 99-101, 1963.
7. NORA, P., NOVAK, G. M., et HOLMES, G. W., Granular cell myoblastoma of the bronchus, *Thorac. Surg.*, **35** : 651-658, 1961.

À PROPOS DE L'EXAMEN SYSTÉMATIQUE DE 4 000 PIÈCES ANATOMIQUES: FRÉQUENCE DES ACCIDENTS VASCULAIRES CÉRÉBELLEUX CHEZ L'ADULTE ET LE VIEILLARD *†

R. LEVILLAIN,[1] R. CLUZAN et M. A. de MAUBLANC
(avec la collaboration technique de
Mme J. HOANG-DAO *et* J. CHAMPAGNE),
Besançon.

Matériel d'étude :

Quatre mille onze cas ont été étudiés depuis 1949 : 1 377 cerveaux de sujets de plus de 60 ans ont été prélevés à l'Hospice d'Ivry ; 2 634 cerveaux de sujets âgés de 20 à 100 ans à l'Hôpital de Bicêtre.

Le prélèvement a été systématique, et aucun choix n'est intervenu parmi les sujets. Seul le recrutement administratif de ces hôpitaux peut entrer en ligne de compte dans ces statistiques et leur donner un caractère particulier.

Toutefois, il s'agit d'hôpitaux généraux recevant des malades de toutes spécialités (neurologie, cardiologie, endocrinologie, chirurgie . . .).

Mais l'Hospice d'Ivry reçoit en priorité les malades âgés de plus de 60 ans. Et la plupart des divisions d'hospitalisation sont réservées aux femmes (trois fois plus de femmes que d'hommes).

Moyens d'étude :

Tous les cerveaux prélevés ont été fixés dans le formol salé, dans de grands récipients en matière plastique, afin d'éviter les déformations de l'organe.

Le plus souvent possible, la perméabilité des vaisseaux du cou a été contrôlée pendant la nécropsie.

L'aspect extérieur des méninges, des vaisseaux et des diverses circonvolutions a été noté sur l'organe frais, puis sur l'organe fixé.

Après fixation des pièces il a été effectué des coupes frontales de cinq millimètres d'épaisseur, dans le cerveau, le cervelet et le tronc.

Les résultats observés ont été consignés systématiquement sur des feuilles ronéotypées d'un modèle constant, afin de permettre toutes les confrontations et l'établissement de fiches perforées.

Des photographies ont été prises chaque fois que cela a été nécessaire.

Les renseignements fournis par ces examens systématiques sont notés dans les tableaux I, II et III.

TABLEAU I

Lésions vasculaires cérébrales et cérébelleuses observées à l'Hôpital de Bicêtre et à l'Hospice d'Ivry sur un total de 4 011 autopsies

LÉSION NOMBRE DE CAS	NOMBRE DE CAS	POURCENTAGE
Lésions vasculaires	1 718	42,8
Ramollissement cérébral	1 032	25,7
Ramollissement cérébelleux	394	9,8
Hémorragie cérébrale	195	4,9
Hémorragie méningée	140	3,5

* Travail présenté à la VIIIe Réunion plénière de la Société anatomique de Paris (Congrès des anatomo-pathologistes de langue française), à Montréal, le 13 septembre 1965.

† Travail de la Chaire d'anatomie pathologique de l'École nationale de médecine et de pharmacie de Besançon, du Laboratoire de neuropathologie de l'Hôpital de Bicêtre et du Service de médecine de l'Hospice d'Ivry.

Ce travail a été effectué grâce à l'aide de la Fédération mondiale de neurologie.

1. Professeur Robert Levillain, 38, rue Léo-Lagrange, (94) Le Kremlin-Bicêtre (Val-de-Marne), France.

TABLEAU II

Pourcentages des lésions vasculaires dans chaque groupe d'âges

ÂGES	LÉSIONS VASCULAIRES	RAMOLLISSEMENTS CÉRÉBRAUX	RAMOLLISSEMENTS CÉRÉBELLEUX	HÉMORRAGIES CÉRÉBRALES	HÉMORRAGIES MÉNINGÉES	NOMBRE TOTAL DE CAS
20-60 ans (Bicêtre)	36,1%	13,7%	4,9%	6,1%	5,8%	664
61-100 (Bicêtre)	42,8%	25,9%	10,1%	5,9%	4,1%	1970
61-100 (Ivry)	43,8%	32,6%	14,6%	2,6%	1,9%	573

Chez les sujets les plus jeunes (20 à 60 ans) les ramollissements sont beaucoup moins fréquents que chez les sujets plus âgés, alors que le pourcentage global des accidents vasculaires est à peine moins élevé.

Le nombre des hémorragies est de deux à trois fois plus important à Bicêtre qu'à Ivry. Cela tient au mode de recrutement des malades.

TABLEAU III

Répartition des ramollissements et hémorragies
(sujets de 60 à 100 ans)

	HÔPITAL DE BICÊTRE	HOSPICE D'IVRY
Nombre de cas :		
Hommes	1 020	333
Femmes	950	1 044
Répartition :		
Absence de lésions vasculaires	55%	50%
Accidents malaciques	36%	41%
Accidents hémorragiques	10%	5%

Seuls ont été retenus les résultats se rapportant à la pathologie vasculaire de l'encéphale.

Afin de mieux comprendre la pathogénie des ramollissements cérébraux et cérébelleux, des injections intravasculaires de substances opaques aux rayons X ont été pratiquées dans 52 cas. Après examen de la morphologie extérieure du cerveau et du cervelet, des radiographies ont été faites sur des tranches frontales, sagittales ou pariétales. Tous les clichés radiographiques ont été conservés, les zones intéressantes ont été agrandies et leur étude est en cours.

Pour les tranches présentant des lésions, une technique de clarification a été appliquée, afin d'associer à l'image radiographique la notion stéréoscopique. Ces fragments, après observation, ont été traités par les techniques de routine en paraffine ou celloïdine.

Utilisation des documents :

Des tableaux et des courbes ont été établis, afin de mettre en évidence la répartition du nombre des cas étudiés en fonction de l'âge et du sexe (figure 1) ; il en est de même des pourcentages des diverses lésions vasculaires (figures 2 et 3).

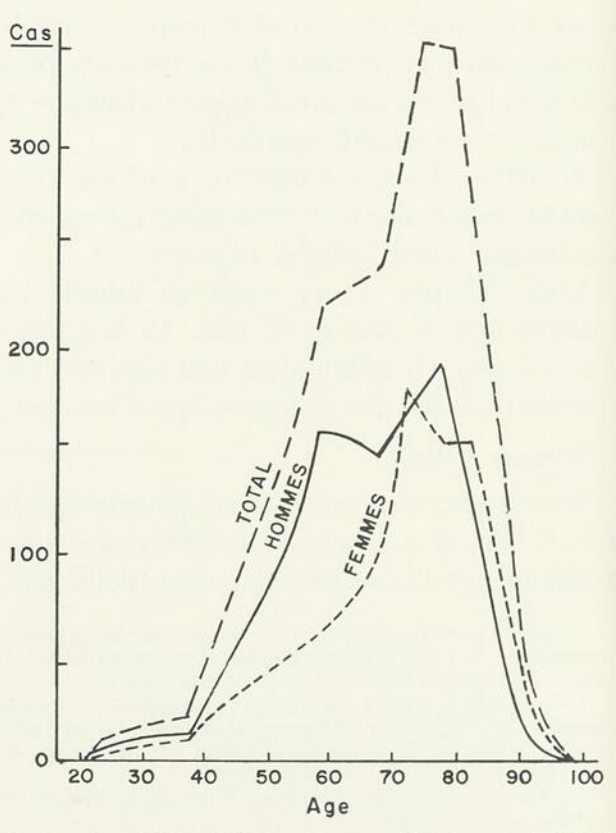


Figure 1. — Répartition des accidents vasculaires selon l'âge et le sexe.

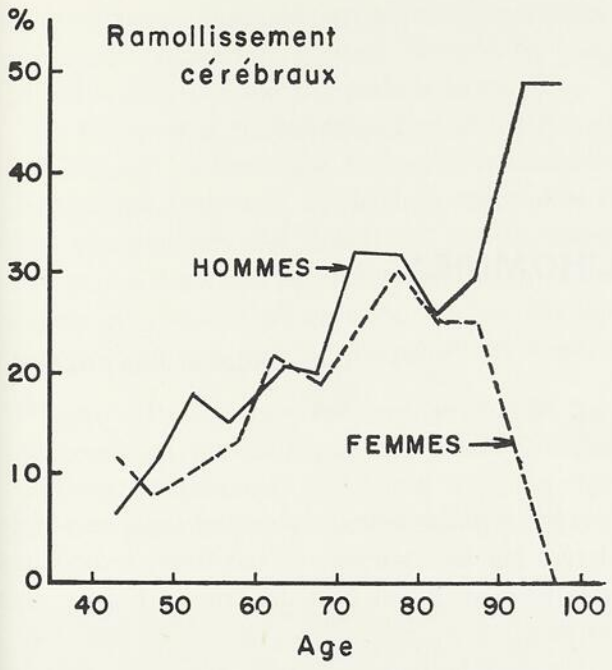


Figure 2. — Variations du pourcentage des ramollissements cérébraux en fonction de l'âge.

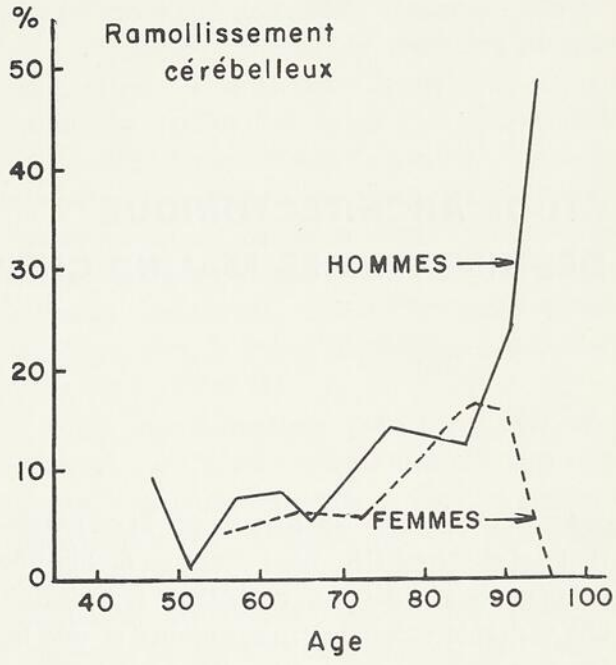


Figure 3. — Variations du pourcentage des ramollissements cérébelleux en fonction de l'âge.

L'incidence de l'athérome, de l'hypertension artérielle et des diverses affections (diabète . . .) sur la fréquence des accidents vasculaires ne peut être rapportée ici.

De même il n'est pas possible dans cette courte note d'envisager les diverses localisations dans le cerveau, le cervelet ou le tronc des foyers lésionnels. Mais ces recherches ont été effectuées.

En conclusion, cette étude des accidents vasculaires au niveau du système nerveux central, chez l'adulte et le vieillard, repose sur 4 011 pièces anatomiques (tableau II et III, figure 1).

Dans 57 pour cent des cas l'encéphale ne présente pas de lésion vasculaire, il existe 25 pour cent de ramollissements cérébraux, neuf pour cent de ramollissements cérébelleux, cinq pour cent d'hémorragies cérébrales et trois pour cent d'hémorragies méningées (tableau I).

Chez l'homme, le pourcentage des ramollissements cérébraux et cérébelleux croît avec l'âge ; chez la femme il existe un maximum de lésions malaciques vers 80-85 ans et le taux de ces accidents va ensuite en décroissant (figure 3).

Le nombre de ramollissements cérébelleux (neuf pour cent du nombre total des pièces examinées) est plus important que ne le laisse supposer la clinique.

Les hémorragies cérébrales, cérébro-méningées et méningées, sont fréquentes entre 50 et 60 ans, et dans ces cas on trouve assez fréquemment une malformation vasculaire. Chez les sujets plus âgés les syndromes hémorragiques sont souvent liés à des traitements anticoagulants.

Toutefois, les manifestations hémorragiques apparaissent peu fréquentes dans cette statistique : elles entraînent fréquemment une mort rapide et brutale qui ne permet pas le transport du malade à l'hôpital ou qui rend suspect un décès dans un lieu privé ou public, et le sujet est alors confié au médecin légiste.

ÉTUDE ARCHITECTONIQUE DES HÉPATOMES MALINS CHEZ L'HOMME*

Louis ORCEL et Jean ROLAND,†

Paris.

Au cours d'études antérieures sur la cancérisation des cirrhoses (18), nous avons pu établir que le nodule de régénération cirrhotique représentait une véritable « zone de cancérisation » et que les foyers néoplasiques, multicentriques au début, finissaient par confluer pour donner des masses tumorales plus volumineuses. Nous avions également montré que, dans les cholangiomes malins sans cirrhose, cette zone de cancérisation débutante siégeait dans la région paraportale (17).

La présente note a pour but de définir la systématisation générale des lésions dans les hépatomes malins sans cirrhose et de préciser la signification biologique possible de cette région paraportale en matière de cancer hépatique primitif.

La technique d'examen topographique, mise au point par l'un de nous avec G. Feignoux, est inspirée par les données de Couinaud sur la segmentation hépatique : elle consiste à débiter l'organe en tranches orientées selon un plan frontal, à fixer ces tranches, puis à repérer soigneusement, par cathétérisme des vaisseaux à l'aide d'une fine soude souple, les différents secteurs et segments du foie (77). La situation des masses tumorales peut être ainsi correctement précisée et trois notions importantes se dégagent, confirmées par les contrôles histologiques :

1° Les plages néoplasiques sont séparées par de larges bandes fibreuses, en territoires secondaires que lobulent à leur tour des tractus fibreux plus étroits ;

2° Dans les bandes les plus larges, les pédicules sectoriels portes et sus-hépatiques, normalement séparés par le territoire parenchymateux segmentaire, cheminent presque côte à côte au sein d'un tissu fibreux où pullulent les pseudocanalicules biliaires : tout se passe comme si la tumeur, en

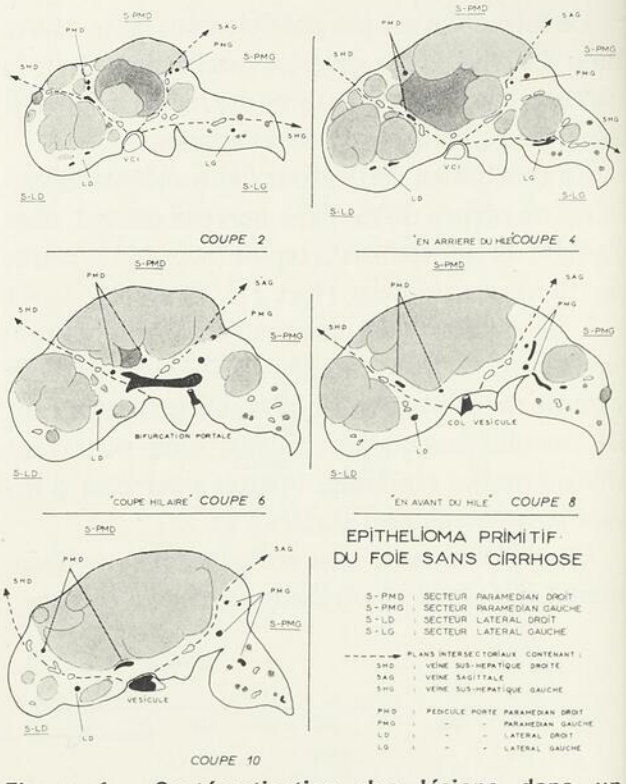


Figure 1. — Systématisation des lésions dans un hépatome malin sans cirrhose.

* Travail présenté à la VIII[e] Réunion plénière de la Société anatomique de Paris (Congrès des anatomo-pathologistes de langue française), à Montréal, le 13 septembre 1965.

† Travail de la chaire d'anatomie pathologique de la Faculté de médecine de Paris (professeur J. Delarue) et du Service central d'anatomie pathologique de l'Hôpital Beaujon (professeur agrégé L. Orcel).

se développant dans une partie d'un secteur déterminé, provoquait la régression fibreuse de toute la zone sectorielle non tumorale adjacente ;

3° Les tractus fibreux plus fins lobulant irrégulièrement les territoires tumoraux secondaires, contiennent également des lacunes vasculaires et des pseudocanalicules biliaires : ils paraissent répondre à des zones parenchymateuses involuées depuis plus longtemps, en sorte que les éléments des pédicules ont presque complètement disparu.

Ainsi, l'étude topographique, pratiquée dans des conditions favorables, de foies non cirrhotiques porteurs d'hépatomes, révèle une véritable organisation structurale des formations épithélioma-

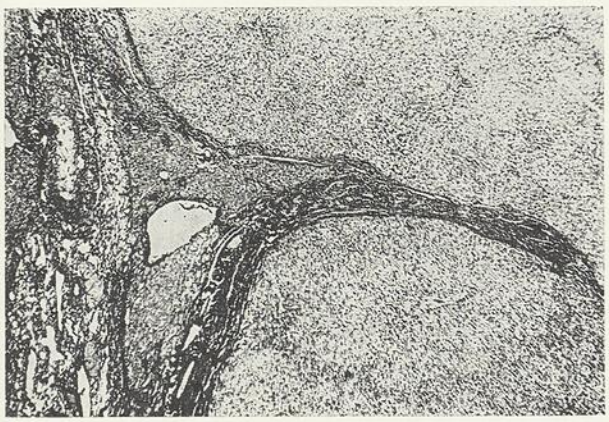


Figure 2. — Hépatome multinodulaire sans cirrhose: disparition progressive des éléments d'un espace porte dans une mince bande fibreuse lobulant la tumeur.

teuses par rapport à la segmentation biologique de l'organe et suggère leur origine multicentrique avec confluence secondaire.

Que représentent alors les foyers néoplasiques proprement dits et à partir de quels territoires se sont-ils développés ?

Lorsqu'on recherche dans les zones macroscopiquement les mieux épargnées par la tumeur, les plus petits foyers épithéliomateux, on les décèle sous forme de plages arrondies très exiguës, occupant régulièrement la région paraportale : elles refoulent légèrement le parenchyme adjacent dont les travées s'amenuisent et se collabent progressivement jusqu'à disparaître, en même temps que la réticuline se collagénise. A côté de ces plages de morphologie nettement maligne, d'autres, moins typiques, réalisent de véritables « formes de passage » avec la parenchyme sain et sont identiques à celles décrites par l'un de nous dans les foies cirrhotiques sous le nom de foyers ou nodules d'hyperplasie atypique (18). Ces diverses formations paraissent bien répondre à des étapes successives de cancérisation, car on les retrouve, identiques, sur les documents expérimentaux, avec la même localisation paraportale (4, 9, 15, 19, 20 et 24).

Mêlés aux formations précédentes, on peut observer des foyers épithéliomateux plus complexes, « en feuille de trèfle », dont les contours polycyliques sont soulignés par une bande scléreuse bien définie ; les fines bandes fibreuses qui résultaient du collapsus des travées hépatiques entourant les nodules élémentaires, sont retrouvées au sein des zones polycycliques, comme les témoins de la coalescence de ces petits foyers « initiaux ». Les notions de multicentrisme et de confluence se confirment donc à l'échelon lobulaire et la région paraportale est véritablement le lieu électif de ces remaniements élémentaires.

Or les récentes recherches de Rappaport et coll. (21, 22 et 23) font de cette région paraportale un territoire biologique privilégié : pour ces auteurs, les unités structurales et fonctionnelles hépatiques, groupées en acinus simples et complexes, ne seraient pas les lobules vasculaires classiques de Kiernan, mais des petites masses de parenchyme disposées comme des baies autour des ramifications de la veine porte, les veinules sus-hépatiques draînant la périphérie de plusieurs unités. Certaines activités enzymatiques (succino-déhydrogénase, cytochrome-oxydase) seraient concentrées dans le segment juxtaportal de ces acini ; là également, débuteraient les processus hyperplasiques aboutissant notamment à l'édification des nodules de régénération des cirrhoses [Fiessinger et Albot (8) ; Hartroft (13)]. Si l'on se souvient que la prolifération hyperplasique va de pair avec le développement presque exclusif de la circulation artérielle paraportale (2, 10, 11, 14 et 25), les notions précédentes prennent un relief nouveau, dans le domaine de la carcinologie.

La vascularisation artérielle des foyers néoplasiques hépatiques est connue (1, 6 et 16) et J. Delarue et coll. (5) ont récemment souligné l'importance du développement du système artériel dans les proliférations néoplasiques ; des perturbations circulatoires loco-régionales sont susceptibles de jouer un rôle dans l'apparition des foyers néoplasiques, sans qu'on puisse préciser encore le mécanisme intime de cette action.

La région paraportale, au même titre que le nodule de régénération cirrhotique qui n'en serait que l'hyperplasie anormale, apparaît donc comme une zone de cancérisation élémentaire : comme dans les cirrhoses, où des groupes de nodules de régénération peuvent être simultanément atteints, il semble que des phénomènes de cancérisation régionale, segmentaire ou sous-segmentaire, puissent se produire, intéressant d'emblée de larges groupes d'acinus.

Les plages néoplasiques provoquent, en s'accroissant, le collapsus fibreux du parenchyme adjacent, puis s'excluent progressivement de la segmentation normale du foie. Ces faits ont une portée générale : ils donnent à penser que les facteurs régissant habituellement l'équilibre tissulaire jouent un rôle dans l'histogenèse et l'extension du processus néoplasique.

RÉSUMÉ

L'étude topographique d'hépatomes malins sans cirrhose, a permis aux auteurs de définir la répartition des lésions par rapport à la segmentation biologique du foie. Les masses néoplasiques provoquent, en s'accroissant, l'involution fibreuse du parenchyme alentour, dont les pédicules portes et sus-hépatiques sont juxtaposés.

Il semble, en comparant ces données topographiques à celles des foyers initiaux de cancérisation et à l'étude des cas expérimentaux, que cette cancérisation débute dans la région paraportale (acinus de Rappaport). Des atteintes plus larges, vraisemblablement sous-segmentaires, doivent se produire et l'accroissement des masses néoplasiques se fait par confluence progressive des territoires primitivement lésés.

Ce fait, lié à ce que nous savons de la vascularisation des foyers épithéliomateux, laisse supposer que les facteurs qui régissent l'équilibre tissulaire jouent un rôle dans l'histogénèse et l'extension du cancer primitif du foie.

BIBLIOGRAPHIE

1. BREEDIS, C., et YOUNG, G., The blood supply of neoplasms in the liver, *Amer. J. Path.*, **30** : 969-986, 1954.
2. CHENDEROVITCH, J., Circulation hépatique. Étude micro-cinématographique : 1. Le foie normal du rat blanc, 2. Les cirrhoses expérimentales du rat blanc, *Path. Biol.*, **10** : 629-637, et 1187-1201, 1962.
3. COUINAUD, C., Le foie : études anatomiques et chirurgicales, *Masson et Cie*, Paris, 1957.
4. DELÂGE, J., Modes d'envahissement du parenchyme hépatique par le cancer, *Ann. Anat. Path.*, **4** : 506, 1959.
5. DELARUE, J., MIGNOT, J., BULLIARD, A., Études sur la vascularisation des cancers du gros intestin, *Presse méd.*, Paris, **64** : 2164-2167, 1956.
6. EDMONDSON, H. A., Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts, *Armed Forces Institute of Pathology*, Washington, 1958.
7. FEIGNOUX, G., Contribution à l'étude nécropsique macroscopique du foie humain, des voies biliaires et du système porte, Thèse, Paris, 1959.
8. FIESSINGER, M., et ALBOT, G., Sur le développement et le groupement des cirrhoses du foie, *Ann. Anat. Path.*, **6** : 895-930, 1929.
9. FIRMINGER, H. I., Histopathology of carcinogenesis and tumors of liver in rats, *J. Nat. Cancer Inst.*, **15** : 1427-1442, 1955.
10. FRERICHS, F. T., A clinical treatise on diseases of the liver, *The New Sydenham Society* (Londres), **2** : 28-30, 1861.
11. HALES, Mr., ALLAN, J. S., et HALL, Em., Injection corrosion studies of normal and cirrhotic livers, *Amer. J. Path.*, **35** : 909-941, 1959.
12. HANOT, V., et GILBERT, A., Études sur les maladies du foie, *Asselin et Houzeau*, éd. Paris, 1888.
13. HARTROFT, W. S., General histophysiology and histopathology of the liver, *J. Nat. Cancer Inst.*, **15** : 1463-1468, 1955.
14. KRETZ, R., Lebercirrhose, *Verh. dtsch. path. Ges.*, **8** : 54-59, 1094.
15. MACDONALD, R. A., Experimental carcinoma of the liver, *Amer. J. Path.*, **39** : 209-220, 1961.
16. MANN, J. D., WAKIM, K. G., BAGGENSTOSS, A. H., Alterations in the vasculature of the diseased liver, *Gastroenterology*, **25** : 540-547, 1953.
17. ORCEL, L., La notion d'atteinte segmentaire et de zones de cancérisation en pathologie cancéreuse hépato-biliaire, *Ann. Anat. Path.*, **1** : 329-361, 1956.
18. ORCEL, L., Les aspects structuraux des épithéliomas primitifs du foie chez l'homme. Étude de 26 cas français, *Path. Biol.*, **34** : 337-404, 1958.
19. POPPER, H., ELIAS, H., Histogenesis of hepatic cirrhosis studied by the three dimensional approach, *Amer. J. Path.*, **31** : 485-442, 1955.

20. POPPER, H., SCHAFFNER, F., Liver : structure and function, *The Blakiston Division, McGraw Hill Book,* New-York, 1957.

21. RAPPAPORT, A. M., BOROWY. Z. J., LOUGHEED, W. M., LOTTO, W. N., Subdivision of hexagonal liver lobules into a structural and functional unit, *Anat. Rec.*, **119** : 11-33, 1954.

22. RAPPAPORT, A. M., The structural and functional unit in the human liver, *Anat. Rec.*, **130** : 673-689, 1958.

23. RAPPAPORT, A. M., HIRAKI, G. Y., Histopathologic changes in the structural and functional unit of the human liver, *Acta Anat.*, Bâle, **32** : 240-255, 1958.

24. THÉRET, C., A propos des stades cancéreux dans la génèse des hépatomes au jaune de beurre, *Bull. Ass. franç. Cancer*, **64** : 197-202, 1957.

25. WRIGHT, D., The blood supply of newly developped epithelial tissue in the liver, *J. Path. Bact.*, **45** : 405-414, 1957.

MYOCARDITE NODULAIRE À CELLULES GÉANTES AVEC DÉTERMINATIONS GANGLIONNAIRE ET RÉNALE *

G. RAUBER, J. FLOQUET et H. LAPIERRE,†
Nancy.

Dans le cadre des myocardites dites de « Fiedler », il convient de mettre à part la forme « nodulaire à cellules géantes », qui présente une réelle autonomie histo-pathologique.

Le cas que nous rapportons présente la particularité de comporter une atteinte pluriviscérale de même type. Ceci nous permettra d'aborder l'étude pathogénique de cette curieuse affection, mais non pas d'en résoudre le problème étiologique, qui reste encore obscur, et n'est probablement pas univoque.

OBSERVATION

Il s'agit d'une femme de 67 ans, décédée quelques heures après son admission au Centre hospitalier (Clinique médicale A) le 28 mars 1965. Cette circonstance nous a privé de tous renseignements cliniques ou paracliniques, et c'est avec le seul diagnostic d' « insuffisance cardiaque » que nous avons été amenés à pratiquer la nécropsie.

A. AUTOPSIE (A. 129-65) :

Le cœur est modérément augmenté de volume, pesant 480 g. Sa consistance est un peu plus molle que normalement. L'épicarde est seulement un peu dépoli par places.

Les cavités ne sont pas dilatées et on ne note aucune atteinte valvulaire.

Mais dès l'ouverture du cœur, on est frappé par un aspect tacheté très particulier du myocarde intéressant essentiellement tout le ventricule gauche, y compris la cloison : si une partie du myocarde a conservé une teinte brun-rouge presque normale, il existe de nombreuses aires de dimensions très variables (pouvant atteindre plus de un cm en épaisseur sur quatre cm en largeur), disséminées sans systématisation topographique nette, mais plus fréquemment sous-épicardiques cependant (figure 1).

Ces plages, d'aspect malacique ou fibro-hémorragique, sont généralement de couleur rouge-sombre ou brunâtre au centre, gris-clair en périphérie ; leurs limites, anguleuses ou géographiques, sont cependant assez précises (figure 1).

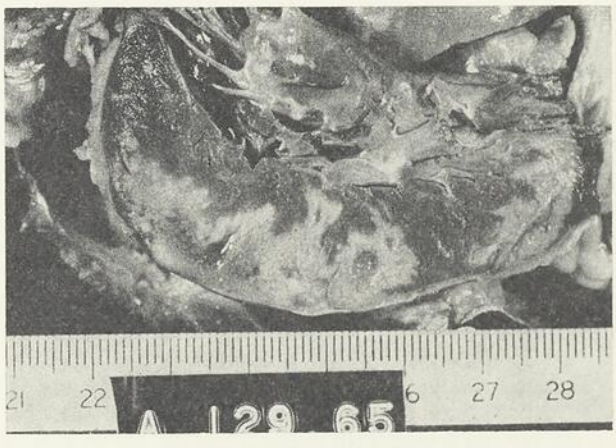


Figure 1. — Paroi ventriculaire gauche. Vue macroscopique (×1).

Toutes les branches coronaires explorées avec soin ne comportent qu'un athérome modéré, sans aucune thrombose ou sténose marquée.

Les poumons comportent quelque bulles d'emphysème, mais ne présentent aucune lésion de type nodulaire.

Les reins révèlent, à la coupe, de nombreuses petites granulations blanchâtres cortico-médullaires.

---

* Travail présenté à la VIII[e] Réunion plénière de la Société anatomique de Paris (Congrès des anatomo-pathologistes de langue française), à Montréal, le 13 septembre 1965.

† Laboratoire d'anatomie pathologique du Centre hospitalier universitaire de Nancy (professeur G. Rauber).

Le reste de l'autopsie ne révèle que des lésions banales. Toutefois, un ganglion du hile hépatique, de la taille d'une amande, mou et grisâtre, est prélevé.

B. EXAMENS HISTO-PATHOLOGIQUES :

1° Myocarde :

Les zones de nécrose macroscopique correspondent à des plages, où le tissu musculaire myocardique est détruit de façon pratiquement complète, remplacé par un tissu fibro-inflammatoire. Ces plages sont plus fréquentes et plus étendues dans la moitié externe du myocarde, y compris les régions sous-épicardiques. Les plus étendues sont assez systématisées : en périphérie, on note un aspect dégénératif des faisceaux myocardiques dont les fibres s'atrophient et disparaissent progressivement (figure 2). A leur place on est frappé par la présence d'un grand nombre de cellules géantes, de tailles et de formes variables, qui semblent provenir pour une grande part de fibres myocardiques dégénératives : elles en gardent parfois l'aspect allongé parallèle à l'orientation des fibres, mais peuvent aussi être trapues, très volumineuses (100 μ environ) à limites cytoplasmiques irrégulières, indentées. Les cytoplasmes sont plus basophiles que le sarcoplasme des fibres cardiaques. Les noyaux, en nombre très variable (jusqu'à une cinquantaine ou plus) sont d'aspect dégénératif : parfois denses et pycnotiques, ils sont souvent peu colorables, pâles, en caryolyse. Ils se disposent souvent en couronne périphérique, ou aux deux pôles dans les cellules allongées : ces symplasmes se rapprochent donc plus des cellules de Langhans que des cellules géantes à corps étranger. Notons encore que si les cytoplasmes présentent fréquemment un aspect granuleux, ou même vacuolaire, on n'y met pas en évidence d'enclaves à type de corps astéroïdes ou de corps de Schaumann. Les colorations à l'hématoxyline ferrique ne mettent généralement pas en évidence de striation à l'intérieur des masses cytoplasmiques : toutefois quelques-unes de ces cellules géantes, périphériques, présentent, à cette coloration, un cytoplasme mixte, en partie homogène ou granuleux, en partie fibrillaire, établissant la preuve de leur origine musculaire (figure 3). Par le PAS les cellules géantes comportent un cytoplasme rose-pâle ou gris-rosé, alors que les fibres musculaires sont franchement PAS négatives.



Figure 2. — Myocarde. Faible grossissement (×25).

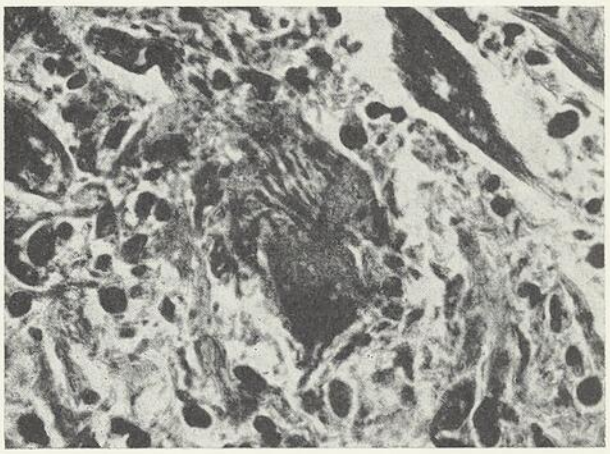


Figure 3. — Cellule géante myocytaire (myocarde). Détail (×1 000).

Entre ces éléments plurinucléés, généralement nombreux en périphérie des plages dégénératives, on note un œdème avec des signes de nécrose plus ou moins prononcée : présence de débris cellulaires et nucléaires indéchiffrables, avec quelques silhouettes vasculaires mal dessinées. Les éléments inflammatoires y sont assez épars.

Dans les régions centrales des vaste plages dégénératives, l'aspect est différent. Les cellules géantes sont bien moins nombreuses. On rencontre quelques petits nodules épithélioïdes et lympho-histiocytaires parfois centrés par une ou deux cellules géantes d'aspect plus histiocytaire que monocytaire (du type des histioplaxes). Ces nodules sont séparés par des plages de sclérose jeune, lâche, finement fibrillaire. Le réseau réticulinique y est particulièrement riche, mais peu collagène. Cette réticulose est très richement vascularisée : elle est parcourue par de nombreux capillaires dilatés, à paroi fine, à lumière gorgée d'hématies ou plus rarement vide.

Là où le tissu granulomateux affleure l'épicarde, celui-ci peut être atteint, et l'on note alors des coulées de cellules rondes infiltrants le tissu adipeux avec, parfois, formation de micro-nodules pouvant comporter un plasmode de type histioplaxe. Mais les plus gros rameaux coronariens artériels et veineux restent parfaitement intacts.

L'histogénèse de ces granulomes peut s'étudier en périphérie ou mieux au niveau des plus petits foyers : ceux-ci sont constitués par un infiltrat interstitiel formé de cellules lymphoïdes ou histiocytaires, plus rarement épithélioïdes ou fibroblastiques, et au sein duquel apparaissent très rapidement une ou plusieurs cellules géantes, manifestement de nature musculaire. En périphérie des vastes plages en voie d'accroissement on note également cet infiltrat interstitiel à cellules rondes, dissociant des fibres myocardiques par ailleurs encore intactes. C'est assez brutalement que se produira leur dégénérescence dans les zones de granulome constitué, et nous n'avons pas rencontré, comme Frühling et coll. (5) d'aspect polyalvéolaire, mais seulement une certaine dissociation des champs de Cohnheim.

2° Ganglion lymphatique (du hile hépatique) :

Il s'agit d'une adénite nodulaire, folliculaire, et même tuberculoïde. Le tissu lymphoïde est parsemé de nombreux follicules arrondis souvent confluents, constitués par un grand nombre de cellules épithélioïdes soit fusiformes, soit plus polyédriques, sans orientation systématisée. Les cellules géantes, de type Langhans ne s'y rencontrent qu'inconstamment (figure 4). Elles peuvent renfermer une ou plusieurs vacuoles d'aspect lipidique. Un ou deux seulement de ces follicules présentent une zone centrale de nécrose franche, acidophile, de type fibrinoïde mais évoquant presque la nécrose caséeuse.

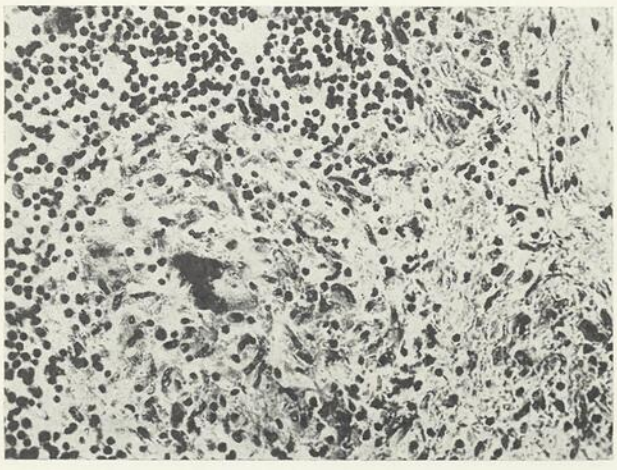


Figure 4. — Lésion ganglionnaire. Détail (×320).

L'évolution de ces lésions est nettement sclérogène ; la fibrose est périnodulaire, mais surtout intranodulaire, mutilante pour les follicules qu'elle dissocie. Mais cette fibrose déborde nettement les nodules inflammatoires et prend parfois des caractères hyalins.

Par ses aspects morphologiques, la réaction granulomateuse ganglionnaire rappelle donc celle des régions centrales des plages scléro-inflammatoires myocardiques, mais en diffère cependant par ses caractères plus « sarcoïdosiques » et par l'aspect de la fibrose à tendance hyaline.

3° Reins :

Les lésions rénales sont bilatérales. En dehors de lésions banales de néphro-angio-sclérose, avec présence de quelques glomérules fibrohyalins, ainsi que de quelques microkystes corticaux, on note, là encore, la présence de nodules tuberculoïdes corticaux, généralement groupés en foyers, séparés par des aires de parenchyme rénal respecté. Ils sont interstitiels, mais détruisent en les remplaçant les éléments nobles tubulaires et glomérulaires, et peuvent même remplacer un floculus glomérulaire dont la capsule est encore identifiable. Richement épithélioïdes, ils rappellent les follicules ganglionnaires, mais présentent des tendances nécrosantes et sclérogènes bien moins accentuées.

Enfin, on retrouve ici la congestion capillaire interstitielle particulièrement intense, déjà signalée au niveau du myocarde et du ganglion.

4° Poumons :

Les différents prélèvements pulmonaires ne révèlent aucune lésion de tuberculose. Il existe une hypermucorrhée bronchique, quelques plages d'emphysème, d'alvéolite séreuse ou macrophagique généralement à lipophages, avec des foyers de pneumonie interstitielle. Et la seule image de nodule giganto-cellulaire que nous y ayons rencontré est celle d'un granulome de résorption cholestérinique, autour de moules de cristaux fusiformes : image bien différente de celles que nous avons décrites jusqu'à présent.

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Les myocardites à cellules géantes ont été rapportées sous des noms très divers (myocardite

diffuse, productive, isolée, primaire, granulomateuse, idiopathique, interstitielle) et surtout sous celui « de myocardite de Fiedler », depuis la description princeps de cet auteur (1899) qui groupait quatre cas se traduisant par une insuffisance cardiaque brutale, évoluant rapidement vers la mort avec tachycardie et parfois fièvre. Histologiquement, on notait une myocardite interstitielle, mais la présence de cellules géantes n'était pas constante.

Convient-il, alors, de séparer la myocardite à cellules géantes des autres myocardites interstitielles ? Du point de vue clinique, cette distinction ne s'impose certainement pas ; sur le plan morphologique, on peut retenir comme type particulier la « myocardite à cellules géantes », mais sans lui attribuer la valeur d'une entité étiopathogénique unique et précise.

L'origine des cellules géantes a été l'objet de maintes controverses, mais actuellement la majorité des auteurs admettent, comme nous, une origine double, à la fois myogène et réticulaire, surtout lorsqu'il existe des localisations extracardiaques du processus : Frühling (5), Preda et Manolescu (8), Wrba (13), etc.

Le cadre étiopathogénique est encore discuté : la tuberculose ou la syphilis (Gierkes) sont certainement hors de cause. La sarcoïdose pose un problème plus difficile, en raison de convergences morphologiques parfois étroites : en général, cependant, la granulome myocardique est assez pauvre en cellules épithélioïdes, mais riche en capillaires extasiés ; il contient des fibroblastes et du collagène jeune et est plus diffus, moins organisé que celui de la sarcoïdose. On a pu suggérer aussi une origine rhumatismale [Zschock (14)] ou suspecter, sans jamais le démontrer, une étiologie virale, bactérienne, mycosique, carentielle (vitamine B), toxique. Sickl, puis Jaffe, ont évoqué une pathogénie allergique, sans pouvoir déterminer le facteur responsable ; voisine est la conception qui fait intervenir des auto-anticorps antimyocarde : mais, outre qu'une telle hypothèse n'a jamais reçu de confirmation biologique, elle nous semble s'accorder très mal avec l'existence, assez fréquente, de localisations viscérales extramyocardiques et l'exceptionnelle rareté de lésions musculaires squelettiques.

Radnai (10) suggère une parenté avec les collagénoses, évoquant les « granulomatoses allergiques » localisées à un organe ou à un groupe d'organes. De fait, un des cas de Mac Crea (6) et l'observation de Wrba (13) s'accompagnaient d'un syndrome de Wegener. Mais Radnai note également l'association de myocardite à cellules géantes avec des lésions thyroïdiennes ou thymiques (15 fois sur 30 cas) et suppose un hyperfonctionnement de ces organes agissant sur un processus d'auto-immunisation.

CONCLUSIONS

L'incertitude reste encore absolue concernant l'étiologie de la myocardite à cellules géantes : celle-ci n'est d'ailleurs probablement pas univoque.

La pathogénie elle-même demeure très discutable, et nous avons exposé les raisons pour lesquelles nous pensons devoir écarter un mécanisme par auto-anticorps antimyocarde.

En se basant sur ce que l'on sait actuellement de la « réaction sarcoïde en général », en particulier grâce au travaux de Cabanne et de son École, on est en droit de supposer que les images histopathologiques observées sont sous la dépendance d'un facteur chimique local, de nature très problement phospholipidique. Et nous nous proposons, dans un prochain travail, de tenter, à l'aide de techniques chimiques et histochimiques, de vérifier cette hypothèse qui n'a pas encore été étudiée dans le cadre de la myocardite à cellules géantes. Soulignons cependant que le produit lipidique éventuellement en cause ne saurait être libéré par le simple fait de la nécrose myocardique, puisqu'il ne se produit jamais de réaction tissulaire de ce type au cours de l'évolution des infarctus myocardiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Chamovitz, D. L., Culley, A. W., et Carlson, K. E., Cardiac sarcoidosis, report of a case with paroxysmal ventricular tachycardia, *J. Amer. Med. Ass.*, **182** : 574-576, 1962.

2. DILLING, N. V., Giant cell myocarditis, *J. Path. et Bact.*, **71** : 295-299, 1956.
3. EIGNER, J., Über einen fall von Fiedler-Myocarditis in Kindesalter, *Monatschr. Kinderheilk*, **111** : 270-271, 1963.
4. FORBES, G., et USHER, A., Fatal myocardial sarcoidosis, *Brit. Med. J.*, **5307** : 771-773, 1962.
5. FRÜHLING, L., BATZENSCHLAGER, A., PHILIPPE, E., WEIL-BOUSSON, M., La myocardite chronique nodulaire à cellules géantes (myocardite de Fiedler), *Sem. Hôp. (Arch. Anat.-Path.)*, **32** : 289-293, 1956.
6. MAC CREA, P. C., et CHILDERS, R. W., Two unusuals cases of giant cell myocarditis associated with mitral stenosis and with Wegener's syndrome, *Brit. Heart J.*, **26** : 490-498, 1964.
7. PASCOE, H. R., Myocardial sarcoidosis. Report of a case with unexpected death, *Arch. Pathol.*, **77** : 299-304, 1964.
8. PREDA, I., et MANOLESCU, A., Myocardite à cellules géantes, *Sem. Hôp. (Arch. Anat.-Path.)*, **12** : 25-28, 1964.
9. RAB, S. M., CHOUDHURY, G. M., et CHOUDHURY, A. R., Giant cell myocarditis, *Lancet*, **7300** : 172-174, 1963.
10. RADNAI, B., DOMOTOR, L., Zur einheitlichen Betrachtung der eosinophilen granulomatosen und Riesenzellenmyokarditiden (Allergische granulomatose des Herzmuskels), *Zbl. Allg. Path. Anat.*, **104** : 538-547, 1963.
11. SEIFERT, G., Riesenzellenmyokarditis, *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, **90** : 149-152, 1965.
12. TESLUK, H., Giant cell versus granulomatosus myocarditis, *Am. J. Clin. Path.*, **26** : 1326-1333, 1956.
13. WRBA, H., Generalisierende riesenzellige Entgundung mit Riesenzellmyokarditis, *Zbl. Allg. Path. Anat.*, **94** : 144-152, 1955.
14. ZSCHOCK, H., Beitrag zur Pathogenese das granulomatosen riensenzellmyokarditis, *Zbl. Allg. Path. Anat.*, **102** : 132-137, 1961.

LES ADÉNOCARCINOMES DE LA VESSIE :

(Étude anatomo-pathologique à propos de 15 observations) *

J. ROUJEAU, M^me^ A. GALIAN et Ph. GALIAN,†
Paris.

Dans le cadre des tumeurs malignes de la vessie, les adénocarcinomes, bien que relativement rares, ont cependant fait l'objet de quelques publications, en particulier de Wheeler et Hill en 1954, Mostofi, Thomson et Dean un an plus tard, de Grailly et coll. en 1956, pour ne citer que les travaux comportant une revue générale. Quant à nous, c'est dans la collection hospitalière et privée du professeur P. Aboulker (que nous tenons à remercier tout particulièrement) que nous avons pu étudier 15 cas d'adénocarcinome sur un total de 262 tumeurs malignes de la vessie, ce qui représente environ six pour cent.

Ces épithéliomas glandulaires peuvent être divisés en tumeurs primitives et tumeurs secondaires.

Les tumeurs secondaires sont relativement fréquentes (nous en avons noté trois cas certains et deux possibles sur 15) et leur nature exacte ne peut souvent être affirmée que par la mise en évidence d'une tumeur primitive qui a atteint la vessie par propagation directe (utérus, ovaire ou prostate, rectum) ou par métastase (estomac).

Les tumeurs primitives sont, à notre avis, beaucoup plus importantes. On peut les séparer en :

— adénocarcinomes sur vessie exstrophiée, les plus rares, certes, mais d'un grand intérêt histogénétique ; Wheeler et Hill en rapportent deux cas personnels et de Grailly, cinq ;

— adénocarcinomes sur vessie en place, parmi lesquels on distingue classiquement les tumeurs d'origine vésicale (18/85 pour Wheeler, 2/10 pour de Grailly), et les tumeurs développées à partir de l'ouraque dont la proportion est très diversement appréciée par les auteurs (Wheeler : 53/85 ; de Grailly : 3/10 ; Mostofi : 1/44) selon les critères adoptés.

L'analyse de nos observations nous permet de faire les remarques suivantes :

— ce type tumoral est beaucoup plus fréquent chez l'homme que chez la femme (huit cas sur les 10 certainement primitifs) ;

— par contre, le siège ne paraît pas prédominer au niveau du dôme puisque cette localisation n'est signalée que deux fois. L'atteinte de la face postérieure est retrouvée dans quatre observations dont deux concernent des cancers secondaires



Figure 1. — Aspect histologique associant des végétations papillaires à bordure cylindrique et des plages indifférenciées, partiellement colloïdes.

* Travail présenté à la VIII^e^ Réunion plénière de la Société anatomique de Paris (Congrès des anatomo-pathologistes de langue française), à Montréal, le 13 septembre 1965.

† Laboratoire d'anatomie pathologique, Faculté de médecine de Paris (professeur J. Delarue).

(sigmoïde). Les autres tumeurs sont situées en des points très divers et même une fois dans un diverticule ;

— l'aspect macroscopique, qui n'a été bien précisé que huit fois sur les 10 tumeurs primitives, est un peu différent des descriptions classiques. On note, en effet, cinq formes végétantes ou papillaires vraies sans infiltration contre trois formes infiltrantes associées ou non à des végétations ;

— l'aspect histologique est constitué le plus souvent par des images d'adénocarcinome différencié, sécrétant ou non, avec parfois des zones papillaires, aspect qui est tantôt pur (neuf fois), tantôt associé à des plages colloïdes muqueuses (quatre fois). L'épithélioma à cellules indépendantes mucipares a été noté deux fois, dont un cas secondaire à un épithélioma gastrique.



Figure 2. — Images de cystite glandulaire et de cystite kystique associées à un épithélioma acineux.

Plus intéressante nous paraissent les associations histologiques. On note en effet, avec une fréquence non négligeable (trois fois sur 10 adénocarcinomes primitifs), des faits de passage entre une tumeur glandulaire différenciée et une tumeur papillaire paramalpighienne, ainsi que dans deux autres cas la présence concomitante de foyers de cystite kystique.

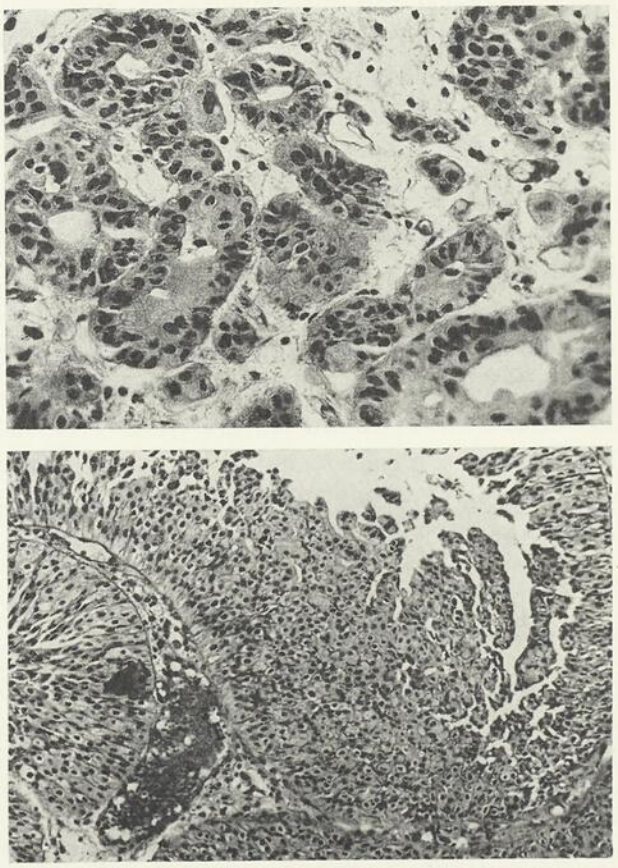
Enfin, l'évolution nous paraît aussi grave que celle des autres tumeurs vésicales bien qu'il ne soit pas possible de tirer de conclusions définitives sur 15 cas. Néanmoins, sur 12 malades suivis, cinq ont eu une survie qui a dépassé trois ans.

DISCUSSION

Deux grandes théories s'affrontent dans la discussion histogénétique, celle de l'origine embryonnaire de ces adénocarcinomes à partir de vestiges glanduliformes en particulier ouraquiens, celle de la nature métaplasique de la prolifération.

1. *La théorie embryonnaire* est basée sur des arguments solides : d'une part la localisation préférentielle de ces tumeurs au niveau du dôme et de la paroi antérieure où l'on peut trouver assez facilement des vestiges d'ouraque, d'autre part l'existence d'indiscutables épithéliomas glandulaires ouraquiens, à topographie suspubienne, envahissant parfois mais pas obligatoirement (et alors de dehors en dedans) la paroi vésicale (travaux de Begg).

2. *La théorie métaplasique* repose elle aussi sur des arguments sérieux : présence dans un certain nombre d'affections inflammatoires chroniques, de



Figures 3 et 4. — Dans une même tumeur, association d'un adénocarcinome (3) et d'une tumeur paramalpighienne (4).

foyers de cystite kystique ou glandulaire dont l'origine métaplasique est certaine, sans doute à partir des îlots de von Brunn, existence d'adénocarcinomes sur vessie exstrophiée, reproduction expérimentale chez le lapin, etc.

On sait en effet que toutes les muqueuses (cloacale, wolffienne, voire allantoïdienne) qui concourrent à la constitution de la vessie sont, à l'origine, cylindriques, et que vers la sixième semaine (lorsque commence la sécrétion de l'urine par le mésonéphros) le revêtement cylindrique de toutes ces muqueuses (sauf celle des tubes de Bellini) subit une métaplasie.

Par ailleurs, il a été souvent noté, au cours des processus inflammatoires, des formations épithéliales incluses dans le chorion sous-muqueux. Ces amas arrondis peuvent être pleins (îlots de von Brunn) ou kystiques, avec soit une bordure faite de plusieurs couches de cellules épithéliales, la couche interne étant cylindrique, non sécrétante (cystite kystique) soit une bordure unistratifiée de cellules cylindriques muco-sécrétantes (cystite glandulaire).

Nous venons d'envisager les deux théories actuellement admises ainsi que les arguments sur lesquels reposent, et nous avons vu que des formations glandulaires peuvent se produire (sous l'influence d'une irritation chronique) par processus métaplasique. Mais ces faits n'indiquent pas forcément que les adénocarcinomes vésicaux sont d'origine métaplasique. D'autres preuves doivent être apportées, éléments que nous allons passer en revue.

1. Travaux expérimentaux :

Bonser et Green, en administrant à des lapins du 2-acétylamine-fluorène, pendant des périodes variant de un an et demi à cinq ans, obtiennent des hyperplasies épithéliales avec métaplasie glandulaire ainsi qu'un certain nombre de tumeurs (papillaires ou infiltrantes) qui se présentent le plus souvent comme des adénocarcinomes.

2. La pyélite glandulaire :

Les mêmes auteurs observent, au cours de leur expérimentation, des modifications dans l'épithélium pyélique qui devient hyperplasique et comprend un certain nombre de formations glandulaires. Cette pyélite glandulaire, décrite en premier par Brutt en 1923, a été particulièrement étudiée par Foot en 1944.

Il existe enfin quelques cas d'adénocarcinome développé à partir de la muqueuse pyélique (Plaut, Ackerman, Ragins et Rolnick). Nous avons pu, nous-mêmes, observer un fait de cet ordre que nous rapporterons par ailleurs.

3. Les adénocarcinomes sur vessie exstrophiée :

Les exstrophies vésicales sont le résultat d'un défaut partiel ou complet de mésodermisation de la paroi abdominale sous-ombilicale et sont assez souvent le siège de tumeurs, qui possèdent un certain nombre de caractères à souligner :

— leur fréquence considérable, puisqu'elle se situe (selon les statistiques) entre quatre et dix pour cent, l'aspect glandulaire, muco-sécrétant de la prolifération dans la majorité des cas publiés, l'évolution en général assez défavorable, quoique signalée comme lente par tous les auteurs.

L'histogénèse de ces tumeurs s'est surtout attachée à l'explication du caractère glandulaire, muco-sécrétant :

— on pourrait, étant donné la fréquence des diverses malformations associées, envisager un « glissement » du revêtement cylindrique cloacal, réalisant des inclusions d'îlots hérérotopiques ;

— en fait, si l'on trouve assez souvent, dans ces vessies exstrophiées, des îlots glandulaires adénomateux (qui pourraient être à l'origine de l'épithélioma) ces îlots siègent de préférence dans la partie supérieure de la muqueuse, à distance des zones de jonction juxtatrigonale ou allantoïdienne;

— par ailleurs, plusieurs auteurs, en particulier Enderlen (1904), Formiggini (1920), Hofman (1928), étudiant la vessie de mort-nés ou de jeunes enfants atteints d'extrophie, ne retrouvent aucune formation glandulaire alors que ces dernières sont fréquentes à un âge plus avancé ;

— on doit donc admettre, à leur origine, un processus métaplasique, déjà défini dans la génèse

de cystite kystique ou de cystite glandulaire par l'intermédiaire des îlots de von Brunn.

Ainsi les cancers sur vessies extrophiées malgré leur rareté, apportent des arguments de poids à la nature métaplasique des adénocarcinomes de la vessie.

4. L'étude histologique de l'ouraque :

Begg en 1930, estime que l'ouraque correspond embryologiquement à la partie supérieure de la vessie et se trouve bordé par un épithélium paramalpighien pouvant donner naissance à des poches ou diverticules. Ces derniers réalisent alors des images adénomateuses ou microkystiques sans aucun aspect de mucosécrétion contrairement aux tumeurs malignes de l'ouraque. Nous-mêmes, après Saphir et Kurland, avons été amenés aux mêmes constatations en reprenant l'étude de 22 ouraques de fœtus ou d'enfants mort-nés.

Dans ces conditions on doit admettre que si les vestiges ouraquiens donnent naissance à des adénocarcinomes, c'est obligatoirement par l'intermédiaire d'un processus métaplasique identique à celui qui explique les épithéliomas glandulaires vésicaux d'autres localisations.

CONCLUSIONS

L'étude de 15 observations d'adénocarcinomes de la vessie et l'analyse des travaux antérieurs nous conduisent à formuler les conclusions suivantes :

— les adénocarcinomes de la vessie sont parfois des tumeurs secondaires souvent des tumeurs primitives ;

— leur origine ouraquienne ne semble pas confirmée en raison du siège ubiquitaire de ces tumeurs et aussi du caractère paramalpighien de l'ouraque et ses vestiges ;

On doit admettre l'origine métaplasique, opinion basée sur l'existence de cystite glandulaire et sur le fait que les tumeurs de vessie exstrophiée sont pratiquement toujours des adénocarcinomes.

Enfin, l'évolution de telles tumeurs ne nous paraît pas différente de celle des tumeurs paramalpighiennes.

RÉSUMÉ

A propos de 15 observations, les auteurs rappellent les caractères principaux de ces tumeurs qui représentent environ six pour cent des épithéliomas vésicaux. Contrairement à l'opinion classique, elles peuvent siéger en tout point de la vessie et cette notion, associée à la fréquence d'une tumeur paramalpighienne concomitante, conduit à envisager leur origine métaplasique, d'autant plus que l'étude systématique de l'ouraque a toujours montré, à son niveau, un revêtement soit paramalpighien soit cubique qui n'est jamais sécrétant. Il faut toutefois faire une place importante aux cancers secondaires (un tiers des cas) ainsi qu'aux aspects pseudoglandulaires par nécrose de travées tumorales paramalpighiennes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abeshouse, B. S., Exstrophy of the bladder complicated with adenocarcinoma, *J. of Urol.*, **49** : 259-289, 1943.
2. Auvigne, J., et Kerneis, J., Les épithéliomas colloïdes du dôme vésical. A propos de 2 observations, *J. d'Urol.*, **61** : 85-98, 1955.
3. Begg, C. R., The urachus, its anatomy, histology and development, *J. of Anat.*, **64** : 170-183, 1930.
4. Bonenfant, J.-L., Épithélioma glandulaire mucipare de la vessie, *J. d'Urol.*, **57** : 418-421, 1951.
5. Bonnard, A., Dax, L., et Berge, Ch., Un cas de tumeur vésicale, à type intestinal, d'origine allantoïdienne, *J. d'Urol.*, **56** : 971-974, 1950.
6. Bonser, Georgiana M., et Green, H. N., *J. of Path. and Bact.*, **62** : 4, 531.
7. Bonser, Georgiana M., Clayson-Gull, J. W., et Pyrah, L. M., The experimental aspects of industrial bladder cancer, *Brit. J. of Urol.*, **26** : 49, 1954.
8. Coppridge, W. M., Roberts, L. C., et Culp, D. A., Glandular tumors of the bladder, *J. of Urol.*, **65** : 540-549, 1951.
9. Dupont, R., A propos d'un cas de cancer développé sur une vessie exstrophiée, *J. d'Urol.*, **13** : 433-444, 1922.
10. Friedman, N. B., et Kuhlenbeck, H., Adenomatoid tumors of the bladder reproducing renal structures (nephrogenic adenomas), *J. of Urol.*, **64** : 657-670, 1950.
11. Gayet, R., Un cas d'exstrophie vésicale cancérisée, *J. d'Urol.*, **39** : 295-307, 1935.
12. Grailly, R. de, Léger, H., Berge, Ch., Biraben, J., et Loubet, R., Les épithéliomas primitifs de la vessie à structure cylindrique, *B. A. F. E. C.*, **43** : 69-88, 1956.
13. Kretschner, H. L., Primary mucus secreting adenocarcinoma of the bladder, *J. of Urol.*, **61** : 754-765. 1949.
14. Lange, J., Un cas de cancer développé sur une vessie exstrophiée, *J. d'Urol.*, **54** : 183-186, 1948.

15. McINTOSH, J. F., et WORLEY, G., Jr., Adenocarcinoma arising in exstrophy of the bladder, *J. of Urol.*, **73** : 820, 1955.

16. MOSTOFI, F. K., THOMSON, R. N., et DEAN, A. C., Jr., Mucus adenocarcinoma of the urinary bladder, *Cancer*, **8** : 741-758, 1955.

17. PATCH, F. S., et PRITCHARD, J. E., Mucinous adenocarcinoma of the bladder, *J. of Urol.*, **57** : 126-132, 1947.

18. PATCH, F. S., et RHEA, L. J., The genesis and development of Brunn's neste, and their relation to cystitis cystica, cystitis glandularis and primary adenocarcinoma of the bladder, *Canadian M. A. J.*, **33** : 597-606, 1935.

19. SAPHIR, O., et KURLAND, S. K., Adenocarcinoma of the urinary bladder, *Urol. and Cutan. Rev.*, **43** : 709-719, 1939.

20. SOLCARD, P., LECHUITON, F., PERVES, J., BERGE, Ch., et PENNANEACH J., Les tumeurs vésicales et juxta-vésicales à type intestinal d'origine allantoïdienne, *B. A. F. E. C.*, **26** : 559-574, 1937.

21. WHEELER, J. D., et HILL, W. T., Adenocarcinoma involving the urinary bladder, *Cancer*, **7** : 119-135, 1954.

À PROPOS DE DEUX NOUVELLES OBSERVATIONS DE NÉCROSE CORTICALE SYMÉTRIQUE DES REINS *

W. TABBARA et J. NAFFAH,
Beyrouth.

La nécrose corticale symétrique occupe une place privilégiée parmi les accidents vasculaires ischémiques. En effet, elle semble reproduire spontanément, chez l'homme, les effets du *shunt* cortico-sous-cortical que Trueta et ses collaborateurs, ainsi que d'autres chercheurs, ont déterminé chez divers animaux d'expérience. Une connaissance plus ample des mécanismes d'autorégulation de la circulation intrarénale, à la lumière d'études morphologiques minutieuses portant tant sur du matériel expérimental que sur des pièces anatomiques humaines, semble apporter quelques réserves quant au rôle exclusif et déterminant du *shunt* de Trueta. Si ce dernier existe quasi constamment, certains faits portent à penser qu'il n'est qu'un chaînon dans un mécanisme physiopathologique complexe et qu'il ne peut rendre compte de tous les faits anatomocliniques et expérimentaux. Les perturbations du système nerveux neurovégétatif, qui conditionne l'autorégulation circulatoire intrarénale, semblent par leur ampleur et leur diversité extrême, jouer un rôle déterminant et marquer le tableau anatomo-clinique de cette entité morbide. Cette intervention déterminante du système neurovégétatif permet d'envisager un rapprochement nosologique entre l'entité qui nous concerne et l'infarctus rénal d'une part et la nécrose médullaire d'autre part.

L'intérêt actuel de la nécrose corticale symétrique des reins tient particulièrement à des modalités évolutives, autrefois insoupçonnées, et qui sanctionnent le perfectionnement incessant des méthodes d'épuration extrarénale et du rein artificiel. Les cas de guérison ne sont pas exceptionnels (Sheehan-Vernon-Parry, etc.) D'autre part, le perfectionnement de la technique de biopsie rénale a permis de vérifier histologiquement l'authenticité du processus de nécrose ischémique dans de tels cas (Dennis). Nous verrons plus loin que

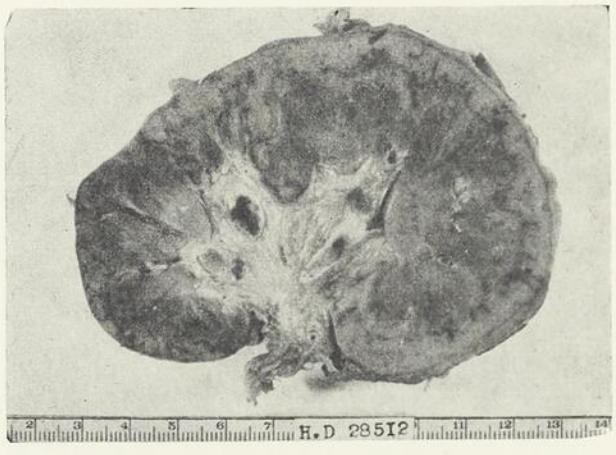


Figure 1. — Aspect macroscopique de la nécrose corticale symétrique des reins.

l'étendue et la distribution des lésions jouent un rôle de premier ordre dans le déterminisme des modalités évolutives.

Ce sont ces considérations d'ordre physiopathologique et évolutif qui nous ont incités à rapporter deux nouvelles observations de nécrose corticale symétrique des reins étudiées à l'Hôtel-Dieu-de-France de Beyrouth. Nous nous arrêterons très brièvement aux faits cliniques pour

* Travail présenté à la VIII[e] Réunion plénière de la Société anatomique de Paris (Congrès des anatomo-pathologistes de langue française), à Montréal, le 13 septembre 1965.

nous étendre particulièrement sur les faits morphologiques et leur signification physiopathologique et pronostique.

Notre première patiente (C.S.), âgée de 25 ans, mère d'un enfant de sept ans et ayant perdu deux enfants à terme, s'est présentée à la Maternité française de Beyrouth, à terme, dans un tableau d'éclampsie avec hémorragies utérines profuses. Il s'avère par la suite qu'elle appartient à une famille d'hypertendus et qu'elle souffrait d'hypertension de longue date. Une laparotomie pratiquée d'urgence permet d'objectiver une apoplexie utéro-placentaire caractéristique. Une anurie totale s'installe dans les suites immédiates et, malgré une dialyse péritonéale instituée au 18^{e} jour, l'évolution s'est faite inexorablement vers la mort, au 23^{e} jour d'évolution.

Notre deuxième observation concerne M^{me} M. F., âgée de 45 ans et qui a présenté déjà trois accouchements prématurés au sixième mois, dans des conditions non précisées. Elle se présenta à la Maternité française au sixième mois de sa grossesse dans un tableau d'hémorragie utérine et d'éclampsie. L'anurie totale s'installe dès le lendemain et doit aboutir à la mort au 26^{e} jour, malgré l'épuration extrarénale par le rein artificiel (type Necker, Paris) tentée au 18^{e} jour et abandonnée à la 75^{e} minute du fait de l'instabilité tensionnelle.

Nous avons pu pratiquer l'examen anatomopathologique de pièces de néphrectomie précoce *post mortem* dans les deux cas. L'examen microscopique a confirmé l'existence, dans l'un et l'autre cas, d'une nécrose ischémique extensive des cortex, respectant un mince liséré sous-capsullaire. Il s'agit d'une nécrose de coagulation, globale, frappant les glomérules, les tubes, les vaisseaux et l'interstitium, qui sont réduits à des silhouettes astructurées. Assez rarement des phénomènes de suffusion hémorragique sont associés et réalisent des aspects apoplectiques. Deux faits nous ont frappé particulièrement.

Le premier est d'ordre topographique et consiste dans une distribution segmentaire du processus ischémique respectant des segments ou des groupes de néphrons qui demeurent fonctionnels. Des



Figure 2. — Aspect microscopique de la nécrose ischémique frappant la majeure partie du cortex à l'exception d'un mince liséré sous-capsulaire.

phénomènes de nécrose ischémique secondaire, d'aspect récent, frappant, de place en place, de telles zones privilégiées. Cette distribution segmentaire est très caractéristique et semble mettre en évidence le rôle important du système neurovégétatif. Les facteurs qui déterminent la distribution même des perturbations neurovégétatives sont peu connus, mais il semble que l'on doit réserver une place importante à l'activité fonctionnelle des tissus atteints au moment où se produit la perturbation neurovégétative ; les tissus les plus actifs étant vraisemblablement les plus gravement touchés. Ce rôle du système neurovégétatif est très intéressant car les réactions de ce système, par leur tendance régressive et récurrente, peuvent conditionner des modalités évolutives très particulières tel que nous le verrons.

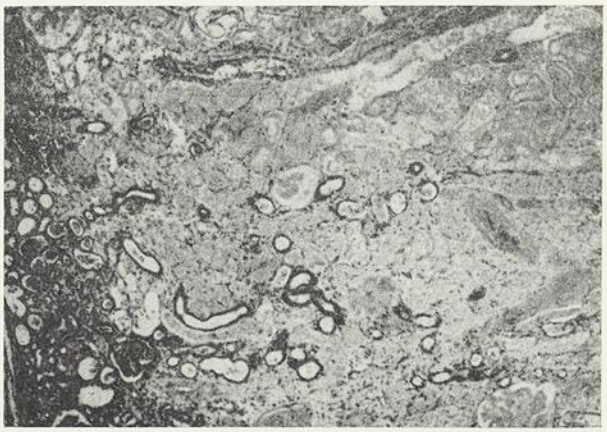


Figure 3. — Phénomènes d'infiltration leucocytaire, de lyse, et de séquestration.



Figure 4. — Lésions de néphrocalcinose et de néphrite interstitielle mutilante.

Le second fait a trait, en effet, au processus évolutif. Deux aspects nous ont frappés lors de l'étude anatomique de ces deux reins. C'est, d'une part, l'évolution vers l'infiltration leucocytaire, la lyse et la séquestration des tissus mortifiés et, d'autre part, l'apparition, au niveau des segments corticaux non touchés, de lésions de néphrite chronique et de néphrocalcinose d'aspect secondaire. Le premier fait explique certaines évolutions vers la guérison quand les segments corticaux épargnés par le processus ischémique sont suffisamment abondants pour assurer une fonction normale. Le second fait est non moins important ; il montre que des nécroses corticales apparemment guéries justifient des réserves pronostiques du fait des phénomènes de néphrocalcinose et de néphrite chronique qui peuvent s'y greffer et entraver fatalement une fonction rénale déjà précaire. Les biopsies rénales sont appelées à apporter des renseignements d'un haut intérêt dans ces cas. Encore faut-il qu'elles soient entreprises suivant une technique non traumatisante pour éviter d'aggraver encore une défaillance rénale éventuelle.

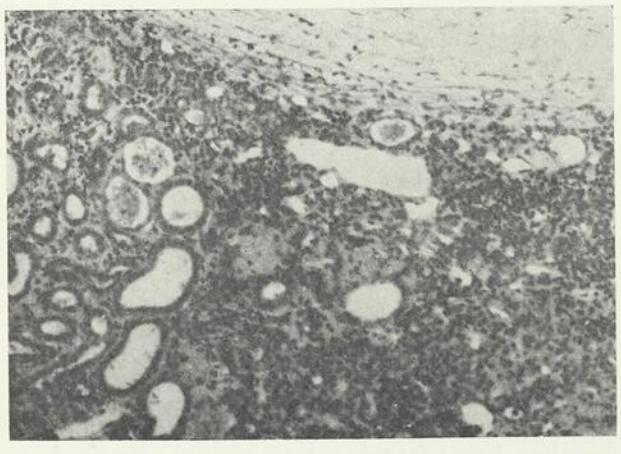


Figure 5. — Un autre aspect de la néphrite interstitielle.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALLEN, A. C., The kidney. Necrotizing papillitis, p. 348, *Grune and Stratton*, New-York, 1951.
2. ANDERSON, W. A. D., Pathology. The kidneys, p. 559.
3. ASLE, J. E., *Amer. J. Med. Sc.*, **185** : 71, 1933.
4. AUKLAND, K., Studies on intrarenal circulation with special reference to gas exchanges, *J. Oslo City Hosp.*, **14** : 115-46, 1964.
5. BERGER, M., *et al.*, Toxemia of pregnancy. The hypertension effect of acute experimental placental ischæmia, *Amer. J. Med. Sci.*, **247** : 177-181, 1964.
6. BLOCK, M. A., WALKIM, K. G., et MANN, F. C., Certain features of the vascular beds of the corticomedullary and medullary regions of the kidney, *Arch. Path.*, **53** : 437, 1952.
7. BLOCK, A. M., WALKIN, K. G., et MANN, F. C., Circulation through the kidney during stimulation of the renal nerves, *Amer. J. Physiol.*, **169** : 659, 1952.
8. BLOMSTRAND, R., et LÖFGREN, F., The effect of histamine on the circulatory pattern of the kidney in the rat, *Urol. int.*, (Bâle), **3** : 56-62, 1956.
9. BOOTH, E., MUIRHEAD, E. E., et MONGOMERY, P. O. B., The fibrinoid of renal cortical necrosis due to the Schwartzmann reaction, *Arch. Path.*, **61** : 169-176, 1956.
10. BORLAND, V. G., et JACKSON, C. M., Effects of a fat free diet on the structure of the kidney in rats, *Arch. Path.*, **II** : 687-708, 1931.
11. BRET, Aj., *et al.*, Cortical necrosis and renal thrombosis in the new-born, *Arch. franç. Pédiatr.*, **21** : 101-110, 1964.
12. COLIN, A., CAMPBELL, P., et HENDERSON, J. L., Symmetrical cortical necrosis of the kidney in infancy and childhood, *Arch. Dis. Childh.*, **120** : 269-285, 1949.
13. DE NAVAQUEZ, S., Experimental sysmetrical necrosis of kidney produced by staphylococcus toxin. Study of morbid anatomy and associated circulatory and biochemical changes, *J. Bact. Path.*, **46** : 47, 1938.
14. DELARUE, J., *in* PIERRA, C., thèse. Apoplexie ovarienne, Paris, 1938.
15. DELAVAL, E., The present phase of peritoneal dialysis among methods of extrarenal purification (A propos of two patients with acute and chronic renal insufficiency), *Anasth. Analg.*, (Paris), **21** : 405-12, 1964.
16. DENNIS, Ej., Percutaneous renal biopsy in eclampsia, *Amer. J. Obstet. et Gyn.*, **87** : 410-412, 1963.
17. DUFF, G. L., et MORE, R. H., *Am. J. M. Sc.*, **201** : 428, 1941.
18. DUFF, G. L., et MOORE, R. H., Bilateral cortical necrosis, *Amer. J. Med. Sciences*, **201** : 428, 1941.
19. DUNN, J. S., et MONTGOMERY, G. L., *J. Path. et Bact.*, **30** : 465, 1940.
20. FOLKOW, B., *et al.*, The interrelationship of some factors influencing renal blood flow auto-regulation, *Acta Physiol. Scand.*, **60** : 372-380, 1964.

VICHY
CÉLESTINS

EAU MINÉRALE ALCALINE NATURELLE, PROPRIÉTÉ DE L'ÉTAT FRANÇAIS.

FOIE, VOIES BILIAIRES
VOIES DIGESTIVES
ÉQUILIBRE DE LA
NUTRITION

LE TONIQUE MINÉRAL TOUT INDIQUÉ DANS LES SOINS POST-OPÉRATOIRES

A jeun, aux repas, au coucher

Méfiez-vous des substitutions
prescrivez **CÉLESTINS**

RECOMMANDÉE PAR
LE CORPS MÉDICAL
DANS LE MONDE ENTIER

Importateurs : **HERDT & CHARTON, Inc., 2245, rue Viau, Montréal.**

(14)



PREPARATION DES EXAMENS
RETARDS INTELLECTUELS
ASTHENIES PSYCHO-SOMATIQUES

GLUTAMAG

(GLUTAMATE DE MAGNESIUM)

AMPOULES B_1 BUVABLES
AMPOULES TRIVIT B BUVABLES
DRAGEES TRIVIT B
DRAGEES B_1 - C - B_{12}

Welcker et Cie
LIMITÉE

1775, Edouard-Laurin, Montréal 9.

21. GIESE, J., Pathogenesis of vascular diseases caused by acute renal ischæmia, *Acta Patho. Microbio. Scand.*, **61** : 332-352, 1964.

22. GOMORI, P., *et al.*, Date to the pathomechanism of shock kidney. The effect of tourniquet (ischæmial shock and temporary renal anoxia on glomerular filtration and tubular function in rat, *Acta Med. Acad. Sci. Hung.* **20** : 57-70, 1964.

23. GOUYGOU, C., LEGRAIN, H., et SENÈZE, J., Nécrose corticale aiguë sur symphyse rénale unilatérale, *J. Urol. Méd. Chir.*, **61** : 288-289, 1955.

24. HIMBERT, J., GÈLE, P., SCÉBAT, L., et LENÈGRE, J., Ischémie rénale des cardiaques, *Ann. méd.*, **57** : 634, 1956.

25. KOVALEVSKI, G. V., Shunting of blood in kidneys during acute blood loss, *Fid. Proceed.* (Transl. suppl.), **23** : 312-316, 1964.

26. LAULER, D. P., SCHREINER, G. E., et DAVID, A., Renal medullary necrosis, *Amer. J. Med.*, **29** : 132-156, 1960.

27. LJUNGQUIST, A., The intrarenal arterial pattern in the normal and diseased human kidney. A microangiographic and histologic study, *Acta Med. Scand.*, **401** : 1-38, 1963.

28. MANDEL, E. E., Renal papillary necrosis, *Arch. Int. Med.*, **91** : 417-418, 1953.

29. MANDEL, E., et POPPER, H., Experimental medullary necrosis of the kidney, *Arch. of Path.*, **52** : 1-11, 1951.

30. MILLIEZ, P., LAGRUE, G., SAMARQ, P., et BAROCHEZ, Y., Thrombose des veines rénales, *J. Urol. Chir.*, **63** : 1-2, 569-597, 1957.

31. MONSAINGEON, A., TANRET, P., et DAUSSY, M., Circulation intrarénale des brûlés, *Presse méd.*, **57**, **81** : 1221, 1224, 1949.

32. SHEEHAM, H. L., et MOORE, H. C., Renal cortical necrosis and the kidney of concealed accidental hemorrage, Springfield, *Charles C. Thomas*, 1954.

33. SKJÖRTEN, F., Bilateral renal cortical necrosis and the generalized Schwartzmann reaction. Two observations on the morphology of fibrin precipitates and discussion of the mechanism of thrombus formation, *Acta. Pathol. Microbiol. Scand.*, **61** : 405-414, 1964.

34. SKJÖRTEN, F., Bilateral renal cortical necrosis and the generalized Schwartzmann reaction. I. Review of the litterature and report of 7 cases, *Acta Path. Microbiol. Scand.*, **61** : 394-404, 1964.

35. STANLEY, jr., Renal cortical necrosis, diabets and pregnancy. Report of a case, *Obstete. Gynec.*, **23** : 291-294, 1964.

36. TAMAKI, H. T., et WHITMAN, M. A., Hemorragic papillary necrosis of the kidney, *J.A.M.A.*, **150** : 1304-1306, 1952.

37. TRUETA, J., *et al.*, Studies of the renal circulation, Springfield, *Charles C. Thomas*, 1947.

38. TRUETA, J., BARCLEY, A. E., FRANKLIN, K. T., et coll., Monograph. Studies on the renal circulation 1947-1948. *Blackwell Scientific Publication*, Oxford.

39. TRUETA, J., Renal circulation and its pathology, *Acad. Surgeon*, **74** : 722, 1948.

40. VERNON-PARRY, J., *et al.*, Renal cortical necrosis with survival, *Brit. Med. J.*, **5362** : 903-904, 1963.

41. WETZEL, E., *et al.*, Bilateral renal cortical necrosis, *Deutsch. Med. Wschr.*, **88** : 2073-2081, 1963.

ANALYSES

Carl DJERASSI. **Steroid Oral Contraceptives.** (Stéroïdes anticonceptionnels oraux.) *Science,* **151** : 1055-1061, (mars) 1966.

Devant les nombreux problèmes sociaux, économiques et politiques déclenchés par le surpeuplement, il y a eu de nombreuses publications sur les anticonceptionnels contraceptifs. L'auteur veut combler une lacune en faisant l'historique des développements chimiques qui ont conduit à l'éclosion de ces anticonceptionnels.

La progestérone est une hormone naturelle de la femme dont une des fonctions est de prévenir l'ovulation durant la grossesse. Cependant elle est inactive lorsque administrée *per os*. En 1944, Ehrenstein synthétisa un mélange de stéréo-ïsomères de 19-norprogestérone. Ce mélange administré par voie systémique inhibait l'ovulation de la lapine. A la suite de ces travaux, l'auteur entreprit avec succès, en 1950, la synthèse de la 19-norprogestérone avec la stéréochimie appropriée de tous les centres. Cette substance injectable possède une puissance quatre à huit fois supérieure à celle de la progestérone.

Un autre pas d'un grand intérêt fut la transformation du 17-α-éthynyltestostérone, qui a une action progestative en 19-nor-17-éthynyltestostérone. En 1952, les résultats biologiques ont indiqué une très haute action progestative de ce composé administré *per os*.

A la suite de ces travaux, Pincus a démontré l'action anti-ovulatoire du 19-nor-17-α-éthynyltestostérone et son isomère β, γ-insaturé chez la femme. Une fois le mythe de la supposée spécificité chimique de l'action progestative renversé, on a vérifié l'activité anti-ovulatoire d'un très grand nombre de stéroïdes.

Deux autres nouveaux contraceptifs oraux, introduits aux Etats-Unis l'an dernier, représentent des modifications chimiques de la progestérone plutôt que du 17-α-éthynyltestostérone ; l'introduction d'un substituant acétoxyl au carbone[17] de la progestérone a servi de point de départ à ces nouveaux composés.

On estime aujourd'hui que sept millions de femmes aux Etats-Unis emploient des stéroïdes anticonceptionnels oraux. Le 19-nor-17-α-éthynyltestostérone et ses dérivés constituent 80 pour cent de ces stéroïdes vendus à la population. Malgré l'usage croissant de ces produits, il semble que les chimistes pourront satisfaire à la demande, surtout maintenant que l'on sait que les doses efficaces sont de un mg ou moins par jour (au début on donnait 10 mg). La recherche dans ce domaine doit être continuée. Récemment on a synthétisé un stéroïde qui prévient la conception à des doses qui n'inhibent pas l'ovulation.

Georges PELLETIER

J. H. HUGHES et A. R. PATEL. **Swelling of the arm following radical mastectomy.** (Œdème du bras à la suite d'une mastectomie radicale.) *British J. Surg.*, **53** : 4-15, (janv.) 1966.

L'œdème du bras à la suite de mastectomie radicale aurait une incidence d'environ 50 pour cent et dans neuf pour cent des cas il serait marqué au point d'être nuisible tant au point de vue cosmétique que fonctionnel.

Dans le but de reviser les facteurs causals et de trouver un procédé chirurgical de correction les auteurs ont étudié 19 cas d'œdème sévère du bras à la suite de mastectomie radicale. L'étude a porté sur les types d'incision, le degré et la vitesse du développement de l'œdème ; les patientes ont subi une lymphangiographie et une phlébographie bilatérale et, enfin, on a procédé, chez 15 d'entre elles, à une exploration chirurgicale pour décomprimer la veine axillaire et ses collatérales. A la suite de l'opération, toutes les patientes ont reçu du bétaméthasone pour diminuer la formation du tissu fibreux. Les résultats ont montré la disparition complète de l'œdème chez une patiente, une diminution du tiers dans 11 cas et, enfin, un échec chez trois patientes attribué au changement fibreux permanent dans la paroi de la veine.

Cette étude a permis de confirmer qu'il existait une obstruction lymphatique au niveau de l'aisselle de même qu'une obstruction veineuse de degré variable sans développement de circulation collatérale et ceci dû à la présence de fibrose. Les auteurs sont d'avis que l'œdème résulte de ces deux facteurs et ajoutent comme

Rynatan*

(Tabules)



toute la journée... toute la nuit
soulagement de la sinusite,
de la rhinite, du coryza
et du rhume des foins—

avec une absence remarquable de réactions secondaires

FORMULE :

Chaque tabule renferme :

Tannate de Phényléphrine .....25.0 mg.
Tannate de Prophenpyridamine...37.5 mg.
Tannate de Mépyramine.....37.5 mg.

INDICATIONS :

Sinusite, rhinite, coryza, rhume des foins, et une variété d'affections allergiques ou associées.

POSOLOGIE :

Adultes: 1 tabule deux fois par jour.

Enfants : De 12 ans et plus, 1 tabule par jour. De 6 à 11 ans — ½ tabule deux fois par jour.

La dose peut être augmentée ou diminuée, selon l'avis du médecin.

PRÉSENTATION :

Flacons de 30 et 500 tabules.

AVANTAGES

- **Procure 10 à 12 heures de soulagement avec une seule dose orale.**
- **Dégage les voies respiratoires**
- **Soulage les maux de têtes sinusaux.**
- **Enraye le larmoiement et le picotement des yeux et du nez.**
- **Arrête l'écoulement nasal.**

PRÉCAUTION : Doit être employé sur le conseil du médecin seulement.

Echantillon envoyé aux médecins sur demande.

Préparé par NEISLER LABORATORIES, INC., Decatur, Illinois, U.S.A.

Représentants exclusifs au Canada

Herdt & Charton Inc.

2245 RUE VIAU • MONTRÉAL, P.Q.

*Marque déposée au Canada

tétracycline renforcée

pour obtenir une plus grande efficacité antibactérienne

Albamycin T

novobiocine-tétracycline

	Tétracycline	*Albamycin T*
Staphylococci	69.0%	98.3%
Streptococci	85.2%	96.8%
D. pneumoniae	97.4%	98.2%
H. influenzae	98.1%	100.0%
E. coli	69.6%	77.2%
Pseudomonas	29.2%	43.2%
A. aerogenes	57.1%	70.2%
K. pneumoniae	40.3%	55.1%
Proteus	17.3%	68.3%
Total*	**63.2%**	**85.6%**

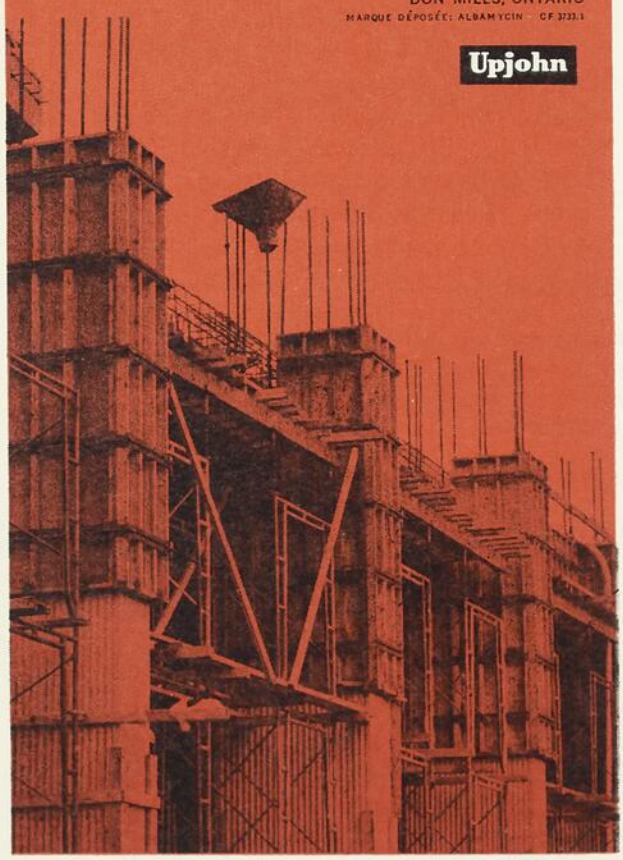
*D'après le nombre de souches essayées dans 17 hôpitaux canadiens. Tétracycline: 6867 souches essayées, dont 4337 étaient sensibles. Albamycin T: 7424 souches essayées, dont 6353 étaient sensibles.

Présentation: Capsules—en flacons de 16 et de 100 capsules; granulés aromatisés—en flacons de 40 et de 60 c.c. (après solubilisation).

Documentation détaillée envoyée sur demande

THE UPJOHN COMPANY OF CANADA
DON MILLS, ONTARIO
MARQUE DÉPOSÉE: ALBAMYCIN CF 3233-1

Upjohn



Téléphone: 529-5741

W. BRUNET & CIE

Limitée

PHARMACIE EN GROS

Au service de la profession médicale

600 EST, BOULEVARD CHAREST,
QUÉBEC 2, P.Q.

facteurs contributoires et prédisposants la radiothérapie, l'infection et l'obésité.

Les traitements pour pallier à cet état pathologique sont multiples, mais la plupart sont suivis de régression temporaire. L'opération proposée ici est faite en vue de favoriser le retour veineux par libération du tissu cicatriciel qui entoure la veine axillaire et ses tributaires. Ses chances de succès, limitées par la persistance de l'œdème dû à l'obstruction lymphatique, sont d'autant plus grandes qu'elle est faite avant l'installation de changements chroniques dans les couches sous-cutanées du bras.

Blaise AUDET

John R. BROBECK. **The basic sciences in a changing academic environment.** (Les sciences de base dans un milieu académique en évolution.) *J. A. M. A.*, **193** : 115, 1965.

Une indépendance se développe entre les sciences de base et la médecine et ceci est imputable en grande partie au fait que les octrois et autres ressources financières des départements de sciences de base ne viennent pas directement de l'école de médecine.

Les étudiants en médecine ne connaissent que très superficiellement la recherche qui se fait dans les départements. La biophysique n'est généralement pas enseignée suffisamment pour permettre aux étudiants de comprendre parfaitement la biologie moléculaire dont l'importance est de plus en plus grande.

Une formation satisfaisante en sciences de base pendant le cours de médecine est importante spécialement pour le médecin désirant faire de l'investigation clinique. De plus, un contact plus étroit avec les sciences de base pendant les études médicales pourra empêcher cette division entre les scientifiques et les médecins pratiquant auprès des malades. Afin d'être une profession attrayante pour les étudiants les plus doués et favoriser le recrutement, la médecine doit être une discipline scientifique.

Les connaissances que l'étudiant acquiert pendant ses deux premières années d'études médicales doivent lui permettre de se tenir au courant des futures développements scientifiques pendant les quarante années de sa pratique médicale, et de suivre avec profit le programme d'éducation médicale continue.

Afin d'atteindre ces buts, les auteurs suggèrent que la biochimie, la microbiologie et la génétique soient enseignées de façon très approfondie et qu'une place suffisante soit accordée à la biophysique, à la biologie moléculaire et à la physiologie générale. L'enseignement préuniversitaire idéal pour la formation de l'étudiant en médecine doit insister sur la chimie, la physique, la biologie et les mathématiques. L'éducation médicale doit fournir au médecin les connaissances de base requises pour répondre aux besoins futurs de la science médicale.

Fernand LABRIE

G. S. GORDAN, T. J. CANTINO, L. ERHARDT, J. HANSEN et W. LUBICH. **Osteolytic sterol in human breast cancer.** (Stérol ostéolytique dans le cancer du sein dans l'espèce humaine.) *Science*, **151** : 1226, (mars) 1966.

Il y a plusieurs types de tumeurs non endocriniennes qui sécrètent des hormones ou des substances agissant comme des hormones. Dans quelques cas de carcinomes du poumon, du sein et du pancréas, on a identifié immunologiquement la parathormone ; celle-ci produit le syndrome biochimique d'hypercalcémie et d'hypophosphatémie. Dans la plupart des cas, cependant, l'hypercalcémie des cancéreux n'est pas accompagnée d'hypophosphatémie. Le cancer du sein étant celui qui produit le plus souvent l'hypercalcémie, l'auteur a étudié les extraits de douze cancers du sein ; dans tous les cas, il y avait une activité ostéolytique.

Pour étudier les extraits contenant une activité ostéolytique, on a mesuré l'excrétion urinaire de ^{45}Ca et de ^{40}Ca chez des rates parathyroïdectomisées. La fraction soluble dans l'acétone de onze des douze cancers produisit, en injection sous-cutanée, une augmentation significative de l'excrétion urinaire de ^{45}Ca et de ^{40}Ca chez les rates. Grâce à la chromatographie en couche mince, à la fluorométrie et à la chromatographie gazeuse, on a pu établir que ce composé responsable de l'augmentation de la calciurèse est très voisin du 7-déhydrocholestérol. De l'authentique 7-déhydrocholestérol produisit également une augmentation de l'excrétion urinaire de calcium stable et radioactif. Dans ces douze cancers, on n'a pu mettre en évidence de parathormone, ni de vitamine D.

Ces données indiquent donc que les cancers du sein chez l'humain contiennent un stérol ostéolytique chimiquement relié mais non identique au

7-déhydrocholestérol (provitamine P_3). Le fait qu'on n'ait pas noté d'hypercalcémie chez les douze patients suggère que les mécanismes de controle sont assez efficaces pour prévenir l'hypercalcémie clinique.

Georges PELLETIER

E. ANDERSON. **Adrenocorticotrophin — Releasing hormone in peripheral blood : increase during stress.** (Hormone à activité CRF dans le sang périphérique : augmentation durant le *stress*.) *Science*, **152** : 379, 1965.

La présence d'une hormone à activité CRF ou d'un facteur libérateur d'ACTH a été démontrée dans les extraits d'éminence médiane. Cette neurohormone est libérée dans le plexus primaire des vaisseaux portes de l'éminence médiane et transportée vers les sinusoïdes de l'hypophyse antérieure où elle agit sur les cellules productrices d'ACTH.

L'essai de CRF plasmatique est fait chez des rats porteurs d'une tumeur productrice d'ACTH et hypophysectomisés. La réponse est mesurée en termes de concentration de corticostérone surrénalienne, cinq minutes après injection, et est exprimée en milliunités d'ACTH libérée par millilitre de plasma.

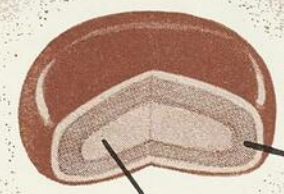
Les animaux ont été soumis à différentes formes de *stress*. La laparotomie en association avec l'anesthésie à l'éther s'est avérée être le *stress* physiologique le plus important et a montré des valeurs d'activité CRF équivalentes à 320 et 220 milliunités d'ACTH/ml alors que les concentrations d'ACTH plasmatique étaient respectivement de 22 et 18 milliunités/ml. L'activité CRF n'a pas été détectée dans le sang des animaux non soumis au *stress*.

L'activité antidiurétique était également augmentée chez les animaux soumis à un *stress*, avec ou sans déshydratation préalable. Le principe antidiurétique libéré lors du *stress* semble être différent de celui à activité CRF qui a accès à la circulation périphérique par le système porte et l'hypophyse antérieure.

Fernand LABRIE

ENZY-PEPSOL

ENZYMES DIGESTIFS POLYVALENTS



1er NOYAU

Contenant les enzymes d'origine fongique (Lipase, Amylase, Protéase) Pepsine, enzyme d'origine gastrique et adjonction de Cellulase. Action en milieu acide (pH 1,5 à 6,9) dans l'estomac. Début de la protéolyse. Dyspepsies de fermentation.

2e NOYAU

Protégé lors du passage dans l'estomac, contenant les enzymes d'origine pancréatique (Lipase, Protéase, Trypsine). Action en milieu alcalin (pH 6,9 à 9,0) dans l'intestin duodénum et jéjunum. Dyspepsies de putréfaction.

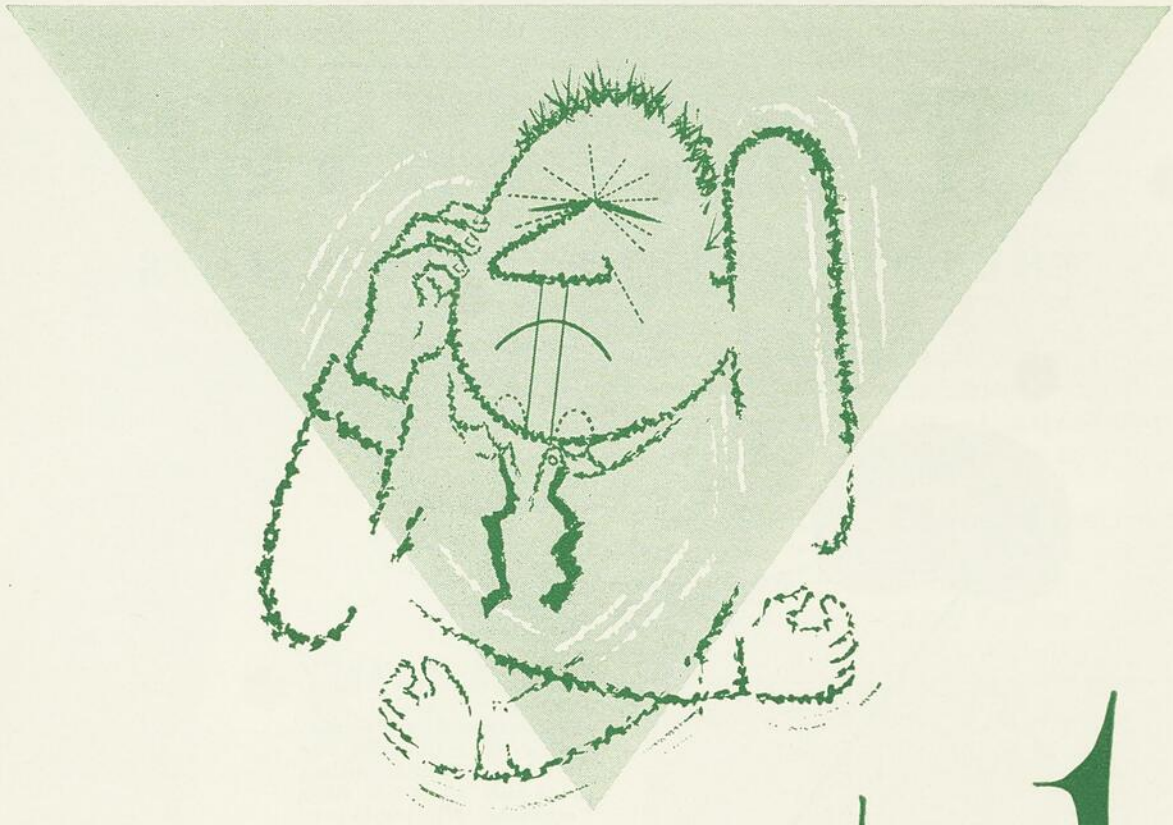
ASSURE UNE DIGESTION

GASTRO - DUODÉNO - JÉJUNALE PARFAITE

Posologie: 1 à 2 dragées aux repas.

Présentation: Flacons de 36, 100 et de 500 dragées.

Herdt & Charton Inc.
Montréal



panectyl

TRIMÉPRAZINE

pour soulager le prurit...

quels qu'en soient le siège ou la cause

AGIT À FAIBLE DOSE

Renseignements complets sur demande

Poulenc LIMITÉE

LIVRES REÇUS

Biologie. Tome II. (Internat). *Editions médicales Flammarion*, Paris, 1966.

Traité pratique de pathologie digestive. Tome III. J. GODART. *Librairie Maloine, S.A.*, Paris, 1966.

Précis de colpocytologie hormonale. J.-Paul PUNDEL. *Masson et Cie*, Paris, 1966.

Exposés annuels de biochimie médicale. P. BOULANGER, M.-F. JAYLE et J. ROCHE. *Masson et Cie*, Paris, 1966.

Massage des zones réflexes. Wolfgang KOHLRAUSCH. *Masson et Cie*, Paris, 1966.

Perspectives nouvelles dans le traitement des tumeurs. R. REDING. *Librairie Maloine, S.A.*, Paris, 1966.

La médianécrose aortique. G. FAIVRE, F. CHERRIER et G. REBEIX. *Masson et Cie*, Paris, 1966.

Éléments d'immunologie générale. R. FASQUELLE, P. BARBIER, G. DAGUET, Ph. GOULLET. *Masson et Cie*, Paris, 1966.

Cliniques africaines. M. PAYET et collaborateurs. *Gauthier-Villars & Cie*, Paris (VI[e]), 1966.

Les infiltrations anesthésiques en thérapeutique. H. J. LAGROUA. *Librairie Maloine, S.A.*, Paris, 1966.

Reboutement chirosomatothérapie. A.-L. PECUNIA. *Librairie Maloine, S.A.*, Paris, 1966.

Quarante années de recherches sur la sclérose en plaques et le cancer. Docteur N.-T. KORESSIOS. *Librairie Maloine, S.A.*, Paris, 1966.

Wissenchaftliche Zeitschrift der Karl-Marx-Universität, Leipzig. Mathematisch-Naturwissenschaftliche Reihe. (Revue scientifique de l'université Karl Marx. Sections mathématiques, sciences physique et naturelle.) Janvier 1965.

REVUE DES LIVRES

Anatomie, par Claude GILLOT, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris. Fascicule II : *Membre supérieur*, un volume de 160 pages avec 36 planches : 15 f., et Fascicule III : *Membre inférieur*, un volume de 170 pages avec 32 planches : 15 f. *Editions médicales Flammarion*, 1965.

Le premier volume de l'*Anatomie* : « *Tronc, membres* » est divisé en quatre fascicules : ÉLÉMENTS D'ANATOMIE. Fascicule I : *Les parois du tronc* ; Fascicule II : *Membre supérieur* ; Fascicule III : *Membre inférieur* ; Fascicule IV : *Le contenu du tronc.*

Ce premier volume correspond au programme actuel de la première année de médecine, à l'exception de l'ostéologie de la tête. Il est enrichi des articulations crânio-rachidiennes et des muscles du cou, qui ne font pas partie de ce programme. Le second volume sera consacré à *Tête et cou, système nerveux.*

Wissenschaftliche Zeitschrift der Karl-Marx-Universität, Leipzig. Mathematisch-Naturwissenschaftliche Reihe. (Revue scientifique de l'université Karl Marx. Section mathématiques, sciences physique et naturelle.) Janvier 1965.

La *Revue scientifique de l'université Karl Marx* présente des travaux mathématiques, de science physique et de science naturelle mais la section biologique est particulièrement développée. Le numéro de janvier présente spécifiquement des travaux du Centre des recherches cardiologiques et angiologiques, du Centre des recherches névrologiques et psychiatriques et, enfin, du Centre de recherches hygiéniques et prophylactiques.

Les travaux cardiologiques portent sur l'arrêt cardiaque en relations avec les maladies internes, les accidents et en expose la physiologie, la pathologie et le traitement.

Les travaux du Centre des recherches neurologiques et psychiatriques portent sur des sujets beaucoup plus diversifiés. On y trouve particulièrement des études sur les maladies neurologiques de la vieillesse, les modifications de la conscience de soi dans les cas de névrose de la deuxième moitié de la vie, l'importance de la lipofuscine pour la capacité fonctionnelle de la cellule nerveuse, l'utilité des modèles mathématiques pour les recherches en médecine, le rôle des formations sous-corticales dans l'établissement des réflexes de défense conditionnés, des études sur les réflexes conditionnés, les aspects des paramètres électriques de la maturation cérébrale, l'hypoxémie cérébrale de l'embryon humain, les lésions cérébrales de la première enfance en relation avec les troubles de la voix, de la parole et de l'ouïe, des études électrophysiologiques et chimico-métaboliques sur la rétine isolée, la répartition d'enzymes dissociant l'acide adénosinetriphosphorique dans les fractions de particules sous-cellulaires du tissu cérébral, la répartition de la hexokinase dans les fractions de particules cérébrales sous-cellulaires.

Quant au Centre des recherches hygiénique et prophylactique, il présente des études sur la stérilisation et la désinfection, la médecine préventive, et plusieurs travaux sur l'importance de la prophylaxie sous l'aspect de facteurs conditionnés par le travail à l'égard de l'aptitude visuelle, au point de vue de l'hygiène sociale, au point de vue des maladies cardio-vasculaires, dans l'activité du médecin praticien et du médecin de campagne et, enfin, une étude sur l'importance des systèmes Ag et Lp.

Tous les travaux de la collection sont rédigés en allemand et ils ne comportent pas de résumés en langue étrangère si ce n'est une table de matières rédigée respectivement en russe, en anglais et en français.

Chirurgie colique, par André TOUPET, chirurgien des Hôpitaux de Paris. Dans la collection *Techniques chirurgicales*. 58 figures en 8 dépliants représentant 8 techniques classées chacune dans un dossier avec un texte et présentées dans une reliure à feuillets mobiles (format 25,5×29) : 120 f. *Librairie Maloine, S.A.*, éditeur, 27, rue de l'École-de-Médecine, Paris (VI^{e}).

Ce livre de technique chirurgicale d'une conception très originale sera certainement très apprécié par les chirurgiens désireux de réaliser, de

"L'art de prescrire s'acquiert par la connaissance approfondie d'un seul médicament."

BEAMISH, R.E.: J.A.M.C. 93:33, 1965

WARFILONE® (comprimés de warfarine sodique USP)
DANILONE® (comprimés de phénylindanedione BP)
DUFALONE® (comprimés de bishydroxycoumarine USP)

Trois anticoagulants oraux reconnus, disponibles maintenant à prix modiques

WARFILONE® Comprimés de warfarine sodique USP
2.5 mg (verts) 5 mg (jaunes) 7.5 mg (bleus) 10 mg (rouges)

Thérapie soutenue avec une dose quotidienne.

On atteint les niveaux thérapeutiques en 12 à 36 heures; la coagulation retourne à sa valeur initiale, 36 à 72 heures après l'arrêt du traitement. La teneur est gravée sur chaque comprimé de couleur distinctive.

POSOLOGIE — Dose d'attaque: 40 à 60 mg. Dose d'entretien: 2.5 à 20 mg.

MISE EN GARDE — On a rapporté quelques cas d'éruptions cutanées et d'alopécie provisoire.

PRÉSENTATION — Flacons de 100 comprimés.

DUFALONE® (Dicumarol) Comprimés de bishydroxycoumarine USP 50 mg (roses) 100 mg (roses)

Le premier anticoagulant oral utile en clinique.

La plupart des médecins spécialisés dans l'emploi du DUFALONE le préfèrent aux autres anticoagulants. On atteint les niveaux thérapeutiques en 24 à 72 heures; la coagulation retourne à sa valeur initiale, 24 à 96 heures après l'arrêt du traitement. Conçus spécialement afin de libérer de très petites particules de substance active, les comprimés DUFALONE assurent une absorption uniforme.

POSOLOGIE — Dose d'attaque: 200 à 300 mg par jour; on peut la répéter le deuxième jour. Dose d'entretien: en général, 50 à 100 mg par jour.

PRÉSENTATION — Flacons de 100 comprimés.

DANILONE® Comprimés de phénylindanedione BP
25 mg (jaunes) 50 mg (blancs)

Facilite la surveillance du malade.

Après plus de quinze ans d'usage clinique, la DANILONE s'est révélée l'un des meilleurs agents anticoagulants disponibles. De durée moyenne, son effet est non-cumulatif. On atteint les niveaux thérapeutiques en 18 à 36 heures; la coagulation retourne à sa valeur initiale 24 à 48 heures après l'arrêt du traitement.

POSOLOGIE — La dose d'attaque peut varier mais en général elle est de 200 mg en doses fractionnées à 12 heures d'intervalle. Dose d'entretien: en général, 50 à 100 mg par jour.

MISE EN GARDE — La sensibilité au médicament se manifeste quelquefois sous forme d'éruptions cutanées, prurit, diarrhée, agranulocytose, fièvre, ictère et atteinte rénale. L'excrétion des dérivés de la DANILONE peut donner une teinte rouge orange aux urines alcalines. Ne pas confondre cette réaction avec une hématurie.

PRÉSENTATION — Flacons de 100 comprimés.

Pour contrôler le traitement aux anticoagulants, il importe de faire régulièrement des épreuves de coagulabilité. En cas d'hémorragie, on doit cesser immédiatement l'administration du médicament; au besoin, donner 10 mg de vitamine K_1. Il est rarement nécessaire d'augmenter cette dose.

® *Marque déposée*

PRODUITS PHARMACEUTIQUES DE QUALITÉ
Charles E. Frosst et Cie
MONTRÉAL CANADA
MAISON FONDÉE AU CANADA EN 1899

Pr

PROTENSIN®

Tension, Anxiété, Agitation

* Marque de capsules chlorhydrate de chlordiazépoxide N.F.

* La chlordiazépoxide est maintenant reconnue comme nouvelle drogue importante dans les états de tension et d'anxiété.

Bibliographie et échantillons sur demande.



Disponible en 3 teneurs:

Capsule bleue et jaune 5 mg.
Capsule bleue et blanche 10 mg.
Capsule jaune et orange 25 mg.

ELLIOTT-MARION CIE LTÉE
MONTRÉAL 9, QUÉBEC

FABRICATION CANADIENNE

* VENDU SOUS BREVET CANADIEN No 612497

spasmaverine
SUPPOSITOIRES

algies pelviennes de la Femme



Urinaires : coliques néphrétiques, cystites, ténesme vésical.

Génitales : dysménorrhées, congestion pelvienne pré et intermenstruelle, péri-annexites douloureuses.

Présentation
Bis (α- phényl-3-propyl) éthylamine ..... 0,08 g
para-amino-benzoate d'éthyle ..... 0,02 g
excipient q. s. p. ..... 1 suppositoire
Boite de 12 suppositoires

Posologie
1 à 3 suppositoires par 24 heures.

R.B. LABORATOIRE ROGER BELLON - NEUILLY - PARIS (FRANCE)

Distributeur exclusif : CORONET DRUG COMPANY, 260 Est, Rue Rachel - MONTRÉAL 18 - P.Q.

façon très réglée, la chirurgie. La formule qui consiste à séparer les figures du texte et les grouper sur un dépliant facilitera beaucoup la lecture et la compréhension de chaque opération et permettra au chirurgien de se rafraîchir la mémoire par un simple coup d'œil.

Ces figures, remarquablement exécutées par Mlle Frantz, sont toutes absolument originales et inédites ; judicieusement choisies elles résument de façon claire et succincte les différents temps de chaque opération. Les grandes exérèses coliques : colectomie droite, colectomie gauche, colectomie intermédiaire (pour les cancers de l'angle gauche) ont été exposées par l'auteur dans les moindres détails. Il a jugé bon également pour éviter les redites de décrire dans les généralités sa technique des anastomoses intestinales et des anus artificiels et de donner sa conception sur l'exécution de l'opération de Childs.

Enfin, tout en ne prenant pas parti sur la tactique à suivre dans la recto-colite aiguë hémorragique, il expose sa technique de coloprotectomie totale reposant sur une expérience de quinze cas.

L'aplasie myélo-lymphoïde de l'irradiation totale — *Expression – Applications – Traitement*, par Georges MATHÉ, professeur agrégé de cancérologie à la Faculté, médecin des hôpitaux, directeur de l'Institut de cancérologie et d'immunogénétique (Villejuif), chef du Service d'hématologie de l'Institut Gustave-Roussy, Jean-Louis AMIEL, chef de clinique à la Faculté, directeur adjoint de l'Institut de cancérologie et d'immunogénétique, assistant du Service d'hématologie de l'Institut Gustave-Roussy, et Léon SCHWARZENBERG, hémobiologiste des hôpitaux, consultant à l'Institut de cancérologie et d'immunogénétique, assistant f.f. du Service d'hématologie de l'Institut Gustave-Roussy. Préface de Z.-M. BACQ. Un volume in-4° (19×27) de 254 pages, avec 117 figures, 1965 ; cartonné : 58 f. ($12.). *Gauthier-Villars*, éditeur, 55, quai des Grands-Augustins, Paris (VIe).

Les auteurs ont acquis ces dernières années une expérience étendue sur le syndrome hématologique de l'irradiation totale et son traitement, expérience qu'ils sont les seuls à posséder pour avoir eu l'occasion de suivre et traiter en 1958 les sujets irradiés accidentellement en Yougoslavie et pour avoir irradié délibérément plus de 15 leucémiques en vue d'une greffe de moelle osseuse.

Ils rassemblent dans cette monographie, abondamment illustrée, les données essentielles de la littérature concernant les effets sanguins de l'irradiation totale dans diverses espèces animales et les comparent à ceux qu'ils ont eux-mêmes observé chez l'Homme.

Ils décrivent les moyens thérapeutiques actuellement disponibles et en discutent les indications.

Le traitement symptomatique fait en particulier appel au maintien des patients dans des conditions aseptiques et aux transfusions de plaquettes. Il doit toujours être mis en route, quelle que soit la dose d'irradiation. La greffe de moelle osseuse doit être envisagée en cas d'insuffisance de ce traitement. Sa réalité, dans diverses espèces animales et chez l'Homme est démontrée. Elle se complique, malheureusement, de désordre immunologiques que l'on rassemble sous le nom de syndrome secondaire. Les progrès réalisés dans le contrôle de cette complication chez l'Animal et chez l'Homme sont décrits, qui permettent d'espérer que l'on pourra prochainement élargir les indications de la greffe de moelle osseuse. L'application de cette méthode thérapeutique, variété d'immunothérapie adoptive, dans le traitement des leucémies est décrite ; son application à la transplantation des organes par la tolérance spécifique liée au chimérisme hématopoïétique est envisagée.

Actualités cardio-vasculaires médico-chirurgicales, publiées sous la direction de R. FROMENT, professeur de clinique et de prophylaxie cardio-vasculaires à la Faculté de médecine de Lyon, A. GONIN, professeur à la Faculté, médecin des hôpitaux de Lyon, et P. MICHAUD, professeur de clinique chirurgicale des maladies du cœur à la Faculté de médecine de Lyon. Secrétariat : J. DESCOTES et A. PERRIN. *Deuxième série :* **Artériopathies coronariennes et artériopathies des membres.** Un volume 16,5×24 de 328 pages, avec 51 figures et 26 tableaux. *Masson et Cie*, éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VIe).

L'équipe lyonnaise dont le professeur Froment est le chef de file, a inauguré en 1964 la publication d'une série de monographies, de rythme annuel, consacrées chacune à un sujet cardio-vasculaire médico-chirurgical d'actualité. Ces groupements périodiques d'articles originaux veulent être non seulement le reflet de l'activité de

l'École correspondante mais au moins autant un des modes d'expression des cardiologues francophones de toutes origines.

Ainsi le premier volume (1964) —, consacré aux valvulopathies du cœur gauche et à leur traitement chirurgical (sténose mitrale et commissurotomie exceptées) juxtapose à beaucoup des grands noms de la médecine et de la chirurgie cardiaque françaises actuelles ceux d'une grande école hollandaise. Groupant 19 articles, représentant 258 pages, 41 figures et 13 tableaux, cette monographie sur un des sujets restant brûlants n'avait, et n'a toujours pas son équivalent en langue française.

Le deuxième volume (1965), de 328 pages, consacré aux artériopathies coronariennes et artériopathies des membres, fait de même place aux travaux des Écoles belge, portugaise et suisse — aux côtés des travaux français. Ce sont bien entendu les préoccupations actuelles (physiologiques ou physio-pathologiques, chimiques et expérimentales, thérapeutiques, mais aussi d'histoire naturelle de ces maladies, même chez l'animal) qui sont révisées ou infléchies sur un sujet largement et anciennement débattu.

Ainsi cette nouvelle publication ne fait double emploi ni avec les périodiques de type habituel, ni avec les livres ou traités. Esprit et forme ont cherché à s'adapter à ces perfectionnements rapides et à ces incessantes remises au point, pliant les auteurs aux légitimes désirs d'information précise et facile de leurs lecteurs.

Dictionnaire des constantes biologiques et physiques — *Applications cliniques et explorations paracliniques*, par Alain BLACQUE-BÉLAIR, Bernard MATHIEU DE FOSSEY et Max FOURESTIER. Un volume 12,5× 18,5 de 960 pages avec 237 figures en noir et 13 planches en couleurs. Reliure souple : 80 f. *Librairie Maloine, S.A.*, 27, rue de l'École-de-Médecine, Paris (VI[e]).

La troisième édition, parue en 1951, fut épuisée en deux ans. Malgré de nombreuses sollicitations venues de France et d'au-delà de nos frontières, un long silence s'établit. Les auteurs, dans leur introduction, s'expliquent sur les raisons de ce délai si prolongé de réédition . . .

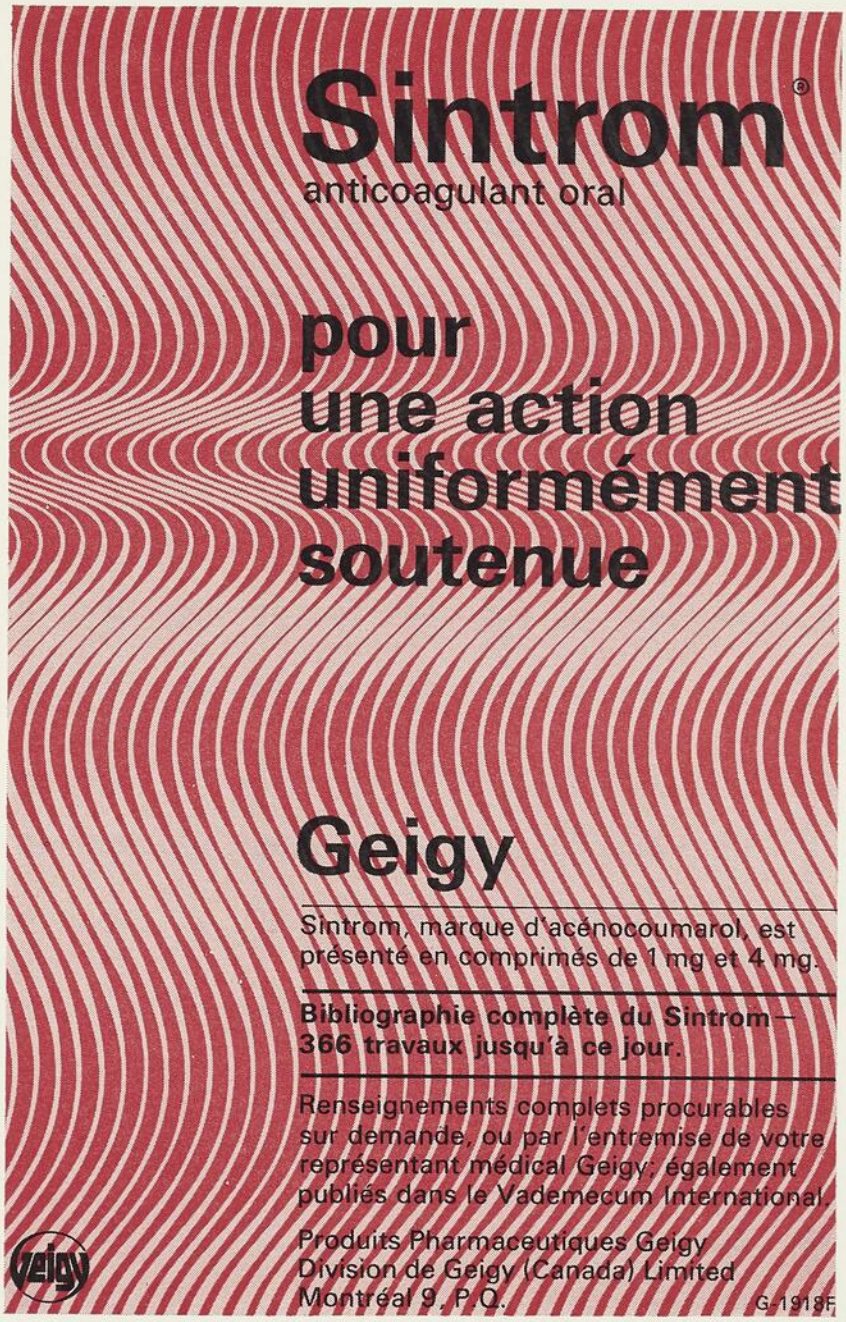
En fait, cette 4[e] édition est un livre nouveau qui, toujours dans « l'esprit dictionnaire », ambitionne de faire le point des connaissances physiques et chimiques (sous le signe de la constante biologique normale avec ses variations pathologiques), qui sont de plus en plus nécessaires dans la période de la médecine scientifique où nous vivons pour l'établissement du diagnostic, la surveillance d'une thérapeutique, l'indication du pronostic.

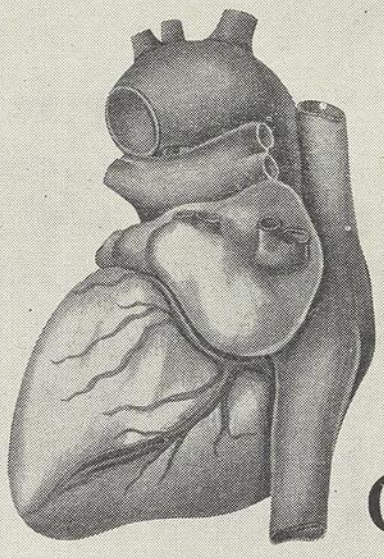
Livre neuf (et pas seulement une édition revue et augmentée), le format dans lequel paraît ce Dictionnaire est plus grand ; et plus de 500 pages supplémentaires ont été ajoutées par les auteurs. En outre, une division originale de l'ouvrage a été décidée. La première partie représente le dictionnaire proprement dit des constantes biologiques à connaître en médecine (400 pages). Dans la deuxième partie (500 pages), les auteurs rappellent les applications paracliniques des données biologiques précédemment énumérées, en fait les examens de laboratoire et les explorations qu'on est en droit de demander en pathologie médicale.

Le volume, relié solidement, reste souple et toujours très maniable, aussi bien sur le bureau du médecin à son cabinet de consultation qu'au cours de la visite quotidienne, dans un Service hospitalier, quand un renseignement doit être immédiatement trouvé pour demander ou interpréter un examen de laboratoire.

On pourrait dire de ce nouveau dictionnaire des constantes biologiques qu'il est une véritable encyclopédie (bien classée, fichée avec un index alphabétique et des abréviations détaillés) de toutes les connaissances scientifiques devant être constamment présentes à la mémoire du médecin moderne dans l'accomplissement quotidien de sa profession.

Aux étudiants, aux jeunes médecins, aux plus âgés (dont le « recyclage scientifique » est absolument indispensable), aux spécialistes, aux pharmaciens (qui trouveront, dans ce dictionnaire, les « contacts » proprement médicaux, si souvent souhaités), aux techniciens pour qui le renouvellement culturel scientifique est une obligation, aux secrétaires médicaux, voire aux infirmières de plus en plus habituées (ou à former) au langage médical actuel qui s'exprime si souvent en milli-équivalents, en milliosmoles, en *clearances* . . . bref, à tous ceux qui appartiennent aux professions médicales, et qui désirent rester tout le temps instruits rapidement, aisément, « à peu de frais », il est certain que cet ouvrage rendra de très grands services, et moins pénibles, les éclipses de mémoire. Et qu'il restera, ainsi que l'écrivait, dans sa préface de 1943, le professeur Noël Fiessinger : « le livre que l'on consulte toujours, et que l'on n'oublie jamais ».


Sintrom®
anticoagulant oral
pour
une action
uniformément
soutenue
Geigy
Sintrom, marque d'acénocoumarol, est présenté en comprimés de 1 mg et 4 mg.
Bibliographie complète du Sintrom — 366 travaux jusqu'à ce jour.
Renseignements complets procurables sur demande, ou par l'entremise de votre représentant médical Geigy; également publiés dans le Vademecum International.
Produits Pharmaceutiques Geigy
Division de Geigy (Canada) Limited
Montréal 9, P.Q.
G-1918F



l'agent
d'avant-garde
pour
l'angine
de poitrine

les dragées

NILATIL®

(tosylate d'itramine)

doublement salutaire

	soulagement rapide (2-10 minutes)	protection prolongée (2-4 heures)
nitroglycérine (propriété simple)	+	O
nitrates d'action prolongée (propriété simple)	O	+
NILATIL (propriété double)	+	+

agit vite pour apaiser promptement la douleur des attaques aiguës.

agit longtemps pour tempérer la fréquence et l'intensité des attaques.

Le NILATIL renforce la tolérance à l'exercice, améliore le tracé de l'ECG et active la circulation coronaire ce qui améliorerait l'oxygénation tissulaire du myocarde. L'expérience clinique a démontré qu'il réduit le besoin de nitroglycérine, qu'il est bien toléré, pour ainsi dire non toxique et que ses effets satellites sont négligeables.

Posologie unique: Les comprimés NILATIL abandonnent presque immédiatement leur principe actif à la muqueuse de la bouche sans irritation locale; ils sont inodores et d'un goût agréable. La dose est d'un comprimé *t.i.d.* ou *q.i.d.* en présence d'angine de poitrine et après une crise aiguë d'infarctus du myocarde.

Présentation: dragées sécables, roses de 4 mg; **en outre:** dragées sécables, jaunes de 2 mg;

échantillons et documentation clinique sur demande à:

ARLINGTON-FUNK LABORATORIES, division
U.S. Vitamin Corporation of Canada, Ltd.
Casier postal 779, Montréal 3, Qué.

Analyse des stéroïdes hormonaux, par M. F. JAYLE, professeur de chimie biologique à la Faculté de médecine de Paris. Tome III : **Spectres infrarouges.** *Région 1300–450 cm-1*, par S. WEINMAN et J. WEINMAN. Préface du professeur BARCHEWITZ. Un volume 16,5×24,5 de 275 pages dont 240 pages en schémas, avec 8 figures. Cartonné toile demi-souple : 70 f. *Masson et Cie*, éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VI^{e}).

Cet ouvrage vient compléter, dans la série *Analyse des stéroïdes hormonaux*, publiée sous la direction du professeur Jayle, les deux tomes précédemment parus. Ce troisième volume est consacré à l'analyse des stéroïdes par spectrophotométrie.

Depuis l'époque où ont paru les ouvrages de Dobriner et de Jones, les méthodes de spectroscopie infrarouge se sont considérablement développées. Tout d'abord, de nouvelles régions de l'infrarouge sont devenues accessibles et, en particulier, la région 800-450 cm^{-1} en raison de l'apparition sur le marché de spectrophotomètres à prismes de KBr ou à réseaux, que possèdent maintenant de nombreux laboratoires. De plus, la technique des pastilles de bromure de potassium s'est généralisée et tend, dans de nombreux cas, à remplacer la technique des solutions dans le chloroforme, le sulfure de carbone ou le tétrachlorure de carbone. Cette technique donne en effet des informations plus complètes, bien que légèrement différentes, dans des conditions expérimentales plus rapides et plus aisées.

Cependant, les chercheurs et les utilisateurs sont gênés par le manque d'études fondamentales et de principes d'interprétation pour la région 800-450 cm^{-1} et surtout par l'absence de spectres de références obtenus à partir de pastilles de bromure de potassium dans la région 1300-450 cm^{-1}. De plus, de nouveaux stéroïdes ont été isolées ou synthétisés.

Ce sont ces raisons qui ont conduit les auteurs à entreprendre la réalisation d'une collection de spectres infrarouge de stéroïdes obtenus à partir de pastilles de bromure de potassium et enregistrés de 1300-450 cm^{-1}. Ils ont réuni 240 stéroïdes dont un grand nombre ne sont pas étudiés dans les atlas précédemment parus et qui, de plus, peuvent être considérés comme des types pour l'interprétation des nombreux autres stéroïdes qui n'ont pu être envisagés jusqu'à présent. Les auteurs travaillent depuis six ans à l'interprétation de ces spectres et sont aujourd'hui en mesure d'exposer les lois générales qui permettent de tirer des renseignements sur la structure d'un stéroïde inconnu à partir de son spectre dans la région 800-450 cm^{-1}. L'atlas qu'il présentent comporte :

— une étude du spectre infrarouge des stéroïdes dans la région 800-450 cm^{-1},

— une reproduction du spectre des 240 stéroïdes pris comme stéroïdes de référence, ce spectre étant obtenu à partir de pastilles de bromure de potassium et enregistré de 1300 à 450 cm^{-1}.

L'étude du spectre dans la région 800-450 cm^{-1} comporte les paragraphes ci-dessous :

I. — Stéroïdes monofonctionnels :
- — carbures stéroïdes ;
- — monoacyloxystéroïdes ;
- — monooxostéroïdes (3, 6, 11, 17 et 20-oxostéroïdes).

II. — Stéroïdes polyfonctionnels :
- — polyacyloxystéroïdes (di- et triacyloxystéroïdes— ;
- — polyoxostéroïdes (di- et trioxo stéroïdes) ;
- — polyacyloxypolyoxostéroïdes.

La comparaison des spectres des stéroïdes et de ceux de molécules plus simples mais présentant des analogies de structure évidentes vient étayer dans de nombreux cas les conclusions auxquelles conduisent les études comparatives des seuls spectres de stéroïdes.

Conférences de psychiatrie pour la préparation du médicat des hôpitaux psychiatriques, par Guy BENOÎT, ancien interne des hôpitaux psychiatriques de la Seine, médecin des hôpitaux psychiatriques. Préface du docteur DAUMÉZON. *Fascicule V :* **Déséquilibre psychique et démence.** Un volume in-8° (1965) de 194 pages : 16 f. *Editions Doin, Deren et Cie*, 8, place de l'Odéon, Paris (VI^{e}).

Les Conférences de psychiatrie du docteur Guy Benoît ont fait l'objet d'une première rédaction en vue d'un enseignement restreint dans le cadre d'une « conférence » préparant au médicat des hôpitaux psychiatriques.

C'est dire le souci de clarté et de précision qui a présidé à leur élaboration.

Leur publication — répondant à un désir exprimé lorsque les « conférences » orales furent

terminées — a rendu nécessaire une révision complète et a obligé à être plus clair encore et le plus complet possible dans le cadre d'une question de trois heures.

C'est un excellent exercice pour l'esprit que de devoir ramasser sous une forme accessible, immédiatement intelligible, des notions souvent complexes, parfois dispersées dans de multiples textes.

La forme conférence, pour discutable qu'elle soit en psychiatrie, reste malgré tout un excellent mode d'approche et une base d'enseignement.

A l'heure où la psychiatrie devient un centre d'intérêt pour de nombreux étudiants et de nombreux médecins, il n'est pas inutile de procéder à un exposé par questions plus séduisant et plus commode, éclairant les données fondamentales et éveillant l'intérêt.

Ces conférences se veulent une introduction à une science difficile, mais aussi un exemple d'exposition des questions.

Le plan observé pour la publication reste fidèle à une psychiatrie traditionnelle dans la mesure où celle-ci est encore la seule base solide pour un travail de ce genre, mais il est fait dans chaque conférence la part nécessaire aux données nouvelles ; certaines questions même ont été entièrement rédigées en fonction de données ne datant que des cinq ou 10 dernières années.

Il reste à regretter l'enseignement oral qui permet de présenter la question sous plusieurs éclairages et en fonction de différents plans ; néanmoins, la forme écrite et publiée est plus profonde et, si elle est immuable, sa vocation doit être de susciter d'autres mises en forme, comme contenant les éléments condensés de toutes les présentations possibles.

SOMMAIRE DU FASCICULE V : *Notions de dégénérescence et de constitution. — Déséquilibre psychique. — Démence. — Démence artériopathique. — Démence sénile. — Démence présénile. — Paralysie générale progressive.*

Les troubles de l'audition chez l'enfant, par J. DESPONS et M. PORTMANN (Bordeaux), et J.-C. LAFON et A. MORGON (Lyon). Un volume de 257 pages, avec 20 figures. Broché : 50 f. *Librairie Arnette*, éditeur, 2, rue Casimir-Delavigne, Paris (VI[e]).

Cet ouvrage a fait l'objet du rapport présenté au récent Congrès français d'oto-rhino-laryngologie (Paris, octobre 1965) ; il expose les divers facteurs qui interviennent dans la surdité de l'enfant.

Dans une première partie sont décrites les causes pathologiques frappant l'appareil de transmission et l'appareil de réception : malformations congénitales ; affections acquises (traumatisme, obstruction tubaire, infections), dystrophies familiales (otospongiose).

Les embryopathies, la pathologie du nouveau-né y sont particulièrement développées, ainsi que les atteintes labyrinthiques et méningo-névritiques, les intoxications exogènes et endogènes.

La deuxième partie comprend les méthodes de dépistage de la surdité dans la première enfance, les mesures de l'acuité auditive par audiométrie tonale et vocale.

Un chapitre important est consacré à l'identification et l'éducation des troubles de l'audition avec leur retentissement sur l'acquisition du langage et le développement psychique de l'enfant.

Après l'énoncé des divers examens qui convergent par étapes au diagnostic, les auteurs donnent les éléments de l'orientation thérapeutique.

Aux procédés classiques de traitement, s'ajoutent les méthodes modernes de réadaptation tant pour la rééducation auditive que pour l'apprentissage du langage.

Cet exposé technique, d'actualité passionnante, servira de guide à l'otologiste, à l'éducateur, à l'orthophoniste.

Le médecin y trouvera une documentation statistique riche d'enseignement clinique et la liste des établissements publics et privés où diriger les enfants sourds en vue de leur intégration sociale.

La pathologie du reflux gastro-œsophagien. — Œsophagites et sténoses peptiques, par P. MOUNIER-KUHN et J. GAILLARD (Lyon). Un volume de 251 pages, avec 36 figures. Broché : 50 f. *Librairie Arnette*, éditeur, 2, rue Casimir-Delavigne, Paris (VI[e]).

L'œsophage du sujet sain ne connaît de transit que dans un seul sens, depuis la bouche et le pharynx vers la cavité gastrique. Mais il peut arriver, dans des conditions pathologiques nombreuses, complexes, conditionnées par des facteurs extrêmement divers, que le liquide gastrique reflue dans l'œsophage. Il ne s'agit pas là du vomissement qui relève d'un mécanisme tout autre et qui aboutit au rejet extérieur du contenu

"On estime que le dépistage précoce du diabète, lorsqu'il est accompagné d'une thérapeutique dynamique, prévient ou retarde efficacement les complications de longue portée. De plus grande signification encore sont sans doute les données indiquant que le traitement intensif institué de bonne heure pourrait améliorer l'état diabétique. Il importe donc évidemment de diagnostiquer le mal de bonne heure."[1]

L'omnipraticien peut aider à soustraire à l'élément chance le dépistage du diabète. Les diabétiques — de même que les diabétiques en puissance — se recrutent le plus souvent parmi les gens (a) qui ont un antécédent familial de diabète, (b) qui ont des grossesses anormales, (c) qui souffrent d'obésité et qui ont plus de quarante ans et (d) qui souffrent de dégénérescence vasculaire.

l'omnipraticien et le dépistage précoce du diabète











OBÉSITÉ APRÈS 40 ANS

L'association de l'obésité à un métabolisme anormal des hydrates de carbone est chose bien connue. Les données les plus récentes indiquent que l'obésité est un symptôme plutôt qu'une cause du diabète.[2]

ANTÉCÉDENT FAMILIAL

Il existe beaucoup de preuves de la transmission héréditaire de la prédisposition au diabète. Tout malade à antécédent familial de diabète doit être soumis à des épreuves visant à déceler un diabète en puissance, et questionné afin de vérifier si quelque autre symptôme de diabète s'est manifesté.

GROSSESSE

Tout antécédent de bébés pesant plus de 10 livres à la naissance, de bébés mort-nés ou morts peu après la naissance, d'avortement spontané, d'accouchement prématuré, de toxémie et d'anomalies congénitales constitue un indice de la présence de diabète en puissance, et toute femme à antécédent répété de l'une de ces complications doit être étudiée de plus près.

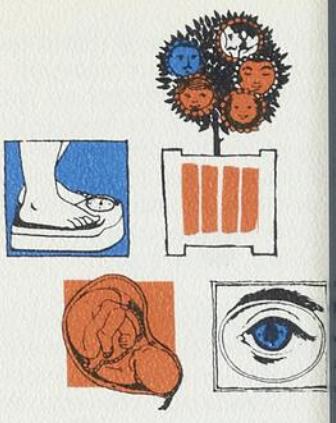
DÉGÉNÉRESCENCE VASCULAIRE

La rétinopathie, la sclérose glomérulaire et peut-être la neuropathie sont signes d'une forme distincte de maladie des petits vaisseaux associée au diabète. On croit que cette maladie est la cause d'un grand nombre de lésions qu'on avait coutume d'attribuer à l'athérosclérose.

L'omnipracticien joue un rôle essentiel dans le dépistage précoce du diabète. Il peut déceler les diabétiques probables et les soumettre à des tests simples de glycosurie et d'hyperglycémie.

"Ces études laissent soupçonner la possibilité de prévenir la décompensation des cellules bêta en commençant l'administration des sulfonylurées avant que soit perdue la tolérance hydrocarbonée."[3]

L'importance d'un dépistage précoce tient à l'institution du traitement du diabétique à un stade où l'on peut retarder l'état pathologique. Le régime est précieux à cet égard et il existe des cas où la rémission a eu lieu après usage de tolbutamide (Orinase)[3]. Cela peut résulter de la régénérescence des cellules bêta, et c'est une indication de la valeur de la tolbutamide (Orinase) dans le traitement du diabète potentiel.



ORINASE D'ABORD

Plus de 2,000 documents cliniques et 3,000,000 de cas de diabète traités avec succès à travers le monde ont démontré la sécurité et l'efficacité de l'Orinase. Voilà pourquoi, lorsque l'emploi d'un agent hypoglycémiant oral est indiqué, la grande majorité des médecins du monde préfèrent l'Orinase d'abord.

"La tolbutamide [Orinase] est le plus sûr hypoglycémiant oral d'usage général, et on doit l'essayer en premier lieu."

Today's Drugs, 1964, p. 238, Londres: British Medical Association.

"Notre premier choix serait la tolbutamide [Orinase] . . . "

Modell, W., Drugs of Choice 1964-1965, 1964, p. 567 Saint Louis: The C. V. Mosby Company.

"Nous préférons utiliser la tolbutamide [Orinase] d'abord, car c'est elle qui suscite le moins de réactions secondaires . . . "

Faludi, G., Journal of the Medical Women's Association, 18:733, 1963.

1. Danowski, T.S., Diabetes Mellitus: Diagnosis and Treatment, 1964, p. 27 New York American Diabetes Association. 2. Antoniades, H. N. et coll., Diabetes, 13:230, 1964. 3. Fajans, S.S. et Conn, J.W., Diabetes, 1962, 11 (supp.), 123.

Composition: chaque comprimé Orinase contient 0.5 g de tolbutamide. **Indications:** la principale indication clinique d'Orinase est le diabète sucré stable sans complication aiguë comme l'acidose ou la cétose. **Posologie — nouveaux diabétiques:** quatre comprimés Orinase (2 g) par jour, en une seule dose le matin ou en doses fractionnées, durant quatre semaines ou jusqu'à ce que le malade réagisse; régler ensuite la posologie d'entretien (d'ordinaire de 1 à 4 comprimés) à la dose quotidienne la moins forte pouvant maintenir la régulation optimale. Comme pour l'insuline, des changements de posologie peuvent être nécessaires durant le traitement du diabète. **Posologie — diabétiques sous insulinothérapie:** 1. moins de 20 unités — abandonner l'insuline et amorcer le traitement à l'Orinase, 2. de 20 à 40 unités — diminuer l'insuline dans une proportion de 30 à 50%, instituer le traitement à l'Orinase puis réduire subséquemment l'insuline selon la réaction quotidienne. 3. plus de 40 unités — diminuer l'insuline de 20%, commencer à donner l'Orinase et continuer à diminuer l'insuline selon la réaction du malade. **Contre-indications:** diabète juvénile, cétose grave, acidose, coma. **Précautions:** Bien respecter les restrictions alimentaires, la régulation du poids, l'exercice, l'hygiène, éviter les infections et suivre la posologie. Dans les conditions de stress, traumatismes ou infections, il peut être nécessaire d'augmenter la dose ou de compléter par l'insulinothérapie. L'insuline doit remplacer l'Orinase durant la grossesse et durant le traitement aux corticostéroïdes. **Réactions secondaires:** l'Orinase est remarquablement exempte de réactions secondaires — principalement les dérangements gastro-intestinaux légers et les réactions d'allergie cutanée. L'hypoglycémie est remarquablement rare et plus susceptible de survenir durant la période de transition de l'insuline à l'Orinase. **Présentation:** comprimés rainurés, en flacons de 50 et de 500.

292/6125

HOECHST PHARMACEUTICALS
3400 O. RUE JEAN-TALON, MONTRÉAL 16
DIVISION DE HOECHST DU CANADA LIMITÉE

les découvreurs de la tolbutamide

présentent

ORINASE®

UN GRAMME

le premier hypoglycémiant oral qui peut être pris comme comprimé ou dissous dans un verre d'eau.

ORINASE 1 g apporte plus de flexibilité et d'efficacité dans le traitement antidiabétique par voie orale.

ORINASE 1 g convient particulièrement au malades âgés ou à ceux qui ont de la difficulté à avaler, le comprimé pouvant être dissous dans un verre d'eau. Bien sûr, le comprimé oblong et sécable, sans saveur, peut aussi être avalé tel quel. Seul ORINASE 1 g offre cette flexibilité d'administration en un un seul comprimé.

ORINASE 1 g est présenté en empaquetages individuels de 10 comprimés, hygiéniquement scellés pour la protection de vos malades. Chaque empaquetage peut être porté dans un commode petit étui en plastique également fourni à vos malades.



Composition
Chaque comprimé ORINASE 1 g contient 1 g de tolbutamide.

Posologie
Nouveaux Diabétiques : deux comprimés ORINASE 1 g (2g) par jour, en une seule dose le matin ou en doses fractionnées, durant quatre semaines ou jusqu'à ce que le malade réagisse ; régler ensuite la posologie d'entretien (d'ordinaire de ½ à 2 comprimés) à la dose quotidienne minima pouvant maintenir la régulation normale.

Présentation
Comprimés à 1 g blancs, oblongs sécables, en boîtes de 30 et 300.

HOECHST
PHARMACEUTICALS
3400 O., RUE JEAN-TALON, MONTRÉAL 16
DIVISION DE HOECHST DU CANADA LIMITÉE

331/636F

Une épreuve faite à temps...

De plus en plus, le diagnostic précoce prend une importance grandissante avec les progrès de la thérapeutique. Les pédiatres sont particulièrement conscients de cette situation ainsi qu'en témoignent les nombreuses "cliniques de bébés bien portants" dans l'ensemble du pays.
Désormais, avec la gamme étendue des guides AMES pour faciliter le diagnostic, les procédés diagnostiques systématiques peuvent être réalisés à la fois rapidement et de façon peu coûteuse, au bureau du médecin.

Par exemple:
examen permettant l'obtention de 5 données uro-analytiques en 30 secondes

Les bâtonnets réactifs LABSTIX* vous permettent de réaliser l'épreuve urinaire pour chaque bébé ou enfant en vue d'obtenir 5 données fondamentales: pH, protéines, glucose, cétones et sang occulte. L'épreuve peut être réalisée pendant que le patient est encore dans votre bureau et elle est si simple et si peu coûteuse qu'elle peut facilement faire partie de chaque visite. "Même si les signes cliniques impliquant le système urinaire sont absents, l'analyse d'urine est essentielle dans un examen courant car l'urine peut révéler des anomalies insoupçonnées des voies urinaires comme cela se produit dans les troubles métaboliques, hormonaux ou autres".[1] Lorsque c'est nécessaire pour confirmer les résultats urinaires, ou chez les enfants ayant des diabétiques dans leur famille, on recommande une épreuve ultérieure pour la glycémie avec le bâtonnet réactif DEXTROSTIX*. Cette épreuve nécessite seulement une goutte de sang capillaire et s'effectue en 60 secondes.

pour établir un diagnostic différentiel rapide dans les cas urgents . . .

On peut employer DEXTROSTIX pour déterminer la présence d'hypoglycémie, de normoglycémie ou d'hyperglycémie chez les enfants dans le coma. C'est donc une bonne précaution d'emporter une certaine quantité de ces bâtonnets dans votre trousse, étant donné qu'un prompt diagnostic de coma permettra le traitement immédiat—ce qui peut sauver des vies.

Etendre le spectre diagnostique. Dépister la maladie du patient et conserver la santé au bien portant

Référence:

(1) Gustafson, S. R., et Coursin, D. B.: The Pediatric Patient 1964, Philadelphie, Lippincott, 1964, p. 95

*Marque déposée

Ames Company of Canada, Ltd.
Rexdale (Toronto) Ontario

AMES



de l'estomac, mais d'un processus considérablement plus discret, parfois entièrement latent, qui permet à quelques fractions, quelques cm^3 du contenu gastrique acide, de remonter dans l'œsophage, en général jusqu'à l'union de son tiers inférieur avec le tiers moyen.

Assez souvent, ce reflux gastro-œsophagien, semble-t-il, n'a aucune expression clinique autre que des troubles assez vagues, cependant considérés aujourd'hui comme significatifs tels que pyrosis, sensation acide perçue dans l'arrière-gorge, sensation de brûlure remontant le long de l'œsophage.

Mais, dans d'autres circonstances, se développe une symptomatologie beaucoup plus importante et caractérisée, exprimant véritablement la souffrance de l'œsophage soumis à ces agressions répétées du contenu gastrique Ce sont alors les *œsophagites peptiques* qui amènent souvent les malades à consulter leur médecin de famille ou un gastro-entérologue et, à un degré de plus, des rétrécissements très accusés du tiers inférieur de l'œsophage, des *sténoses peptiques* engendrées par le reflux gastro-œsophagien. Ces sténoses peuvent apparaître dans des circonstances étiologiques très variées. Certaines d'entre elles évoluant chez des sujets déjà âgés, d'une façon rapidement progressive, entraînent une altération profonde de l'état général avec amaigrissement marqué ; elles prennent ainsi l'allure d'un « pseudo-cancer de l'œsophage ». C'est sous ce nom qu'elles avaient été décrites, il y a déjà plus de 40 ans.

Grâce à la pratique quotidienne de l'œsophagoscopie, complétée aujourd'hui par la photo-cinématographie endoscopique en couleur, le laryngologiste peut véritablement voir la lésion qu'il doit décrire et, sous le contrôle de la vue, prélever des fragments de muqueuse, geste particulièrement important puisqu'il a montré que, parmi les circonstances favorisant l'apparition des manifestations peptiques, on retrouve très fréquemment des modifications de la muqueuse œsophagienne lui donnant les caractères de celle de l'estomac. Ces hétérotopies muqueuses sont aujourd'hui à la base d'hypothèses pathogéniques intéressantes.

Il semble, à la lueur des faits nouveaux, que, dans beaucoup de cas, l'équilibre se maintienne, malgré des conditions anatomiques favorisant le reflux gastro-œsophagien, mais qu'à la suite d'une agression pathologique, les processus d'autodéfense de la muqueuse œsophagienne cèdent, permettant ainsi la constitution parfois très rapide d'œsophagites simples ou sténosantes.

Tous ces faits intéressent non seulement les laryngologistes, mais aussi les gastro-entérologues et, bien entendu, les chirurgiens et les radiologistes qui, grâce au radio-cinéma, apportent une contribution importante au diagnostic de ces troubles, sans omettre les médecins d'enfants, car beaucoup de ces syndromes se produisent chez les jeunes.

NOUVELLES

SOCIÉTÉ MÉDICALE DES HÔPITAUX UNIVERSITAIRES DE LAVAL

Séance du jeudi, 24 mars 1966, à l'Ecole de médecine

(Séance réservée aux médecins résidents des hôpitaux universitaires.)

1. Jacques DIONNE (Dr Louis DIONNE), de l'Hôtel-Dieu de Québec, *Cancer de la thyroïde — Revue de 45 cas* ;
2. Louis ROY, de l'Hôtel-Dieu de Québec, *Hématome intramural du duodénum — Rapport de un cas et revue de littérature* ;
3. Roland TREMBLAY (Drs SIROIS, PLAMONDON et HÉON), de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus, *Revue de 50 cas de tumeurs hypophysaires* ;
4. Laval LECLERC (Dr Jean-Marc LESSARD), *Revue de 50 cas d'ostéochondrite de la hanche* ;
5. Roger DOZOIS (Dr Louis LEVASSEUR), de l'Hôpital Saint-François-d'Assise, *Etude de 28 cas de splénectomie* ;
6. Jean-Paul BACHAND, de l'Hôpital Saint-François-d'Assise, *Bandes fibreuses de l'artère pulmonaire* ;
7. Claude MORDRET, de l'Hôpital Saint-Michel-Archange, *Syndrome psychiatrique et trichobézoar* ;
8. Roger FORTIN, de l'Hôpital du Saint-Sacrement, *Kystes de la rate* ;
9. André NADEAU (Dr J. BRUNET), de l'Hôpital du Saint-Sacrement, « *Follow-up* » *de cas d'hyperthyroïdie traités avec l'iode*^{131} ;
10. Roger ROBERGE, de l'Hôpital Saint-Vallier de Chicoutimi, *Etude de deux cas d'insulinome* ;
11. Jean TURGEON, de l'Hôpital Saint-Vallier de Chicoutimi, *Présentation de deux cas de myopathie thyrotoxique.*

Travaux présentés sur titre :

1. Jean HOULD, de l'Hôtel-Dieu de Québec, *Métastases appendiculaires* ;
2. Marcien FOURNIER (Dr Eucharist SAMSON), de l'Hôtel-Dieu de Québec, *Un cas d'anomalie du système porte* ;
3. Michel ROUILLARD et Laurent MARCEAU, de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus, *Etude de 300 cas d'anesthésie épidurale au Citanest* ;
4. Laurier MORIN (Drs Jean-Marc LESSARD et LAPOINTE), de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus, *Synostose astragalo-scaphoïdienne congénitale bilatérale* ;
5. Robert PETITCLERC (Dr Clément JEAN), de l'Hôpital Saint-François-d'Assise, *Etude anatomo-pathologique de 200 cancers du côlon* ;
6. FERNAND ST-GEORGES (Dr Charles CARRIER), de l'Hôpital Saint-François-d'Assise, *Cent cas d'exsanguino-transfusion chez le nouveau-né* ;
7. Suzanne LAMARRE, de l'Hôpital Saint-Michel-Archange, *Porphyrinurie* ;
8. Guy POMERLEAU et Serge RHÉAUME, de l'Hôpital Saint-Michel-Archange, *Maladie de Crouzon et Apert* ;
9. Claude VOISINE, de l'Hôpital Saint-Michel-Archange, *Analyse du syndrome psychiatrique dans les méningiomes* ;
10. Jean-Paul PORLIER, de l'Hôpital du Saint-Sacrement, *Traitement chirurgical de l'hyperthyroïde chez les jeunes* ;
11. M. MORTEZAI, de l'Hôpital Saint-Vallier de Chicoutimi, *Contribution à l'étude de 37 cas d'atteinte hépatique du nourrisson en rapport avec un blocage du métabolisme de la thyrosine* ;
12. Pierre RENY et Marcel LORTIE, de l'Hôpital Saint-Vallier de Chicoutimi, *Syndrome de membrane hyaline observé en un an à l'Hôtel-Dieu Saint-Vallier de Chicoutimi.*

BUREAU DE DIRECTION DE L'ÉCOLE DE PHARMACIE

A la suite d'une décision du Conseil de l'université, Monseigneur Louis-Albert Vachon, p. a., v. g., annonce la nomination de messieurs Pierre Claveau, Pierre-Georges Roy, Georges-Albert Bergeron et Corneil Radouco-Thomas comme membres du bureau de l'École de pharmacie pour une période de deux ans.



OSOLOGIE: De 200 à 400 mg. trois fois par jour et, au besoin, ne heure avant le coucher. On déconseille de dépasser 2400 g. par jour.

DICATIONS: EQUANIL est indiqué pour l'anxiété et les mptômes associés au stress et où le spasme musculaire est facteur.

RÉCAUTIONS: Peu d'effets secondaires sérieux observés près administration d'EQUANIL. Une certaine somnolence eut se produire, surtout au début du traitement, mais elle sparait généralement avec la poursuite du traitement.

ONTRE-INDICATIONS: Antécédent d'une hypersensibilité à la éprobamate.

PRÉSENTATION:

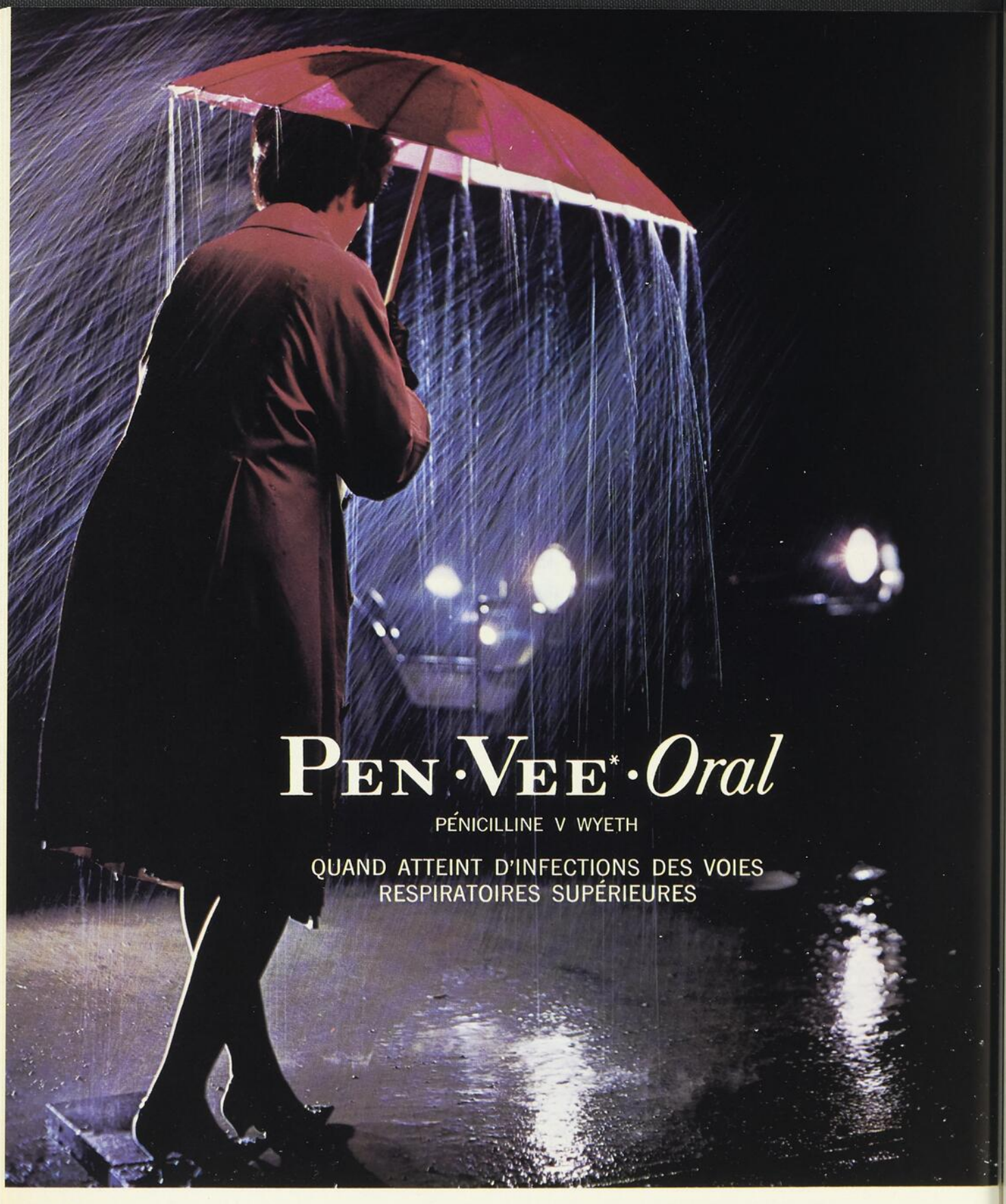
℞ EQUANIL—comprimés—à 400 mg.
WYSEALS—à 200 mg. et à 400 mg. flacons de 50 et de 500 comprimés.

*Dickel, Dixon, Shanklin, et Dixon Jr. Psychosomatics, Ann. mars-avril 1962 p. 129 à 133.

JOHN WYETH & BROTHER (CANADA) LTD.
WINDSOR, ONTARIO

*Marque Déposée

Wyeth * AU SERVICE DE LA MÉDECINE



La PEN-VEE Oral produit des taux sanguins comparables à ceux produits par la pénicilline-procaïnée G injectable.* PEN-VEE, contrairement à la pénicilline G, est acido-résistante et peut être prise sans tenir compte des repas.**

POSOLOGIE: De 125 à 300 mg., trois fois par jour. La dose quotidienne exacte doit être déterminée par la sévérité de l'infection. Continuer pendant dix jours dans les infections à streptocoques hémolytiques bêta, en vue de prévenir le rhumatisme articulaire aigü.

INDICATIONS: Infections des voies respiratoires supérieures et inférieures —néphrite—otite moyenne—prophylaxie de la fièvre rhumatismale et endocardite bactérienne.

PRÉCAUTIONS: Les précautions standardisées qui doivent être observées avec le traitement de la pénicilline orale s'applique également à la PEN-VEE Oral.

PRÉSENTATION:

COMPRIMÉS—Pen-Vee Oral 200,000 unités (125 mg.); Pen-Vee Or 500,000 unités (300 mg.) en flacons de 12 et de 100 comprimés.

SUSPENSION—Pen-Vee en suspension 150,000 unités par dose de 5 (90 mg.); Pen-Vee en suspension 300,000 unités par dose de 5 cc. (180 m en flacons de 60 cc. et 100 cc.

Informations complètes sur demand

*Clark G. McCarthy, M.D. et Max. Finland, M.D. août 18/1960; Vol. 263 - No. 7, p. 315.

**Griffith, R. S. et Black, H. R. Current Therap. Res. 6:253 (avril) 1964.

JOHN WYETH & BROTHER (CANADA) LTD.
WINDSOR, ONTARIO

*Marque Déposée

Wyeth

AU SERVICE DE LA MÉDECINE

Monsieur Claveau est professeur titulaire de pharmacie théorique et secrétaire de l'École ; monsieur Roy est professeur agrégé ; monsieur Georges-Albert Bergeron est vice-doyen de la Faculté de médecine, tandis que monsieur Radouco-Thomas, assume la fonction de directeur du département de pharmacologie à la Faculté de médecine.

Le Bureau de direction est présidé par monsieur Antonin Marquis, directeur de l'École de pharmacie, École affiliée à la Faculté de médecine de l'université Laval.

HOMMAGE AU PROFESSEUR SARROUY

Les collègues, les élèves, et les amis du professeur Charles Sarrouy, professeur de Clinique médicale infantile et ancien doyen de la Faculté de médecine et de pharmacie d'Alger, ont décidé de lui remettre une médaille au terme de sa carrière hospitalière et universitaire, en témoignage de leur profond attachement.

La cérémonie a eu lieu le 29 avril 1966, à 21 heures, au château d'Artigny (Montbazon, Indre-et-Loire) au cours du lunch qui clôturait les Journées médicales organisées par le professeur Robert Raynaud.

SOUSCRIPTION POUR L'ÉRECTION, À L'ÉCOLE D'ALFORT, D'UN MONUMENT EN HOMMAGE À LA MÉMOIRE DE GASTON RAMON

Pour perpétuer le souvenir de Gaston Ramon, mondialement connu pour sa découverte des anatoxines, les membres du corps enseignant de l'École nationale vétérinaire d'Alfort et l'Association des anciens élèves et des amis de cette école ont formé le projet d'élever un monument à la mémoire de leur illustre confrère, au lieu même où il fit ses études.

Le buste de Gaston Ramon sera découvert au cours des cérémonies du bi-centenaire de l'École d'Alfort, en 1967, et à une date qui sera précisée ultérieurement.

En ouvrant la souscription, le Comité d'organisation sollicite toutes les collectivités et toutes les personnes désireuses de témoigner leur reconnaissance à l'éminent Français dont les travaux honorent la Science et l'ont élevé au rang des bienfaiteurs de l'humanité.

Les souscriptions sont reçues par le trésorier de l'Association des anciens élèves et des amis de l'École d'Alfort : C.C.P. Paris 4023-47.

Tout souscripteur d'une somme d'au moins cinquante francs recevra une médaille de bronze à l'effigie de Gaston Ramon.

LES MYOCARDOSES DE QUÉBEC

Au cours de l'automne et de l'hiver 1965-1966, un syndrome inusité a été objectivé dans la ville de Québec. Il s'agit de 47 malades, 45 hommes et deux femmes, gros buveurs de bière, qui se sont présentés avec une dyspnée importante, des douleurs épigastriques, des signes de défaillance cardiaque droite et gauche, des anomalies électrocardiographiques inhabituelles et de très bas débits cardiaques. Vingt des malades sont décédés peu de temps après leur admission. Tous ont été autopsiés et l'aspect anatomo-pathologique de leur myocarde apparaît comme exceptionnel.

Le département de médecine de la Faculté de médecine de l'université Laval organise une réunion au cours de laquelle ce syndrome sera présenté et discuté. Cette réunion se tiendra le mercredi 25 mai 1966 à la Faculté de médecine de l'université Laval ; elle est ouverte à toutes les personnes intéressées, cliniciens, pathologistes, épidémiologistes, toxicologues et autres.

On peut obtenir un programme de la réunion sur demande, en s'adressant au docteur Yves Morin, Hôtel-Dieu, Québec.

SOCIÉTÉ CANADIENNE D'HISTOIRE DE LA MÉDECINE

La Société canadienne d'histoire de la médecine s'est réunie le 28 février dernier. Des travaux y furent présentés. Le docteur de la Broquerie Fortier y a présenté le résumé d'un volume qui sera publié sous le titre de *Au Service de l'Enfance* qui relatera les activités de l'Association québécoise de la Goutte de lait.

Le 9 avril 1915, un groupe de Dames de Québec se réunissait et jetait les bases de cette œuvre qui existait déjà en Europe depuis 1894, et à Montréal depuis 1910.

M^me^ Jules Tessier en devint la première présidente. Elle le restera jusqu'en 1932.

Un conseil médical est formé dont font partie les docteurs René Fortier, Albert Jobin, Jules Vallée, Émile St-Hilaire, Edgar Couillard et C.-R. Paquin.

Quatre unités sont créées dès la première année : une à l'Hôtel-Dieu de Québec, une à Saint-Sauveur, une à Saint-Malo et l'autre à Stadacona.

Des glacières sont fournies aux familles pour la conservation du lait que l'on payait à l'époque 25¢ du gallon.

En 1924, des infirmières visiteuses vont porter à domicile leurs conseils hygiéniques.

On s'attaque au problème de la mortalité infantile, et surtout à la diarrhée infantile qui sévissait à l'état endémique chez les jeunes enfants. Cette mortalité s'élevait alors à 240 par mille enfants, et s'attaquait surtout aux familles nombreuses.

Il fallut recourir au public pour obtenir les fonds nécessaires pour payer les glacières, la glace, le lait et le personnel. Des quêtes à domicile, et surtout des ventes-bazars eurent un certain succès.

La ville de Québec apportait une subvention annuelle.

En 1930, il existait 12 Gouttes de lait à Québec.

A partir de 1924, l'Assistance publique subventionna l'organisation des Gouttes de lait et le docteur Alphonse Lessard, directeur de l'Hygiène publique de la Province suggéra que le docteur René Fortier en soit le directeur médical.

Le docteur Charles Turcot lui succéda en 1929.

En juillet dernier, il existait encore à Québec 18 dispensaires et l'Œuvre est toujours aussi vivante.

L'auteur exprime l'espoir qu'elle deviendra bientôt partie des œuvres municipales de Santé comme l'Assistance maternelle, etc.

Le travail du docteur Fortier expose le labeur intense des dames charitables de Québec, d'un groupe de médecins dévoués qui ont lutté constamment, souvent bénévolement, pour sauver nos petits d'une mort prématurée inévitable.

Le livre du docteur Fortier apparaîtra en librairie l'automne prochain.

Le docteur Sylvio LeBlond, nous parle ensuite des *Anatomistes et Résurrectionnistes au Canada et plus particulièrement dans la province de Québec.*

Ce travail fait suite à un autre déjà présenté à la même Société sur les *Anatomistes et Résurrectionnistes en Grande-Bretagne,* travail publiée dans le *Journal de l'Association médicale canadienne* de juillet 1965.

L'enseignement de l'anatomie ne prit vraiment de l'importance qu'avec l'apparition des Écoles de médecine.

Il a fallu attendre jusqu'en 1883 pour obtenir du gouvernement provincial (Québec) une loi obligeant sous peine d'amende la remise des corps non réclamés aux salles d'anatomie.

L'Acte de 1843 ne prévoyait pas de sanctions, et les institutions, pour la plupart, aimaient mieux trouver un parent au mort abandonné que le livrer aux anatomistes.

Jusque-là, on s'approvisionnait dans les cimetières ou les charniers. A Québec, dès 1823, le docteur A. von Iffland donnait des cours d'anatomie. On savait qu'il puisait ses sujets dans les cimetières. On saccagea sa maison et il dut fuir à Sorel où il passa 10 ans avant de revenir à Québec.

Le docteur Joseph Painchaud, avait organisé chez lui, sur la rue de l'Arsenal, une salle d'anatomie où enseignait le docteur James Douglas.

A l'Hôpital de Marine de Québec, fondé en 1832, on enseigna activement jusqu'en 1845 époque où le docteur Douglas quitta pour fonder l'Asile de Beauport.

En 1848, le docteur Jos. Morrin crée l'École de médecine incorporée de Québec qui disparaît en 1854, quand apparaît l'École de médecine de Laval.

A Montréal, les médecins du *Montreal General Hospital* se groupent pour former le *Montreal Medical Institution* en 1823, qui se joindra au collège McGill en 1829. McGill obtiendra sa charte universitaire en 1832.

L'École de médecine et de chirurgie de Montréal naît en 1843 et s'affilie à l'université Victoria de Cobourg, Ontario, et en 1868, Laval ouvre une succursale à Montréal.

Ces écoles de médecine ont besoin de cadavres, et les professeurs, les démonstrateurs d'anatomie et surtout les étudiants ne se gênent pas pour les puiser là où ils se trouvent. On fermait les yeux, quand les journaux ne vilipendaient pas trop fort et ne montaient pas trop la population scandalisée.

Le docteur LeBlond raconte une série d'anecdotes puisées dans les *Mémoires* du docteur Shepherd de McGill, du docteur Griffith Evans, dans les Archives du Séminaire de Québec et les journaux du temps.

STAGES D'ÉTÉ EN RECHERCHE POUR LES ÉTUDIANTS EN MÉDECINE

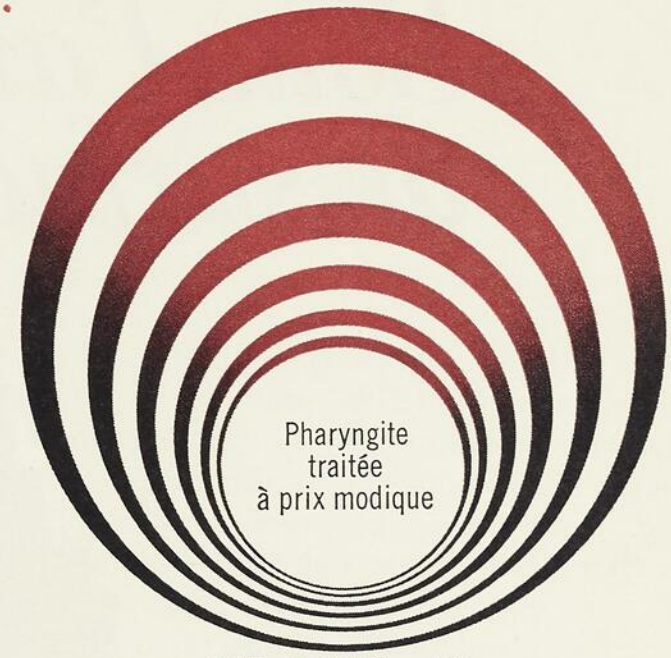
Un important symposium sur les stages d'été en recherche avait lieu à la Faculté de médecine de l'université Laval, le mardi 8 février dernier. Ce symposium voulait avant tout mettre l'accent sur la nécessité absolue pour les futurs médecins de participer à la recherche et d'acquérir une attitude de chercheurs. Le meilleur moyen pour atteindre ces buts semble être d'amener tous les étudiants à consacrer leur travail d'été à la recherche dans le domaine médical.

CONTRIBUTION DE

KOMO CONSTRUCTION LIMITÉE

•

AMÉDÉE DEMERS,
président.



°V-Cillin K

(pénicilline phénoxyméthyl potassique, Lilly)

Disponible sous les formes suivantes: Comprimés à 125mg et 250mg. Flacons de 12 et de 50. Solution pédiatrique: 125mg par cuillerée à thé de 5cc. Formats de 60cc. et de 150cc. Pedipacs: 125mg. Formats de 12 et de 100. Il faut respecter les précautions habituelles vis-à-vis d'une sensibilité possible à la pénicilline, en prescrivant V-Cillin K. De plus amples renseignements sont disponibles sur demande.

Eli Lilly and Company (Canada) Limited, Toronto, Ontario

DEMANDE

La maison de Produits pharmaceutiques *SYNTEX LIMITÉE* est à la recherche de représentants médicaux pour la province de Québec et les provinces maritimes.

Conditions de travail particulièrement intéressantes. Le salaire de départ peut atteindre vraisemblablement $9,000.00 par année pour un candidat convenable, par exemple un étudiant en médecine qui abandonnerait ses études.

S'adresser à :

Monsieur Jean-Luc HAYEUR,
a/s *SYNTEX LIMITÉE,*
8255, Moncton Sight,
Montréal 9.

Laval Médical
Vol. 37 – Mai 1966

Sous l'anxiété de surface...





se cachent...

Chez la plupart des malades aux prises avec des problèmes émotifs se cachent à la fois de l'anxiété et des symptômes de dépression. Les troubles émotifs et physiques dont ils se plaignent révèlent une tension nerveuse, une frustration et une appréhension sous-jacentes. Un malade souffrant d'une affection organique chronique accuse souvent un complexe émotif caractérisé par de l'anxiété et de la dépression. D'autre part, l'anxiété et la dépression peuvent entraîner des symptômes physiques qui se traduisent par une kyrielle de doléances allant se répétant. *"Je me sens excitable et nerveux ...Je ne puis pas dormir...Je me sens si fatigué, je traîne ma peau toute la journée...Je souffre d'affreux maux de tête...Je transpire pour des riens...Plus rien ne m'intéresse...J'ai besoin d'un tonique...Je n'éprouve aucune joie dans la vie."*

Il va de soi que ces malades requièrent plus qu'un simple tranquillisant. Ils ont besoin du rayon d'action étendu du TRIAVIL*. Le TRIAVIL aide à maintenir l'équilibre émotif, il peut procurer le répit nécessaire entre les consultations et peut aider les malades à participer à leur propre guérison en maîtrisant les symptômes ennuyeux.

POSOLOGIE: Un comprimé, 3 f.p.j. ou 4 f.p.j. selon les besoins et la réponse thérapeutique de chaque malade; mais la posologie ne doit pas excéder 10 comprimés par jour.

CONTRE-INDICATIONS: Glaucome; tendance à la rétention urinaire; évidence d'une dépression de la moelle osseuse; dépression du système nerveux central. Usage non recommandé chez les femmes enceintes. Il faut laisser s'écouler un intervalle de deux semaines entre l'administration du TRIAVIL et la cessation d'un traitement à l'aide d'inhibiteurs de la MAO. Avant de prescrire le TRIAVIL prière de se reporter aux renseignements détaillés concernant les indications, la posologie, les effets secondaires, les précautions et la bibliographie que l'on peut obtenir sur demande.

PRÉSENTATION: Comprimés dosés chacun à 3 mg de perphénazine et à 15 mg de chlorhydrate d'amitriptyline, en flacons de 50 et de 500.

Si les symptômes d'anxiété sont un appel au secours

TRIAVIL* un moyen de rétablir et de maintenir l'équilibre émotif

Perphénazine 3 mg/chlorhydrate d'amitriptyline 15 mg

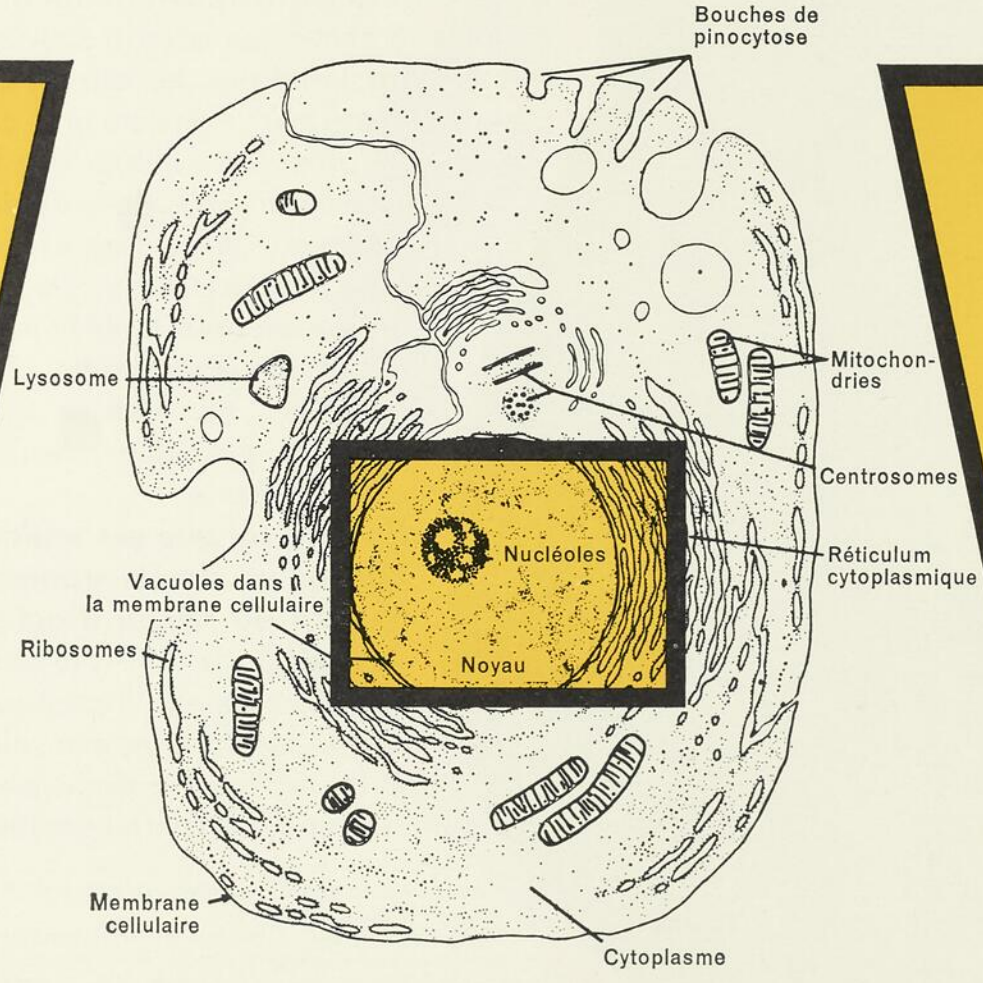
*Marque déposée

MSD MERCK SHARP & DOHME OF CANADA LIMITED MONTRÉAL

La recherche d'aujourd'hui au service de la thérapeutique de demain

La pierre angulaire du métabolisme cellulaire

nuclévit B 12



ASTHÉNIES • CONVALESCENCE • PÉDIATRIE • GÉRONTOLOGIE

Présentation: Gélules
Ampoules buvables

Renseignements complets sur demande

afd

ANGLO-FRENCH DRUG CIE. LTÉE.
2795 Chemin Bates, Montréal 26, Qué.
Agents exclusifs de: Laboratoires Robert & Carrière

Depuis trois ou quatre ans, grâce à des octrois du ministère de la Santé, du Conseil des recherches médicales et de deux compagnies pharmaceutiques, plusieurs étudiants travaillent pendant l'été à des programmes de recherches à la Faculté de médecine principalement, mais aussi à l'intérieur des différents hôpitaux affiliés. L'été dernier, 89 étudiants ont bénéficié de ce travail. Mais c'est là nettement insuffisant. Il faudrait, selon Monsieur Fernand Labrie, m.d., coordonnateur des stages d'été en recherche à la Faculté de médecine de l'université Laval, que les quelques 250 étudiants de 1re et 2e années puissent participer à la recherche qui est considérée aujourd'hui comme un élément essentiel à la formation médicale.

Un stage en recherche est le moyen le plus sûr de recruter les futurs membres des équipes de recherche dont la Province a un besoin urgent. Des postes, au nombre de 150, sont déjà offerts ; les étudiants sont convaincus de cette nécessité et sont prêts à y accéder si on leur fournit un appui financier compatible avec les frais encourus par leurs études. Des bourses devaient être accordées à tous les étudiants en médecine de première et deuxième année susceptibles de bénéficier des stages d'été jugés valables pour leur formation plutôt que des laisser pendant ce temps, accomplir un travail pour lequel leur formation antérieure est inutile. Un programme doit être mis sur pied au plus tôt. Ce programme pourrait être coordonné au niveau du ministère de la Santé par le Conseil de la Recherche médicale du Québec.

Comme l'écrivait récemment le doyen de la Faculté de médecine, le docteur Rosaire Gingras, il faut « que dès son entrée à l'université, l'étudiant en médecine soit plongé pour tout le temps que durera son éducation médicale, dans un champ de préoccupations orientées uniquement vers sa formation ».

Parmi les quelque deux cents personnes présentes au symposium, on remarquait le docteur Guy Gélinas, sous-ministre de la Santé, et M. Raymond Gendron, directeur du personnel à ce même ministère, les vice-doyens des Facultés de médecine de l'université de Montréal et de l'université McGill, le représentant du doyen de l'université de Sherbrooke et le doyen de la Faculté de médecine de l'université Laval, le docteur Rosaire Gingras.

Le symposium, s'il a permis d'attirer l'attention des organismes gouvernementaux et universitaires sur le problème des stages d'été en recherches pour les étudiants, marque aussi le début d'un échange d'étudiants entre les trois grandes universités du Québec. En effet, dès cet été un étudiant de chacune des Facultés de médecine de McGill et de Montréal se rendra à Québec pour un stage d'été tandis que deux étudiants de l'université Laval iront rejoindre les étudiants en médecine de McGill et de l'université de Montréal.

BOURSE DE L'ASSOCIATION CANADIENNE DES COMPAGNIES D'ASSURANCE-VIE

M. A. Ross Poyntz, président du conseil d'administration de l'Association canadienne des compagnies d'assurance-vie, a annoncé que le comité de santé publique de l'association vient d'accorder des bourses, d'une valeur de $50 000, réparties sur une période de cinq ans, à deux médecins canadiens.

Les récipiendaires sont le docteur André Moisan, natif de Québec, et le docteur Albert Reginald Cox, né à Victoria (C.-B.). Le docteur Moisan devient professeur à temps complet à la Faculté de médecine de l'université Laval, et également assistant au Service des maladies cardio-vasculaires de l'Hôpital Laval. Le docteur Cox est professeur à la Faculté de médecine de l'université de la Colombie-Britannique, à Vancouver.

Ces deux médecins se spécialiseront dans l'enseignement clinique et la recherche sur les maladies du cœur.

Actuellement, le docteur Cox enseigne aux diplômés et non diplômés, aux internes et aux médecins résidants, à l'université de la Colombie-Britannique, à Vancouver. Il a beaucoup pratiqué l'évaluation fonctionnelle des malades, avant et après les opérations à cœur ouvert pour le remplacement des valvules aortiques et mitrales. Il a aussi étudié l'action antiarythmique du diphénylhydantoïne sur les tissus isolés de l'oreillette, en analysant les potentiels électriques des deux faces de la membrane de cellules simples, à l'aide de la méthode employant des électrodes ultramicroscopiques ; il a récemment présenté une étude sur le sujet à une assemblée de la *Canadian Society for Clinical Investigation*. En compagnie du docteur A. R. Cairns, également de l'université de la Colombie-Britannique, le docteur Cox étudie le métabolisme du glucose et des lipides chez des sujets masculins sains, qui ont été soumis à des efforts maximaux. Il a aussi fait l'appréciation des examens médicaux oraux et écrits de la Faculté de médecine de l'université de la Colombie-Britannique, et a présenté un travail sur le sujet en décembre dernier à la conférence de l'Ouest sur l'éducation médicale, à Edmonton.

Le docteur Cox a déclaré ce qui suit :

« J'ai l'intention de poursuivre ma carrière en médecine académique, et surtout en cardiologie, dans l'enseignement, la recherche et la médecine clinique ; et j'espère qu'elle se poursuivra ici même, à l'université de la Colombie-Britannique, car je voudrais participer tout particulièrement au développement d'un centre de Services de la santé, qui apportera de nombreux avancements et innovations dans les concepts et les techniques de l'enseignement médical et du traitement des malades.

« Je veux, a-t-il ajouté, consacrer mes efforts à l'enseignement et à la recherche sur les troubles cardio-vasculaires. J'ai la conviction que l'enseignement dispensé aux non diplômés, et surtout, aux diplômés doit être basé non seulement sur les études antérieures, mais aussi sur les travaux personnels de recherche et sur la médecine clinique. »

Le docteur Cox se propose de continuer ses travaux de recherche sur l'évaluation fonctionnelle des cardiaques, et sur l'action de nouveaux agents antiarythmiques, à l'aide de la méthode à ultra-microélectrode. Il continuera aussi à étudier les méthodes d'appréciation des aptitudes des étudiants, de même qu'à diriger le traitement clinique des cardiaques, et tout particulièrement la recherche des méthodes utilisant le cathéter.

A la suite de sa nomination, le docteur Moisan a déclaré ce qui suit :

« L'Institut de cardiologie de Québec, affilié à l'Hôpital Laval, offre tout ce qui est essentiel à l'enseignement clinique et à la recherche en cardiologie ; on y ajoutera bientôt un Service des affections coronariennes. L'Institut offre également un laboratoire de physiologie cardiaque et pulmonaire sous la direction de deux physiologistes à plein temps ; ce laboratoire possède tout le matériel nécessaire aux travaux de recherche.

« Nous reconnaissons tous qu'en médecine, les besoins de recherche sont immenses. Dès le début de ses études médicales, l'étudiant prend contact avec ceux qui font de la recherche dans les sciences de base ; cependant, à l'enseignement clinique, il ne rencontre que des cliniciens de pratique privée. Malheureusement, il n'y a pas de liaison entre la recherche fondamentale, la recherche clinique et l'enseignement clinique ; il est donc difficile de s'aventurer dans l'inconnu.

« Un professeur et homme de recherche à plein temps pourrait combler cette lacune en reliant la médecine clinique à la recherche fondamentale ; cela aurait pour effet de rehausser le niveau scientifique de la pratique médicale.

« L'Hôpital Laval et l'Institut de cardiologie forment un ensemble jeune et dynamique, qui peut envisager des possibilités illimitées, et la réalisation d'un tel programme. »

Le docteur Moisan se consacrera à deux projets : en premier lieu, l'expérimentation d'un nouveau médicament, le Th 152, et son action comparée à celles de l'Arfonad, de l'acétylcholine, de l'oxygène, et de l'isoprotérénol, comme moyens de réduire l'hypertension pulmonaire due à différentes causes. Le Th 152 sera administré en aérosol ou par la bouche au cours d'un cathétérisme cardiaque, dans tous les cas de troubles cardiaques accompagnés d'hypertension pulmonaire, et son action sera comparée à celle de l'isoprotérénol.

Il n'y a pas d'accord unanime sur la signification du cardiogramme de l'apex ; il y a là de nombreuses possibilités de recherche. Le second projet du docteur Moisan comportera l'étude du cardiogramme de l'apex en rapport avec la phonocardiographie intracardiaque, et sa relation temporelle avec les manifestations électriques, acoustiques ou mécaniques du cœur, ainsi que l'étude des personnes souffrant de maladie coronarienne.

Le comité de santé publique de l'Association canadienne des compagnies d'assurance-vie a apporté des changements à sa ligne de conduite dans l'attribution des bourses en 1966.

Avant 1966, le comité accordait chaque année une somme approximative de $50 000 provenant d'un fonds de la santé publique, à divers organismes et à des personnes engagées dans diverses activités du domaine de la santé. En outre, une somme de $75 000, provenant du fonds des bourses, était attribuée pour des travaux de recherche aux Facultés de médecine du Canada. Le Comité, sur l'avis de ses conseillers médicaux, a décidé de choisir et d'appuyer des personnes strictement intéressées à l'enseignement médical et à la recherche, plutôt que d'appuyer les projets. « Investir dans la personne plutôt que dans le projet », a déclaré M. Poyntz.

Pour apporter une aide en temps et en argent suffisante pour intéresser des personnes des deux sexes à poursuivre une carrière dans l'enseignement médical et la recherche, les deux fonds ont été réunis en vue d'accroître la valeur des bourses.

Deux bourses seront disponibles chaque année, au cours des cinq années à venir, pour le domaine clinique de la médecine académique ; et dès que

ce programme sera bien établi, dix bourses de soutien, réparties sur une période de cinq ans, seront ajoutées.

Toutes les Facultés de médecine du Canada peuvent désigner un candidat chaque année. Les candidats choisis recevront une bourse de $50 000, à raison de $10 000 par année pendant cinq ans, comme contribution à leurs salaires annuels. Par ailleurs, la Faculté devra payer à son candidat une somme suffisante pour au moins égaler le montant des honoraires professionnels que des médecins ayant les mêmes qualifications et la même expérience pourraient gagner.

Les qualifications pour l'obtention d'une bourse sont les suivantes : le candidat doit être désigné par le doyen de la Faculté de médecine d'une université canadienne ; il doit faire partie, à plein temps, d'une Faculté de médecine ; il doit être principalement intéressé à l'enseignement médical et à la recherche, et y avoir acquis une certaine compétence ; il doit s'intéresser à la médecine académique plutôt qu'à la pratique privée ; enfin, il doit être membre du Collège royal des médecins et chirurgiens, ou posséder des qualifications équivalentes.

M. Poyntz a révélé que les obligations de l'Association en vertu de ce programme s'élèveront éventuellement à $100 000 par année.

Depuis 39 ans, l'Association canadienne des compagnies d'assurance-vie a donné en octrois et en bourses plus de $2 700 000, au nom des compagnies d'assurance-vie qui font partie de l'Association et qui ont contribué aux fonds de la santé publique et des bourses.

De cette somme, $1 800 000 sont allés à des organismes et à la recherche médicale, et 201 boursiers se sont partagé la somme de $900 000, qui a été versée depuis 1949 à ceux qui font des travaux de recherche dans les universités canadiennes. Ces chiffres n'incluent pas le montant de $123 000 voté par l'Association pour les subventions et les bourses en 1965-66.

NOMINATIONS AU MINISTÈRE DE LA SANTÉ

La nomination du docteur E. H. Lossing au poste de directeur général de la nouvelle direction de l'Assurance-santé et de l'Aide aux Services d'hygiène, et du docteur E. A. Watkinson comme directeur général de la direction des Services d'hygiène, au ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, est annoncée par le ministère, M. Allan J. MacEachen, et la Commission du Service civil.

On annonce également la nomination du docteur J. H. Horowicz au poste de directeur général adjoint de la direction de l'Assurance-santé et de l'Aide aux Services d'hygiène, et du docteur L. B. Pett comme directeur général adjoint de la direction des Services d'hygiène.

Ces deux nouvelles directions ont été établies à la suite d'une réorganisation administrative des divisions qui composaient l'ancienne Direction des Services d'hygiène, réorganisation qui a fait l'objet d'une étude au sein du ministère.

La direction de l'Assurance-santé et de l'Aide aux Services d'hygiène sera responsable du programme d'assurance médicale et de la caisse d'aide à la santé, en plus des subventions à la santé et de l'assurance-hospitalisation.

Le docteur Lossing est né à Norwich (Ont.). Après plusieurs années d'expérience comme membre du Service médical aux Indes et en pratique privée, il entra au service du ministère de la Santé nationale et du Bien-être social en 1952 à titre de chef adjoint de la division d'Épidémiologie. En 1954 il fut nommé chef de cette division, et en 1958, médecin principal des Services d'assurance-santé.

Né à Sault-Sainte-Marie (Ont.), le docteur Watkinson est entré au service du gouvernement fédéral comme médecin en 1946 et devint chef de la division de l'Hygiène du travail en 1953. Il fut nommé médecin principal en charge de l'Hygiène du milieu et des Projets spéciaux en 1956, et directeur adjoint de la direction des Services d'hygiène en 1962.

Le docteur Pett fut d'abord nommé chef de la division de la Nutrition en 1941. Il a fait partie de plusieurs comités importants, et s'est acquis une réputation internationale en matière de nutrition médicale. Depuis 1960, à titre de médecin principal en charge de la recherche, il a dirigé plusieurs projets de recherche dans le domaine de l'hygiène publique. Le docteur Pett est natif de Winnipeg (Man.).

Le docteur Horowicz est né en Pologne et a fait ses études à l'université de Cracovie. Il fut d'abord membre du ministère des Affaires extérieures, et plus tard, solliciteur général de son pays. Dans l'exercice de cette fonction il se spécialisa dans les domaines du travail, de la santé, et de la sécurité sociale. Il entra au service du ministère de la Santé nationale et du Bien-être social du Canada en 1945 comme membre de la division de

la recherche, section de l'Assurance-santé. Il devint agent exécutif principal de la direction des Services d'hygiène en 1947.

La nouvelle direction des Services d'hygiène comprendra : Médecine et Sécurité de l'air et de l'espace, Hygiène maternelle et infantile, Hygiène dentaire, Santé d'urgence, Épidémiologie, Éducation sanitaire, Laboratoire d'hygiène, Réadaptation fonctionnelle, Santé mentale, Services d'infirmières-consultantes, Nutrition, Hygiène du travail, Génie sanitaire, Protection contre les radiations, Organisation de la recherche.

La direction de l'Assurance-santé et de l'Aide aux Services d'hygiène aura comme fonction principale d'administrer les Subventions nationales à la santé, les Services sanitaires, l'Assurance-hospitalisation et les Services de diagnostic, la Planification des établissements sanitaires et l'Assurance médicale.

SEIZE SUBVENTIONS POUR LES TRAVAUX DE RECHERCHES

L'honorable Allan J. MacEachen, ministre de la Santé nationale et du Bien-être social a annoncé l'octroi de 16 subventions, représentant une somme totale de $188,501, pour aider à la recherche dans le domaine de la santé et du sport amateur.

Octroyées conformément à la Loi sur la santé et le sport amateur, ces subventions aideront à des études sur les rapports qui existent entre les facteurs psychologiques et le rendement physique et sur les éléments qui influent sur l'endurance et l'aptitude physique, de même qu'à des recherches sur la médecine du sport, les techniques d'éducation physique et d'autres sujets relevant de plusieurs disciplines.

La subvention la plus élevée a été accordée au docteur M. L. Howell, de l'Association canadienne pour la santé, l'éducation physique et la récréation. L'aide fédérale, au montant de $29 000 permettra au docteur Howell et à ses collègues de l'Association de poursuivre et de compléter un projet d'étude physiologique sur le développement de normes nationales touchant la capacité fonctionnelle du système cœur-poumon. Les tests porteront sur quelque 2 500 jeunes Canadiens, âgés de 7 à 17 ans. Les renseignements ainsi obtenus dans chacune des universités qui collaborent au projet seront compilés à l'université de l'Alberta, inscrits sur des cartes perforées I. B. M. et analysés au centre des données de cette université.

Le ministère a accordé une bourse de $23 520 au docteur W. A. R. Orban, de l'université de la Saskatchewan, pour poursuivre une étude des facteurs de croissance et de développement en rapport avec l'aptitude physique et la performance athlétique. Cette étude vise à identifier, à mesurer et à évaluer, suivant l'âge et le sexe, l'évolution physique et fonctionnelle de plus de 200 sujets. Il s'agit, en réalité, d'un programme de recherches de 15 ans qui comporte une série d'observations annuelles effectuées au cours de la période de développement et de croissance de chacun des sujets et qui permet de suivre ces derniers durant toute cette période.

Les docteurs P. A. Rechnitzer et Michael Yuhasz, de l'université Western Ontario, ont obtenu une subvention de recherche de $20 725 pour continuer leur étude interdiscipline en vue de déterminer les changements qui surviennent dans l'aptitude physique d'un adulte, par suite d'un programme d'exercices gradués de 24 semaines.

Une subvention de $20 350 va au docteur David Bates, professeur de médecine expérimentale à l'université McGill. Le docteur Bates et son équipe de recherche effectuent une étude détaillée en laboratoire en vue d'évaluer les fonctions physiologiques fondamentales et de déterminer la relation entre l'aptitude physique et les facteurs restreignant le rendement physique. Dans le cadre de cette étude, ils se livrent à des observations comparatives sur les enfants ordinaires et sur ceux qui s'adonnent à un programme intensif de natation durant l'été, ainsi que sur les athlètes et les non-athlètes de l'université.

Le docteur Paul David, de l'Institut de cardiologie de Montréal, a obtenu une somme de $18 852 pour effectuer une étude clinique et biologique de 1 000 hommes travaillant pour la ville de Montréal. Son travail consiste à observer les caractéristiques des adultes masculins qui s'adonnent régulièrement au sport ou à un programme d'exercices physiques. Les résultats de ces recherches, prévoit-on, révéleront dans une certaine mesure pourquoi certains individus s'adonnent à l'activité physique et comment ils diffèrent physiologiquement de cette partie inactive du groupe observé.

Les autres subventions accordées par l'entremise de la Direction de la santé et du sport amateur sont les suivantes :

Au docteur Paul G. Swingle, de l'université Dalhousie, une subvention de $8 620 pour une

étude des facteurs qui influent sur la motivation dans le rendement physique.

Au docteur Gordon Cumming, de l'université du Manitoba, $12 430 pour poursuivre une étude physiologique chez un groupe choisi d'écoliers de Winnipeg.

Au docteur R. H. Shephard, de l'université de Toronto, $11 774 pour étudier dans quelle mesure l'intensité, la durée et la fréquence d'exercices quotidiens influent sur l'endurance physique de l'homme.

A M^lle^ Patricia Conger et au docteur R. J. Macnab, de l'université de l'Alberta, $3 200 pour une recherche sur la corrélation de certaines épreuves cardiovasculaires chez cinquante femmes universitaires.

Au docteur R. B. Alderman, de l'université de l'Alberta, $6 000 pour effectuer des recherches sur le rendement maximum du cœur, en vue de mesurer l'endurance et la fatigue.

Au docteur P. N. Paetz, de l'université de l'Alberta, $3 400 pour une étude du fonctionnement de l'appareil respiratoire chez des athlètes et des non-athlètes, fumeurs et non-fumeurs.

A M^lle^ Audrey Carson, de l'université de l'Alberta, $2 900 pour étudier les effets de longue portée, dans les écoles primaires, d'un programme conçu de façon à résoudre le problème de l'enseignement de l'éducation physique.

Au docteur S. R. Brown, de l'université de la Colombie-Britannique, $5 500 pour effectuer une étude médicale visant à mesurer les effets de différents degrés d'entraînement sur le cœur et le système sanguin.

Au docteur E. W. Banister, de l'université de la Colombie-Britannique, $13 930 pour étudier les problèmes d'acclimatation et d'adaptation qui se posent chez les athlètes évoluant à une haute altitude, comme à Mexico, par exemple, où auront lieu les Jeux olympiques en 1968. Le docteur Banister obtient également $2 050 pour une étude physiologique de l'appareil locomoteur.

Aux docteurs H. D. Whittle et R. G. Hindmarch, de l'université de la Colombie-Britannique, $6 250 pour étudier la relation des facteurs de croissance physique et de locomotion chez les garçons et filles de 4 à 10 ans.

RÉSIDENCES
À L'HÔPITAL SAINT-JOSEPH DE ROSEMONT

L'Hôpital Saint-Joseph de Rosemont offre des postes de médecins résidents en maladies pulmonaires, et en chirurgie thoracique. Ces postes sont reconnus pour un an par le Collège des médecins et chirurgiens de la province de Québec. S'adresser au directeur médical, Hôpital Saint-Joseph de Rosemont, 6589, boulevard Rosemont, Montréal 36.

IIIe CONGRÈS DE L'ASSOCIATION EUROPÉENNE DE DYALISE ET TRANSPLANTATION (E.D.T.A.)

C'est le 2 juin 1966 que débutera, à Lyon, le IIIe Congrès de l'E.D.T.A. par l'Assemblée générale de cette Association. Celle-ci a pour but de réunir, à l'échelon européen, les médecins et chercheurs spécialistes des problèmes de dialyse (hémodialyse et dialyse péritonéale) et de transplantation.

L'Association et le Congrès sont placés sous la présidence du professeur J. Træger, de la Faculté de Lyon, le professeur agrégé D. Fries en étant le secrétaire général.

La journée du 3 juin sera consacrée aux *problèmes de dialyse*, celle du 4 aux *transplantations*.

Les séances auront lieu dans le cadre du palais des Congrès internationaux de Lyon où se tiendra une exposition scientifique et une présentation des matériels et des produits utilisés dans le *traitement des insuffisances rénales aiguës et chroniques*.

La Société d'information médicale S.I.M.E.P. 14, avenue Rockfeller, 69, Lyon (VIIIe), tél.: 74-19-47, est chargée de l'organisation de cette manifestation.

CONGRÈS INTERNATIONAL DE BIOPHYSIQUE

Le second congrès international de biophysique aura lieu à Vienne du 5 au 9 septembre 1966.

Le programme du congrès comporte des sessions générales qui auront lieu sur le transfert de l'énergie et la conversion ; le contrôle de l'action des gènes dans la différentiation, et divers sujets de biophysique contemporaine. Des symposiums seront tenus sur les quatre sujets suivants : biophysique moléculaire, biophysique de la cellule et de la membrane ; biophysique de la communication et biophysique de la radiation. De plus, les participants pourront soumettre des contributions sur tout sujet de biophysique.

Pour s'inscrire au congrès et obtenir tout renseignement additionnel, s'adresser au secrétariat, deuxième congrès international de biophysique, Alserstrasse 4, Wien IX, Œsterreich.

Ve CONGRÈS INTERNATIONAL DE CYBERNÉTIQUE

L'Association internationale de cybernétique organise à Namur (Belgique), du 11 au 15 septembre 1967, le Ve Congrès international de cybernétique.

Cette manifestation revêtira un éclat tout particulier du fait qu'elle coïncide avec le 10e anniversaire de la fondation de l'Association.

Les organisateurs souhaitent qu'à cette occasion, le Congrès réunisse à Namur tous ceux qui, à un titre quelconque, s'intéressent au développement de la cybernétique et aux applications de plus en plus nombreuses de cette science nouvelle.

Comité d'organisation :

Le Comité d'organisation du congrès est constitué comme suit :

Président : M. Georges-R. BOULANGER (Belgique), professeur à la Faculté polytechnique de Mons et à l'université de Bruxelles.

Membres : MM. René CLOSE (Belgique), avocat, Namur ; Louis COUFFIGNAL (France), inspecteur général de l'Instruction publique, Paris ; John DIEBOLD (U.S.A.), Management Consultant, président de la John Diebold and Associates, Inc., New-York ; W. Ross ASHBY (Royaume-Uni), professeur à l'université de l'Illinois, Urbana (U.S.A.).

Délégué général : M. Josse LEMAIRE (Belgique), administrateur-délégué de l'Association internationale de cybernétique, Namur.

Thème du congrès :

Les questions traitées au cours du Congrès seront réparties en cinq groupes :

1° Les fondements et les méthodes de la cybernétique ;

2° Les machines sémantiques ;

3° L'automation : aspects techniques ;

4° L'automation : aspects économiques et sociaux ;

5° La cybernétique et la vie.

Organisation du Congrès :

Le Congrès comportera : la séance solennelle d'ouverture, des séances plénières au cours desquelles des conférences (suivies de discussions)

seront données sur des sujets généraux relevant de la cybernétique, des séances de travail en sections, une séance plénière de clôture consacrée à la synthèse des travaux.

Le programme détaillé sera communiqué ultérieurement aux participants.

Les langues officielles du Congrès seront le français et l'anglais.

Les actes du Congrès seront publiés.

Participation :

Les personnes qui désirent participer au Congrès sont priées de bien vouloir renvoyer le bulletin d'inscription au Secrétariat de l'Association internationale de cybernétique, Palais des Expositions, place André-Rijckmans, Namur (Belgique).

Avis aux auteurs de communications :

Il est demandé aux auteurs de communications de bien vouloir faire parvenir au Secrétariat, dès que possible, et en tout cas avant le 1er janvier 1967, le titre et un résumé de la communication qu'ils ont l'intention de présenter. Le texte définitif devra être remis à l'ouverture du Congrès.

XXXIIe CONGRÈS BELGE D'UROLOGIE

Le XXXIIe Congrès belge d'urologie aura lieu à Liège au mois de juin 1967 en l'année du cent cinquantième anniversaire de l'université de Liège.

Le thème principal du congrès sera : *Les radionuclides dans le diagnostic des maladies des reins et des voies urinaires.* Ceux qui désirent participer à ce congrès sont priés de communiquer, le plus rapidement possible, avec le professeur Charles Maquinay, université de Liège, Clinique urologique, Hôpital de Bavière, boulevard de la Constitution, 66, Liège, Belgique.

VIIe SYMPOSIUM MÉDICAL, I. B. M.

Analyse d'électrocardiogrammes :

Le docteur Ralph E. Smith, consultant en maladies cardiovasculaires à la Clinique Mayo de Rochester, a exposé un dispositif expérimental qui, à la Clinique Mayo, permet d'inscrire jusqu'à 50 électrocardiogrammes à l'heure, et de les faire analyser ultérieurement par un ordinateur électronique à la cadence de 250 électrocardiogrammes par jour.

Il s'agit encore d'une étape expérimentale et les résultats sont comparés avec l'interprétation ordinaire qu'en donnent les cardiologues de la Clinique Mayo. Les premiers résultats sont très encourageants et le docteur Smith a déclaré qu'il espérait qu'éventuellement tous les électrocardiogrammes pourront être lus directement par l'ordinateur électronique I. B. M. 7040 qui pourra sélectionner la majorité des tracés normaux et donner ainsi plus de temps aux cardiologues pour étudier les cas limites ou anormaux.

Compilations de résultats de laboratoires :

Le docteur Donald A. B. Lindberg, directeur du Centre du traitement de l'information de l'université de Missouri, explique comment les résultats de laboratoires de l'hôpital universitaire de Missouri sont traités localement et transmis par lignes téléphoniques à l'ordinateur électronique I. B. M. 1410 à Columbia.

A l'hôpital universitaire, les techniciens en chimie, en hématologie et en bactériologie transmettent les résultats à l'ordinateur électronique par des appareils (*I. B. M. 1092 keyboard terminals*) installés dans chacun des laboratoires. L'ordinateur électronique scrute alors de façon très stricte tous les résultats qui lui sont fournis.

Les résultats normaux sont automatiquement transmis à un des neuf postes d'impression situés dans les Services cliniques. Les résultats anormaux sont également transmis aux salles cliniques mais ils sont aussi soumis à un pathologiste de sorte qu'un médecin puisse aller visiter le malade indiqué.

L'hôpital universitaire de l'université de Missouri effectue environ 500 000 tests chaque année. L'ordinateur électronique permet d'attirer immédiatement l'attention sur les patients dont les résultats requièrent une attention immédiate et de plus donne plus de temps au médecin pour pouvoir les voir individuellement.

Surveillance des patients :

MM. Roderick E. Jensen et Philip F. Meagher de la maison I. B. M. ont décrit l'emploi d'un ordinateur électronique pour surveiller des malades gravement atteints. L'ordinateur lui-même, un appareil 1710, est installé à la section de recherche sur le choc du *Los Angeles County Hospital,* hôpital de l'École de médecine de l'université de la Californie du sud.

Le Centre de recherches sur le choc, sous la direction du docteur Max H. Weil, est une section de soins intensifs de quatre lits pour des patients

dans un état de choc circulatoire. En plus d'aider le personnel à mieux traiter ces patients par la surveillance et la connaissance immédiate de quelques deux douzaines de signes vitaux, l'ordinateur électronique contribue à mieux connaître la nature du choc et à étudier les meilleurs modes de traitement. Jusqu'à présent, l'ordinateur peut surveiller deux patients simultanément. Le dispositif comprend un dactylographe au lit du malade, un écran de télévision qui montre les renseignements dactylographés et un dispositif qui révèle l'état du patient à long terme.

Techniques d'entrevues :

Le docteur John A. Starkweather, professeur associé de psychologie médicale à l'université de la Californie démontre comment il a établi le programme d'un petit ordinateur électronique I.B.M. pour jouer le rôle d'un interviewer ou d'une personne interviewée. Le sujet « converse » avec l'ordinateur par l'intermédiaire d'un dactylographe électrique.

Le docteur Starkweather décrit comment la technique a été utilisée expérimentalement pour former des résidents en psychiatrie et les étudiants en médecine aux techniques de l'entrevue. L'ordinateur électronique a aussi joué le rôle d'un interviewer qui collecte des renseignements aux fins psychiatriques.

Bien que ces programmes ne soient pas évolués au point de pouvoir être utilisés actuellement auprès des patients, ils se sont révélés de grande valeur aux fins de l'enseignement.

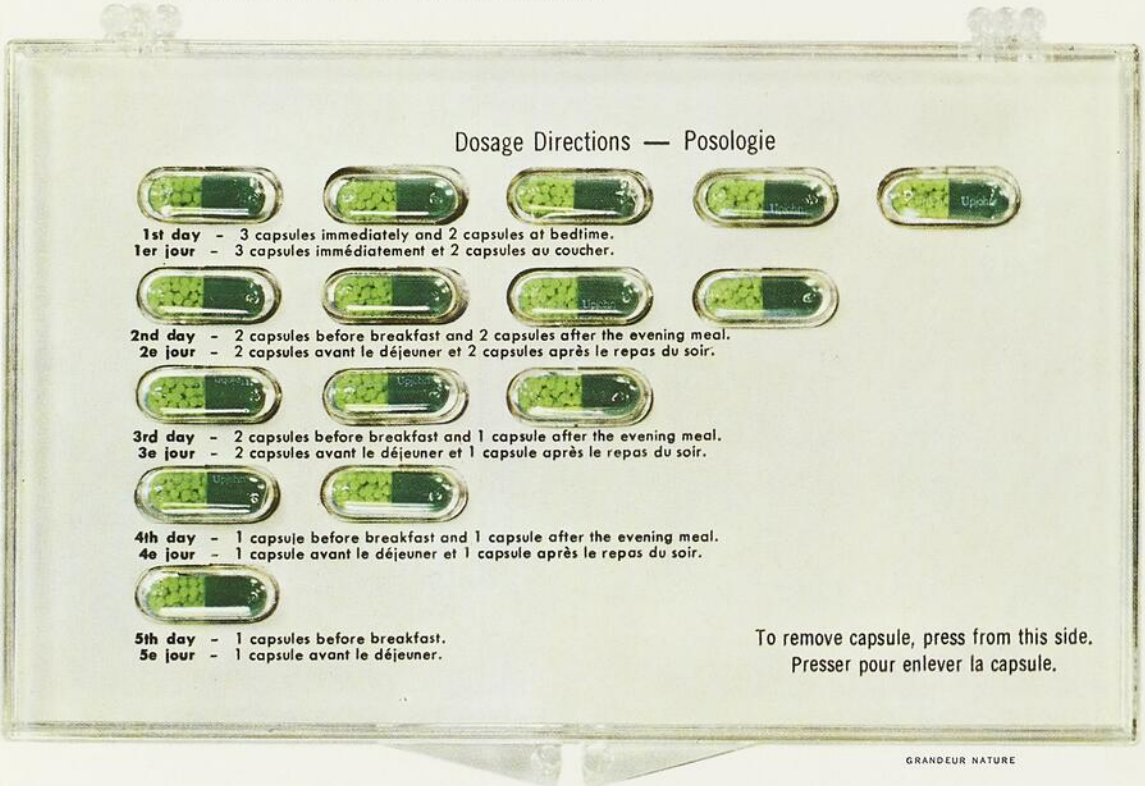
Même la préparation du programme pour ces entrevues simulées peut avoir une grande portée éducationnelle, puisque celui qui prépare le programme doit prévoir toutes les réponses possibles que l'usager pourrait faire. Un étudiant en médecine, par exemple, a préparé un programme d'entrevue pour le diagnostic d'une douleur thoracique. Dans la préparation de son programme, il a dû considérer un grand nombre d'hypothèses qui l'ont conduit à une étude approfondie de ce problème de la pathologie médicale.

le compte à rebours vers le
soulagement des allergies saisonnières

Medrol Medules

emballés dans le nouveau et pratique Dosepak

réglage systématique de la posologie, destiné à assurer une action anti-allergique et anti-inflammatoire énergique et de courte durée du corticoïde



GRANDEUR NATURE

Le Medrol Medules dans le Dosepak

possède les avantages suivants:

- ☐ Efficacité grâce à l'action médicamenteuse énergique au début
- ☐ Réduction des effets corticoïdes fâcheux, par diminution rapide en paliers décroissants, de la posologie
- ☐ Facilité de suivre la posologie

MARQUES DÉPOSÉES: MEDROL, MEDULES
MARQUE DE COMMERCE: DOSEPAK CF 3537.1

1er jour	5 capsules à 4 mg
2ème jour	4 capsules à 4 mg
3ème jour	3 capsules à 4 mg
4ème jour	2 capsules à 4 mg
5ème jour	1 capsule à 4 mg

Les malades qui souffrent d'allergies de vieille date peuvent avoir besoin d'une capsule à 4 mg ou davantage par jour, pendant toute la saison des pollens.

Présenté dans le pratique Dosepak, contenant quinze capsules à 4 mg de méthylprednisolone.

Autres formes:

Medrol Medules—capsules à 2 et à 4 mg de méthylprednisolone, en flacons de 30 et de 100 capsules.

Medrol en comprimés—comprimés à 2 et 4 mg de méthylprednisolone, en flacons de 30 et de 100 comprimés.

Upjohn

THE UPJOHN COMPANY OF CANADA/DON MILLS, ONTARIO



dermatite eczématoïde infectieuse avant traitement et après 8 jours d'application de Neo-Medrol Veriderm à 0.25%

résultats supérieurs grâce à une activité thérapeutique supérieure

Medrol Veriderm / Neo-Medrol Veriderm

Chacun des composants de la formule du Medrol Veriderm et du Neo-Medrol Veriderm a été choisi parce qu'il contribue à la réalisation du but thérapeutique. Même l'excipient, Veriderm—mieux qu'un excipient ou un véhicule, contribue à atteindre cet objectif. Cette crème aux vertus variées, simulant les lipides de la peau humaine, est conçue pour améliorer la dispersion du corticoïde et assurer un meilleur contact avec les téguments. Très supérieur aux crèmes et onguents ordinaires sur le plan esthétique, le Veriderm n'est ni graisseux, ni desséchant, contribue à maintenir l'acidité normale de la peau, à un pH de 4.0 et aide à corriger les pathologies qui affectent la peau sèche.

Medrol Veriderm

Composition par gramme:
Acétate de Medrol (méthylprednisolone) 2.5 mg (0.25%) dans l'excipient Veriderm, simulant les lipides cutanés
Présenté en tubes de 5 et de 15 g

Neo-Medrol Veriderm

Composition par gramme:
Acétate de Medrol (méthylprednisolone).....2.5 mg (0.25%)
Sulfate de néomycine.....5 mg
(correspondant à 3.5 mg de néomycine base)
dans le Veriderm, excipient simulant les lipides cutanés.
Présenté en tubes de 5 et de 15 g

MARQUES DÉPOSÉES: MEDROL, NEO-MEDROL, VERIDERM CF 3140.1

THE UPJOHN COMPANY OF CANADA/DON MILLS, ONTARIO

Upjohn

lorsque le sommeil se fait attendre

Noludar® 300 synonyme d'un sommeil sûr et reposant



Composition : 300 mg de méthyprylone par capsule.
Indications : Insomnie due à la nervosité, l'excitation, la peur, l'inquiétude, l'appréhension ou au surmenage.
Tolérance : le 'Noludar' possède une marge de sécurité étendue et n'engendre pas de tolérance ou d'accoutumance. Même de très fortes doses administrées lors d'études sur la toxicité n'ont pas produit d'effets toxiques, de changements significatifs de l'hémogramme et d'atteinte rénale ou hépatique.

Précautions : les patients qui prennent du 'Noludar' ou tout autre hypnotique devraient s'abstenir de consommer des boissons alcoolisées.

Posologie : 1 capsule à l'heure du coucher.

Présentation : capsules, flacons de 100 et 500.

Hoffmann-La Roche Limitée, Montréal.

®Marque déposée

(29)

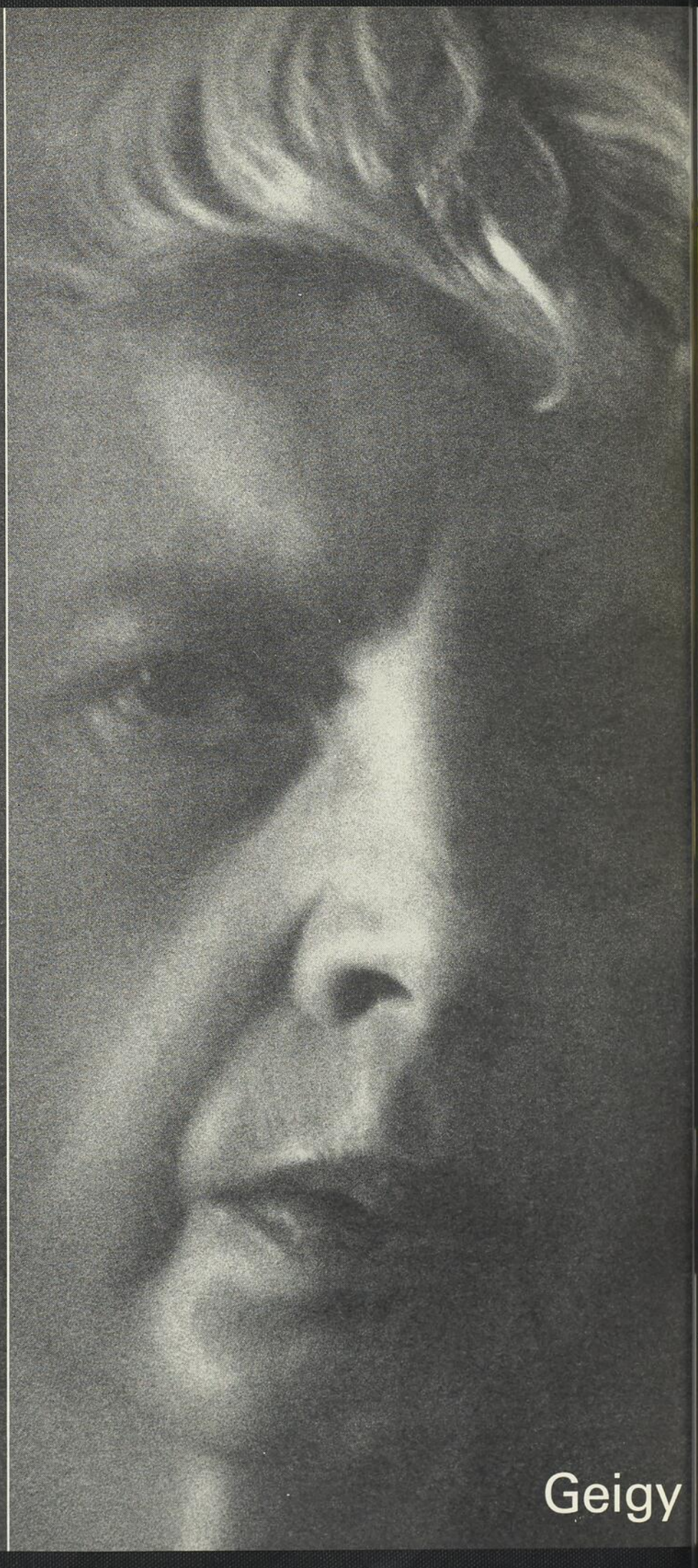
Le problème émotif du malade âgé

Perte d'intérêt
Manque de coopération
Comportement négativiste
Pleurs spasmodiques
Crises émotives

"Une discussion des troubles fonctionnels chez le malade âgé a fait nettement ressortir le grand nombre de cas de dépressions qui échappent à la vigilance du médecin traitant, et qui bénéficieraient considérablement des électrochocs ou d'un anti-dépresseur."*

Tofrānil à 10 mg

spécifiquement conçu pour la dépression chez le malade âgé.



*The London Letter, C.M.A.J., 1er janv. 1966, S.S.B. Gilder

Posologie
Malades âgés
Tofrānil Dragées à 10 mg. La dose d'attaque quotidienne est de 30-40 mg (3-4 dragées) en moyenne. La dose d'entretien devrait être le minimum requis pour maintenir l'amélioration.

Effets secondaires
Rarement graves, ils relèvent pour la plupart d'une action pharmacologique secondaire (xérostomie, diaphorèse, constipation et troubles de l'accomodation visuelle). Ces effets sont généralement transitoires, ou s'atténuent avec réduction de la posologie.

Précautions
Les malades âgés doivent être suivis de très près. La présence des troubles suivants exige aussi une étroite surveillance: artériosclérose grave, insuffisance cardiaque, rétention urinaire, pression intra-oculaire augmentée; tendance suicidaire (associée à la dépression); hypotension orthostatique.

Contre-indications
Les inhibiteurs de la monoamine oxydase.

Présentation
Tofrānil (chlorhydrate d'imipramine):
dragées triangulaires à 10 mg, couleur corail.

Bibliographie complète sur le Tofrānil— 2,810 travaux jusqu'à ce jour.

Renseignements complets procurables sur demande, ou par l'entremise de votre visiteur médical Geigy; également publiés dans le Vademecum International.

Produits Pharmaceutiques Geigy
Division de Geigy (Canada) Limited
Montréal 9, Qué.

G-1928F

Geigy



Les deux visages d'Eve

femme asexuée . . . ou femme active, sensible, complète . . . voilà le choix qui s'offre à la femme à l'époque de la ménopause. Privée de l'effet protecteur des œstrogènes, elle est la proie de nombreux troubles métaboliques, certains d'ordre esthétique, d'autres d'ordre psychique. L'œstrogénothérapie substitutive cyclique, cependant, est une mesure efficace contre le vieillissement prématuré et la perte de féminité qui l'accompagne. C'est à vous, docteur, qu'il appartient de guider la femme — dans la seule voie qu'elle peut choisir — avec la "Prémarine".
La "Prémarine" constitue une thérapeutique éprouvée et efficace qui compense une erreur de la nature, à savoir le retrait prématuré de la protection que confèrent les œstrogènes. La "Prémarine" (substances œstrogènes conjuguées) offre à titre substitutif des œstrogènes naturels oraux qui assurent à la femme le maintien, au cours de la période postménopausique, de sa féminité, qualité d'un prix inestimable. Des milliers de femmes canadiennes demeurent actives, sensibles et complètes grâce à la "Prémarine".

"UN DON DE LA NATURE" — est le titre d'une brochure gracieusement offerte par la maison Ayerst et qui a pour objet de favoriser chez la ménopausée et la postménopausée la compréhension de vos conseils. Vous pouvez vous en procurer des exemplaires en vous adressant soit aux représentants ou au service de publicité de la maison.



Indications: Ménopause (naturelle ou artificielle) ; vaginite sénile, kraurosis et prurit vulvaires. **Posologie usuelle:** Syndrome ménopausique — 1.25 mg par jour (majorer ou diminuer les prises au besoin). Vaginite sénile, kraurosis et prurit vulvaires — 1.25 à 3.75 mg par jour ou davantage selon la réaction tissulaire. **N.B.:** Afin de prévenir la stimulation ininterrompue des seins et de l'utérus, on conseille d'adopter une thérapie cyclique (cures de 21 jours avec pauses intermédiaires de 7 jours). Une hémorragie dite de privation est susceptible de se produire au cours de la période de repos. Cette hémorragie peut être réduite ou éliminée aux cycles suivants par la diminution des doses. L'hémorragie folliculinique survenant au milieu du cycle peut être réprimée par la majoration des doses. **La "Prémarine" est présentée en quatre concentrations:** N° 865 — 2.5 mg au comprimé. N° 866 — 1.25 mg au comprimé. N° 867 — 0.625 mg au comprimé. N° 868 — 0.3 mg au comprimé.

'PRÉMARINE'

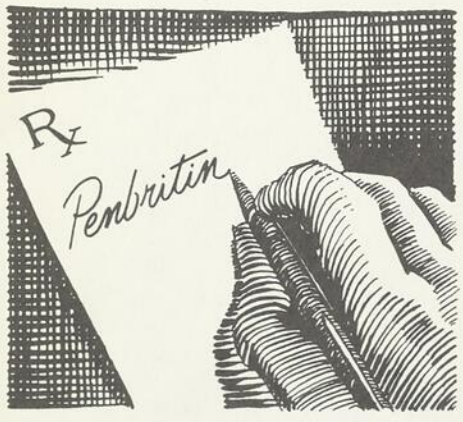
Substances oestrogènes conjuguées

Ayerst

Produits pharmaceutiques mis au point par la recherche médicale

SI VOUS RECHERCHEZ UN AGENT ANTIBACTÉRIEN QUI RÉUNIT L'EFFICACITÉ DES ANTIBIOTIQUES À LARGE SPECTRE ET LA SÉCURITÉ DE LA PÉNICILLINE VOUS OPTEREZ PROBABLEMENT POUR LA 'PENBRITINE'

C'EST LE CHOIX DE LA PLUPART DES MÉDECINS CANADIENS

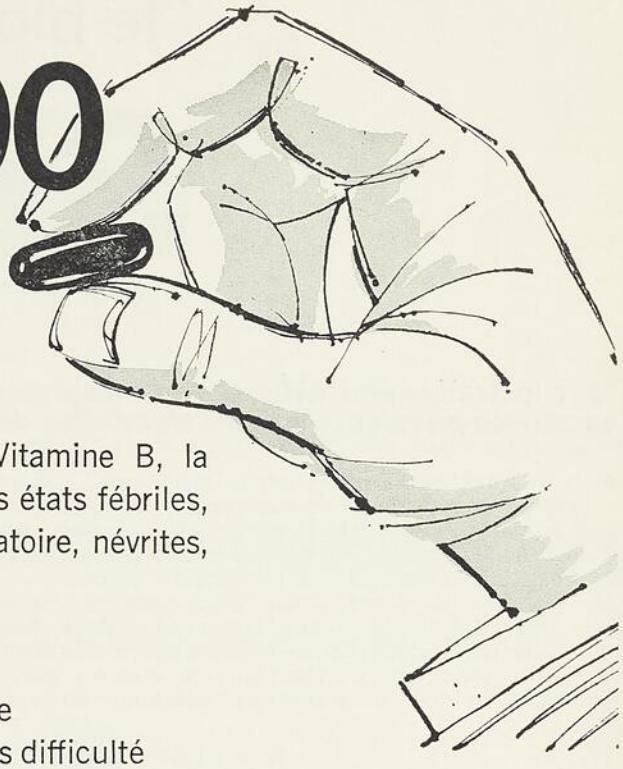


Prescrire la "Penbritine" est une décision d'ordre professionnel fondée sur la tradition et des pr cipes thérapeutiques solides. La "Penbritine" est l'ampicilline de choix, la plus universellem prescrite par les médecins canadiens. Elle offre d'importants avantages dans le traitement principaux foyers d'infection, les voies respiratoires, urinaires et gastro-intestinales. La "P britine" est le premier antibiotique à large spectre bactéricide contre de nombreux micro-or nismes tant à Gram négatif qu'à Gram positif. Elle n'inhibe pas les bactéries mais les détruit. "Penbritine" écarte le risque de manifestations toxiques attaché à l'administration des aut agents antibactériens. De plus, la "Penbritine" assure au médecin un éventail complet de form posologiques; elle est présentée pour administration en injection et orale et sous cette dern forme, elle est disponible en capsules et en liquide. Votre décision d'ordre professionnel est b fondée lorsque votre ordonnance lit "Penbritine"— la première pénicilline à large spectre.

Indications: Infections des voies respiratoires — *La "Penbritine" exerce une action bactéricide contre de nombreux micro-organismes infect son activité est supérieure à celle des autres antibiotiques à large spectre contre les H. influenzae et les D. pneumoniae.* Infections des voies naires — *Les fortes concentrations obtenues dans l'urine et l'activité hautement bactéricide de la "Penbritine" contre de nombreuses souch colibacilles, de Strep. faecalis et de P. mirabilis font de cet antibiotique un agent extrêmement efficace dans le traitement des infections des urinaires. La "Penbritine" se retrouve également en hautes concentrations dans la bile; elle a révélé une activité excellente contre les salmonel importante contre diverses espèces de shigelles, micro-organismes de la dysenterie.* N.B. — *Les staphylocoques sécrétant de la pénicillinase résistants à la "Penbritine". La "Penbritine" injectable est principalement indiquée dans le traitement des états non justiciables de la thé orale, par exemple, lorsque l'absorption dans les voies gastrointestinales est pénible et notamment dans la chirurgie intestinale ou dans les de choc; lorsque l'administration est difficile; dans les infections très graves telles que la péritonite, l'ostéomyélite, les infections urinaires reb la sepsie puerpérale, la bronchite chronique grave, l'endocardite due à des micro-organismes à Gram négatif sensibles; dans les infections à str coques du groupe D tels que les entérocoques.* **Contre-Indication:** *Allergie à la pénicilline.* Présentation. — Pour voie orale — *capsules de 250 et 500 mg d'ampicilline. Également sous forme liquide à raison de 125 mg et de 250 mg d'ampicilline à la c. à thé (5 cm³) et de gouttes p triques à raison de 100 mg d'ampicilline au cm³.* Pour voie parentérale — *125, 250, 500 et 1000 mg d'ampicilline.*

'LA 'PENBRITINE' Ayerst EST L'AMPICILLINE

B-Totum 500



La Vitamine C à haute dose favorise les phénomènes d'oxido-réduction et possède un pouvoir antihémorrhagique au niveau des capillaires.

INDICATIONS: Associée au complexe de la Vitamine B, la Vitamine C est indiquée dans les états fébriles, anorexies, médication post-opératoire, névrites, scorbut.

AVANTAGES: Très bonne assimilation
Ne cause aucun trouble gastrique
De petit format, donc s'avale sans difficulté

DESBERGERS
BONUM DIAGNOSTICUM POSTULAT BONUM MEDICAMENTUM

Une spécialité
DESBERGERS LIMITÉE

DEMO-CINÉOL

suppositoires

3 formules:

ADULTES - ENFANTS - BÉBÉS

LE SUPPOSITOIRE LE PLUS ACTIF DANS LE DOMAINE DES VOIES RESPIRATOIRES

LE LABORATOIRE DEMERS, LIMITÉE

2721, rue Tremblay, - Sainte-Foy, Québec 10, P.Q.

concept nouveau . .

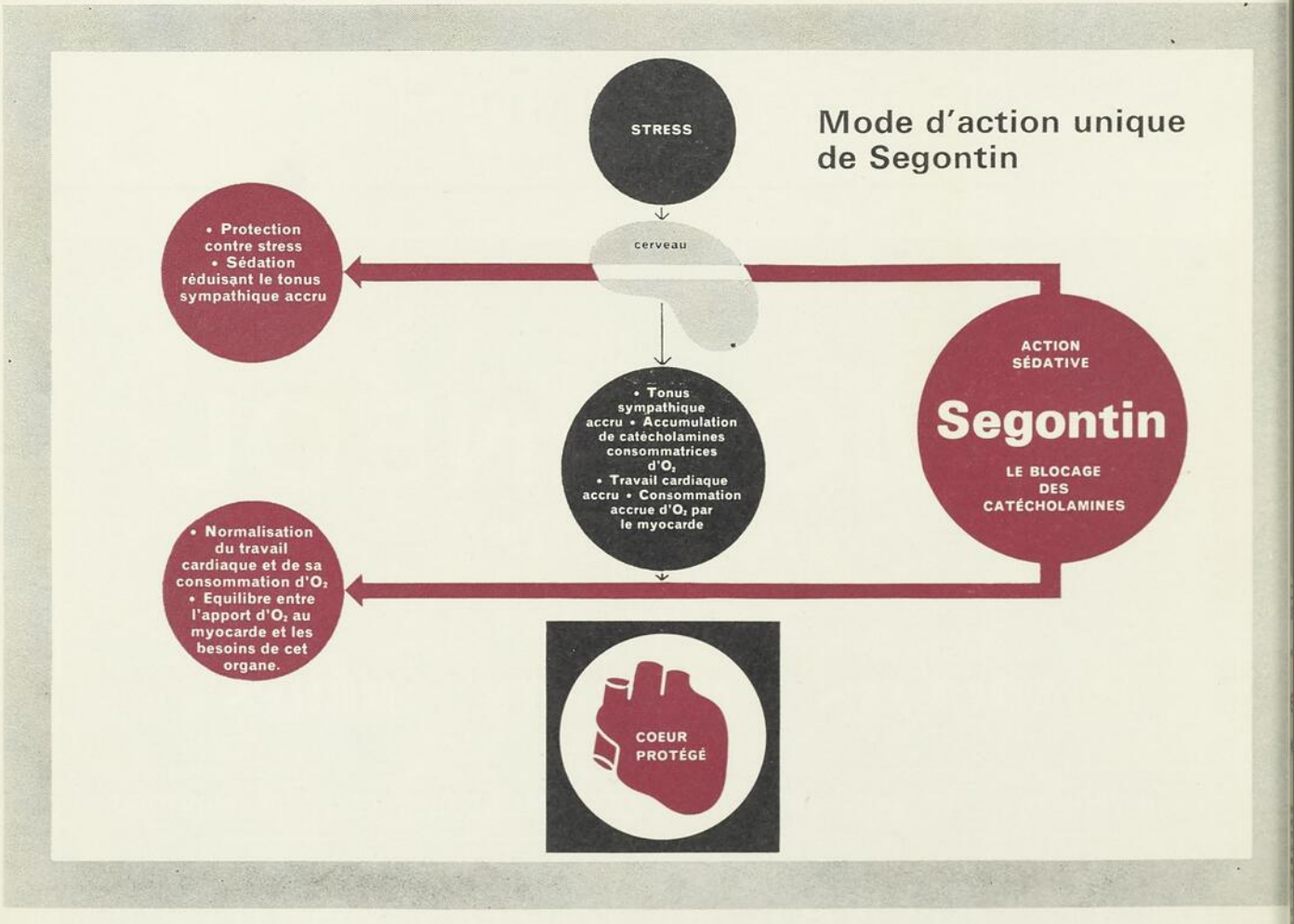
"le blocage des catécholamines

Segontin

(lactate de prénylamine

Pour le traitement efficace de l'angine de poitrine au moyen d'une action combinée su les causes *physiques* et *émotionnelles* de l'angine de poitrine.

Effets des catécholamines sur le myocarde. Les catécholamines (noradrénaline, adrénaline) accroissent les besoin en oxygène du myocarde, en augmentant le travail et le métabolisme cardiaques. Le surrénale et le sympathique stimulé par le stress et l'exercice libèrent les catécholamines et cette stimulation provoque la décharge de noradrénaline et d'adré naline dans les cellules myocardiques. Ceci provoque l'accumulation dans le myocarde de "catécholamines consommatr ces d'oxygène[1]" entraînant ainsi l'angine de poitrine. **Mode d'action unique de Segontin.** Segontin agit comme u puissant agent de blocage des catécholamines, les empêchant d'atteindre les cellules du myocarde. Segontin exerc aussi une activité légèrement sédative qui soulage l'angine provoquée par les stimuli sympathiques centraux déclenchar la libération des catécholamines. Cette action combinée permet un blocage efficace des catécholamines et maintient ains l'équilibre normal entre l'apport d'oxygène au myocarde et les besoins de cet organe, prévenant de cette façon l'angin de poitrine. En outre, on a démontré que Segontin peut dilater les artères coronaires pourvu qu'elles soient dilatables.



1 Raab, W., Amer. J. Cardiology, **9**: 4, 576-590, 1962.

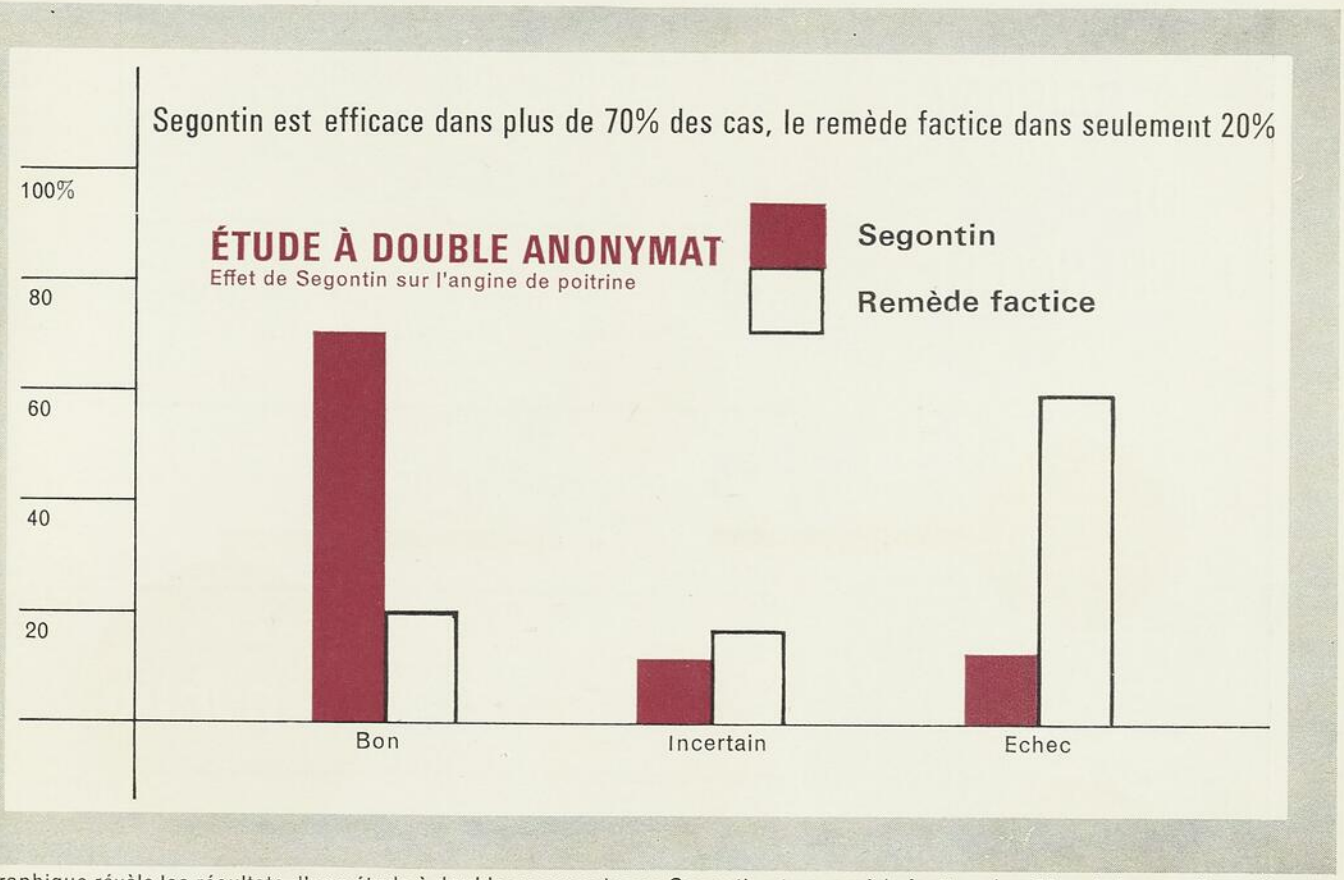
291-6125

nouvelles preuves cliniques . . . étude à double anonymat

Segontin®

(lactate de prénylamine)

es causes physiques et émotionnelles de l'angine de poitrine sont soumises à de nombreux facteurs de milieu. Aussi étude en jeu a-t-elle été poursuivie chez des malades externes qui poursuivaient leurs habitudes normales. On n'a pas ris de mesures générales supplémentaires comme l'interdiction absolue de fumer ou quelque protection particulière ontre le froid.



graphique révèle les résultats d'une étude à double anonymat avec Segontin et un remède factice chez 32 malades souffrant d'angine poitrine.

Les résultats de l'étude à double anonymat démontrent un effet statistiquement reconnu de Segontin"

ppert, A., Zeitschrift für Therapie, **3**:2, 82-86, 1965.

ications: Segontin est indiqué pour le traitement à longue échéance de l'angine de poitrine, non pour le soulagement immédiat d'une crise aiguë étant donné que des effets durables sont obtenus lement après plusieurs jours de traitement. Le médecin pourrait trouver souhaitable de continuer le médicament habituel (nitroglycérine) durant cette phase initiale en cas de crise aiguë. **Posologie:** général, on commence le traitement avec 60 mg (1 comprimé) 3 fois par jour jusqu'à l'apparition d'une amélioration. On peut accroître cette posologie jusqu'à 60 mg 4 fois par jour chez les malades ne réagissent pas au traitement dans les 7 jours. Par la suite, on doit adapter la posologie à chaque malade particulier. La dose habituelle d'entretien est de 60 mg deux fois par jour. **Effets secondaires:** Segontin est bien toléré en général même au cours de l'administration prolongée. On a rapporté occasionnellement des effets secondaires tels que nausées, vomissements ou diarrhées. rougeur de la face peut survenir au cours des premiers jours de traitement. On a observé de la somnolence en certains cas. On a rapporté des signes de dépression mentale à la suite de l'administration de fortes doses. On a constaté aussi des cas occasionnels d'éruption cutanée. **Précautions:** on ne doit pas administrer Segontin conjointement avec des inhibiteurs de la monoaminoxydase. peut potentialiser l'action des médicaments antihypertensifs d'où la nécessité d'une réduction de la posologie de l'un ou des deux agents. Comme avec tous les nouveaux médicaments, Segontin être administré avec prudence chez les malades ayant une fonction hépatique ou rénale défectueuse. A la suite de l'administration prolongée de fortes doses de Segontin (240 mg/jour) on a observé des altérations réversibles de la fonction hépatique chez des sujets ayant un précédent d'ingestion chronique excessive d'alcool. On doit procéder à des évaluations régulières des fonctions hépatique et rénale et lyser le sang lorsque Segontin est administré en traitement prolongé. Les malades doivent être avertis de ne pas dépasser les limites leur réserve coronarienne quand leur état s'améliore. **Contre-indications:** Segontin est contre-indiqué en présence d'un bloc culoventriculaire ou intraventriculaire grave. Les études de la reproduction chez les rats, lapins et souris n'ont pas révélé d'anomalies les. Toutefois, tant que l'on n'aura pas rassemblé suffisamment de données expérimentales pour déterminer la sécurité de ce médient chez l'être humain, Segontin ne devra pas être administré pendant la grossesse. **Présentation:** Segontin (lactate de prénylamine), présenté en flacons de 50 et de 500 dragées. Chaque dragée rose renferme du lactate de prénylamine correspondant à 60 mg de base.

Segontin
protège le coeur.

HOECHST

OECHST PHARMACEUTICALS, 3400 ouest, rue Jean-Talon, Montréal 16. • Division de Hoechst du Canada Limitée

6125RF

ASADRINE

le seul comprimé EFFERVESCENT

d'acide acétylsalicylique (A. S. A.) avec 200 mg de vitamine C

Acide acétylsalicylique	330 mg
Vitamine C	200 mg
Citrate de Sodium	2,65 gm

dans un milieu tamponné.

3 RAISONS DE PRESCRIRE :

1 **SOLUBLE : absence de particules acides irritantes et salicylémie précoce**

2 **TAMPONNÉE pH = 5,8**
Excellente tolérance digestive

3 **VITAMINÉE C - 200 mg**
Renforce la résistance aux agressions

1 à 8 comprimés d'ASADRINE par jour, dans 1/2 verre d'eau, donnent une solution gazeuse et agréable.

ÉTATS GRIPPAUX et INFECTIEUX - CORYZA
ALGIES MUSCULAIRES, ARTICULAIRES, NERVEUSES
RHUMATISMES - CÉPHALÉES - MIGRAINES

CORPORATION PHARMACEUTIQUE FRANÇAISE LIMITÉE - MONTRÉAL

LABORATOIRE U P S A (NORMOGASTRYL), AGEN - FRANCE

ANGLE SAINT–ROCH et SAINT–VALLIER – QUÉBEC

Charrier & Dugal INC.

IMPRIMEURS ☆
☆ LITHOGRAPHES

La réussite de nos travaux est notre meilleure publicité.

TÉLÉPHONES
524-2454 et 524-2455

CARTÈRES

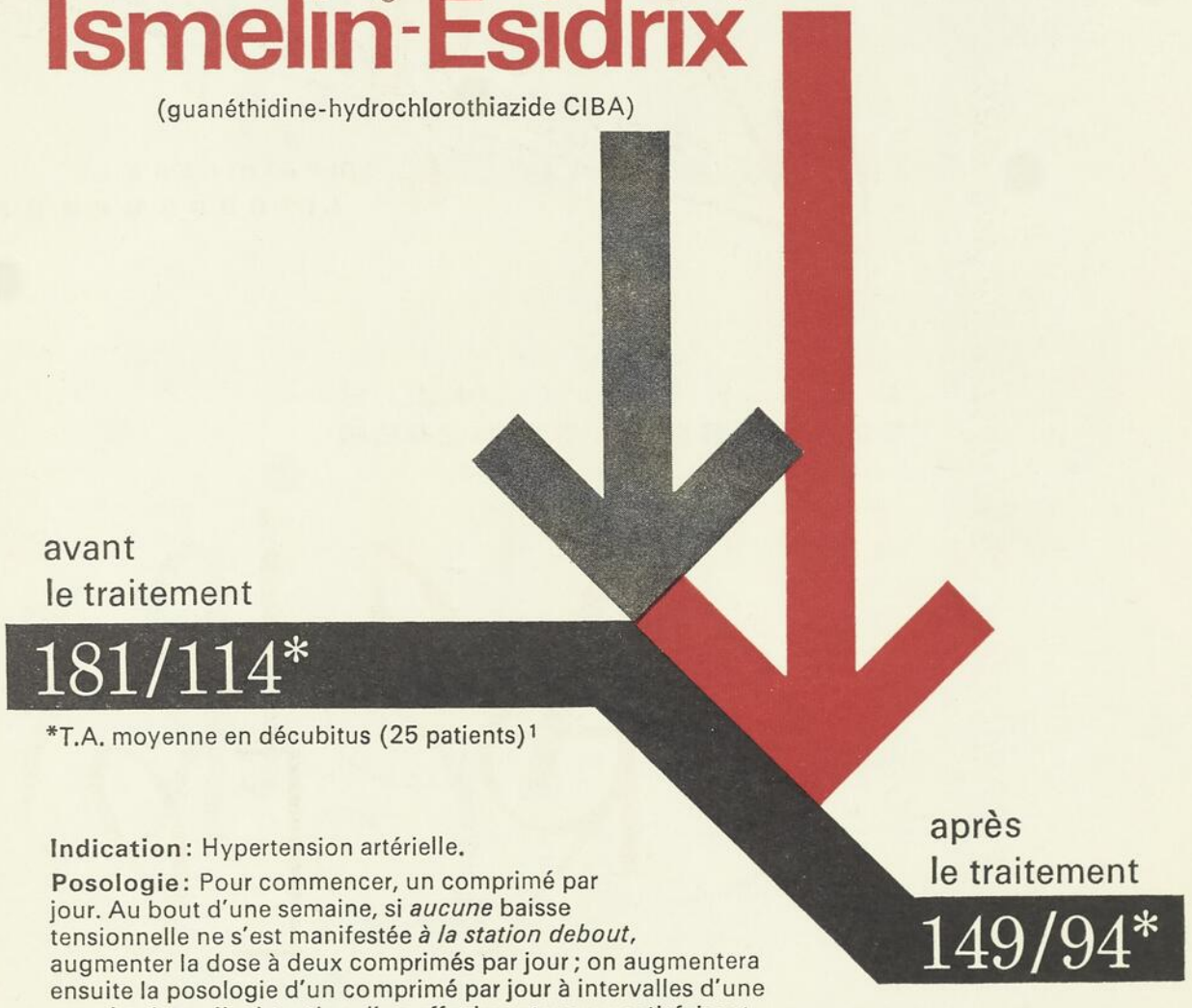
TOUS TRAVAUX
D'IMPRESSION TYPOGRAPHIQUE
ET DE LITHOGRAPHIE.

CONSULTEZ NOS CLIENTS !

baisse tensionnelle prévisible
bonne tolérance
une dose par jour

Ismelin®-Esidrix®

(guanéthidine-hydrochlorothiazide CIBA)



Indication: Hypertension artérielle.

Posologie: Pour commencer, un comprimé par jour. Au bout d'une semaine, si *aucune* baisse tensionnelle ne s'est manifestée *à la station debout*, augmenter la dose à deux comprimés par jour; on augmentera ensuite la posologie d'un comprimé par jour à intervalles d'une semaine jusqu'à obtention d'un effet hypotenseur satisfaisant.

Effets secondaires: Congestion nasale, hypokaliémie, hyperuricémie, hyperglycémie, inhibition de l'éjaculation; avec de fortes doses, faiblesse musculaire. La faiblesse persistante, l'hypotension orthostatique ou la diarrhée est un signe de surdosage.

Précautions à prendre: Insuffisance rénale avancée, coma hépatique imminent, goutte, diabète, infarctus coronarien ou cérébral récent. Dans le traitement à long terme, l'équilibre hydrique et ionique doit être surveillé régulièrement.

Contre-indications: Phéochromocytome, oligurie, blocage rénal complet.

Tous renseignements concernant les effets thérapeutiques, la posologie, les effets secondaires, les précautions à prendre et les contre-indications seront fournis sur demande.

Présentation: Comprimés d'Ismelin-Esidrix (rose pâle), renfermant chacun 10 mg d'Ismelin® (guanéthidine CIBA) et 25 mg d'Esidrix® (hydrochlorothiazide CIBA); flacons de 100 et 500.

BIBLIOGRAPHIE:

1. Schultz, F. B.: *The Use of Guanethidine in Private Practice.* J. Med. Ass. Alabama *31*:177, 1961.

6023

CIBA
DORVAL, QUÉBEC

Téléphone: 529-5741

W. BRUNET & CIE
LIMITÉE

PHARMACIE EN GROS

•

Au service de la profession médicale

•

600 est, boulevard Charest, - Québec 2, P.Q.

7UP®

"Ça ravigote"

SI PUR . . . SI BON . . . ET SAIN POUR TOUS

LA PHOTOGRAVURE ARTISTIQUE
INC.
Photos Clichés Flans Retouche
Dessin Électros
288 est, rue Arago, Québec. Tél: 524-2438

Achetez toujours vos **FOURRURES** *des experts pour plus de satisfaction*

J.-O. NADEAU & FILS, Inc.

600, côte d'Abraham, Québec. - Téléphone : 522-6429

Il y a une succursale dans votre localité pour vous servir

LA BANQUE D'ÉCONOMIE DE QUÉBEC
(THE QUEBEC SAVINGS BANK)

Siège social : 1161, rue Saint-Jean, - Québec.

Téléphone : 522-1235

PHARMACIE SOUCY

999, avenue Cartier, - Québec.

GERMAIN CHABOT, A. D. B. A.
ARCHITECTE

Domicile :
1290, des Gouverneurs
Téléphone : 527-8256

Bureau :
281, chemin Sainte-Foy
Téléphone : 529-9095

Téléphone : 681-4119

MAINGUY, JARNUSZKIEWICZ & BOUTIN
ARCHITECTES

1327, avenue Maguire, - QUÉBEC 6, P.Q.

Téléphone : 522-2091

J.-ANTONIN MARQUIS
PHARMACIEN
Directeur de l'École de Pharmacie de l'Université Lava

501, 3e Avenue, - - Québec.

Téléphone : 525-4825

ADÉLARD LABERGE, Ltée
ENTREPRENEUR

260, 5e Rue, - Québec 3, P.Q.

HUILE — COMBUSTIBLE — CHARBON

CANADIAN IMPORT COMPANY

83, rue Dalhousie, Québec. - Tél.: 692-1510

Téléphone : 529-0213

OSCAR DORVAL, B. Sc. A.
INGÉNIEUR CONSEIL

500, Grande-Allée est, suite 407 - QUÉBEC 4, P.Q.

Téléphone : 524-3521

ROGER DUSSAULT
DÉCORATEUR-ENSEMBLIER

190 ouest, Grande-Allée, - Québec 6.

Téléphone : 529-4164

ÉMILIEN ROCHETTE & FILS
TAPIS – LINOLÉUM – TEXTILES

550 est, rue Saint-Vallier, - Québec.

TABLE ALPHABÉTIQUE DES ANNONCEURS

A

Ames Company of Canada, Ltd. 36
Anachemia Chemicals, Ltd. 17
Anglo-French Drug Cie Ltée. 42
Arlington-Funk Laboratories, division U. S. Vitamin Corps. of Canada, Ltd. 32
Ayerst, McKenna & Harrison, Ltd. 47, 48

B

Banque Canadienne Nationale. 17
Banque d'Économie de Québec. 56
Brunet, W., & Cie Ltée. 26, 55
Burrroughs Wellcome Co. (Can.) Ltd. 10

C

Canadian Import Co. 56
Chabot, Germain. 56
Charrier & Dugal (1965) Ltée. 53
Claire-Fontaine, Ltée. 56
Compagnie Ciba, Ltée. 54
Coronet Drug, Company. 19

D

Demande. 39
Desbergers Limitée. 49
Dorval, Oscar. 56
Dussault, Roger, Ltée. 56

E

Elliott-Marion Cie Ltée. 29

F

Frosst & Co., Charles E. 12, 30

G

Geigy Pharmaceuticals, Ltd. 7, 31, 46

H

Herdt & Charton, Inc. 25, 27
Hœchst Pharmaceuticals. 33, 34, 35, 50, 51
Hoffmann-La Roche, Ltée. . . . . 45, Couv. IV

J

Jardins Pont-de-Québec. . . . . Couv. III

K

Komo Construction, Ltée. 39

L

Laberge, Adélard, Ltée. 56
Laboratoires Abbot, Ltée. 22

TABLE ALPHABÉTIQUE DES ANNONCEURS (*suite*)

Laboratoire Bellon 29
Laboratoire Demers, Enr., Le 49
Laboratoires Jean Olive 20, 52
Laboratoire Nadeau Ltée 13
Laiterie Laval, Enr 13
Lederle Laboratoires 6
Lilly & Company (Can.) Ltd., Eli 39

M

Mainguy, Jarnuszkiewicz & Boutin 56
Marquis, Pharmacie J.-Antonin 56
Marsan, J.-M., & Cie Ltée 21
Merck, Sharp & Dohme of Canada, Ltd 8, 9, 40, 41
Millet, Roux & Cie Limitée 17

N

Nadeau & Fils, J.-O 56

P

Parke, Davis & Co. Ltd 18
Pharmacie Soucy 56
Photogravure Artistique, Inc., La 56
Poulenc, Ltée ..... Couv. II, 3, 28

Q

Quebec Travel Bureau, Ltd. (Québec-Monde) 11

R

Robins, A.-H. Co. of Canada, Ltd 14
Rochette, Émilien & Fils Ltée 56
Rougier, Inc ..... Couv. I

S

Sandoz Pharmaceuticals, Ltd 4

U

Upjohn Company of Canada 15, 16, 26, 43, 44

V

Vichy-France 23

W

Welcker & Cie Ltée 5, 24
Wyeth, John & Brother 37, 38

À NOS LECTEURS

Ce bulletin est édité avec le *généreux concours de ses annonceurs.* Aidez donc ceux qui vous aident en prescrivant, de préférence à toutes les autres, les spécialités qui se rappellent régulièrement ici à votre bienveillante attention.

ROGER DUCHARME, GÉRANT
JULIEN DUMAIS, GÉRANT-ADJOINT

jardins

PONT DE QUÉBEC, INC.

SERVICES PAYSAGISTES
3235, chemin Saint-Louis,
QUÉBEC 10, tél. : 653-4783

jardins Pont de Québec, *une organisation nouvelle et dynamique, dispense tous les services utiles à l'embellissement de votre parterre. Une équipe hautement qualifiée concourt à la mise en valeur de votre propriété.*

Notre climat, s'il renouvelle à chaque année le plaisir que chacun éprouve à redécouvrir sa propriété, nous oblige à constater que tel arbre a souffert du verglas ; il faudra l'émonder. Le gazon mal protégé est détérioré par le gel ; il faudra l'ensemencer. La rocaille est à refaire, etc.

Notre technicien vous donnera un estimé gratuit du travail à faire et il peut élaborer avec vous un programme à développer selon vos disponibilités. Par lui, vous pouvez profiter de nos services les plus complets :

LES PRODUITS

Au comptoir de vente du chemin Saint-Louis vous pouvez vous procurer tout ce qui a trait aux jardins et parterres ; de la pelle au tracteur maraîcher ; de l'insecticide aux fertilisants, uniquement des produits de première qualité. Notre terrain bien aménagé vous donnera un avant-goût de ce qu'il vous est possible de réaliser chez vous. L'endroit est central, le stationnement facile et vous serez toujours accueillis avec courtoisie.

CONIFÈRES DOMESTIQUES ET IMPORTÉS
ARBRES D'ORNEMENTS . ARBUSTES D'ORNEMENTS
ARBUSTES POUR HAIE . PLANTES GRIMPANTES ET TAPISSANTES

Garantie de remplacement pour toutes nos plantations

LES SERVICES

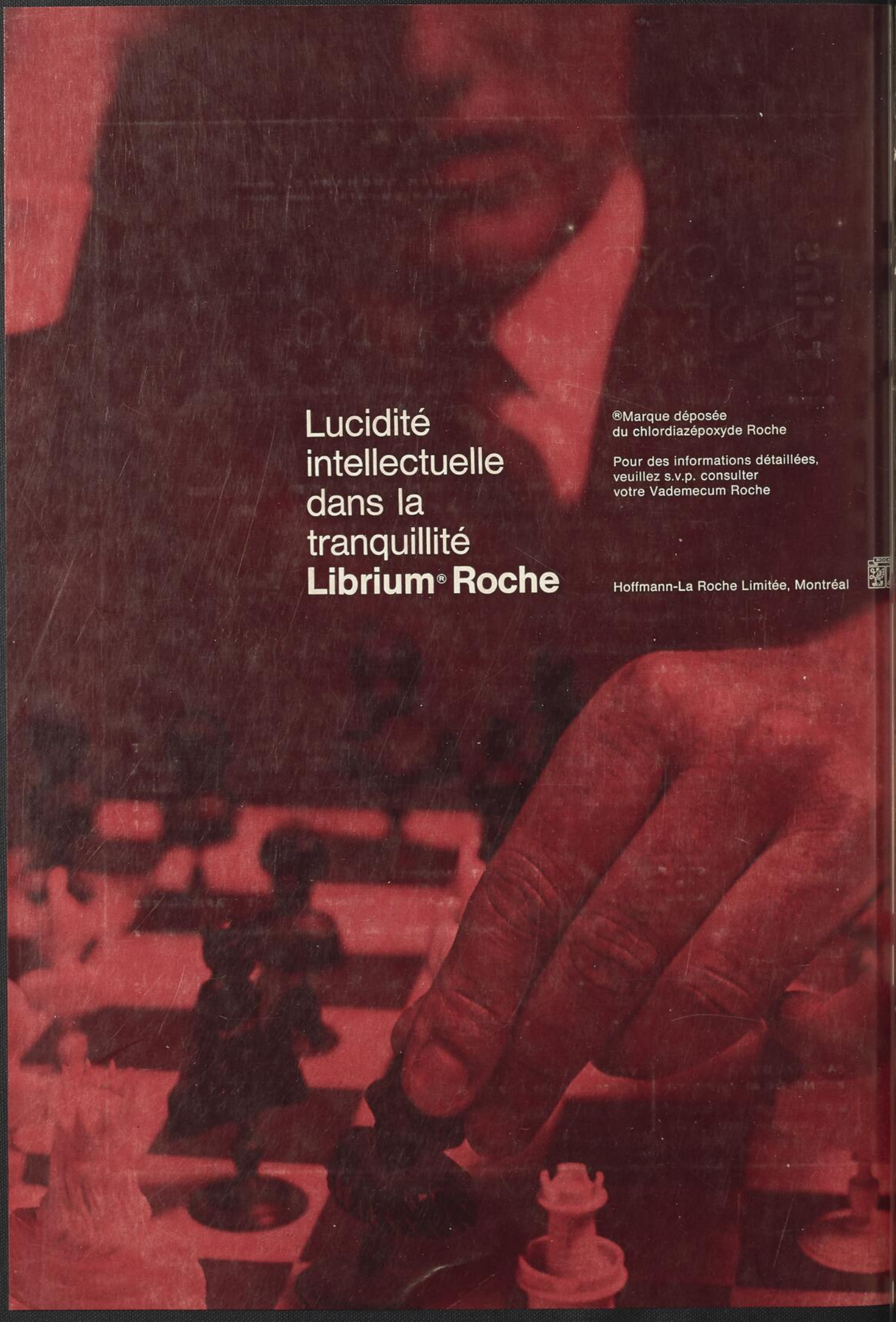
Estimé gratuit . Dessin d'un plan d'ensemble . Émondage . Diagnostic et traitement des maladies végétales . Immunisation des plants importés Plantation . Arrosage . Entretien des pelouses.

SAINT-AUGUSTIN
FERME DE 80 ARPENTS
arbustes — gazon — rocaille
terreau — terre à jardin

VALCARTIER
FERME DE 300 ARPENTS
conifères — feuillus — haie

BIBLIOTHÈQUE NATIONALE DU QUÉBEC
REÇU LE
MAI 26 1981

CHARRIER & DUGAL (1965), LTÉE, imprimeurs-lithographes, Québec.


Lucidité
intellectuelle
dans la
tranquillité
Librium® Roche
®Marque déposée
du chlordiazépoxyde Roche
Pour des informations détaillées,
veuillez s.v.p. consulter
votre Vademecum Roche
Hoffmann-La Roche Limitée, Montréal