

La rate dans la maladie de Hodgkin

Étude Anatomo-Pathologique après Splénectomie

JACQUES DELARUE et JACQUES DIEBOLD

Service Central d'Anatomie Pathologique, Hotel Dieu, 75-Paris IVème

Reçu Novembre 9, 1970

A Pathological Study of Surgically Removed Spleens in Hodgkin's Disease

Summary. We have made a pathological study of 47 spleens removed after surgical explorations of patients with Hodgkin disease of known duration varying from two months to ten years. The findings often were paradoxical. Some spleens were not involved by the disease although it was of many years duration, whereas other spleens revealed involvement early in the disease. Some enlarged spleens were only hyperplastic without tumor, whereas normal sized spleens at times contained tumor.

A careful pathological study including gross examination is necessary to establish the presence or absence of splenic involvement. Owing to such a study, we were able to modify the clinical grade of the disease in sixteen patients and to describe precise macroscopic and microscopic changes. Our findings were different from those obtained at autopsy of patients who had had the disease for a long time. On the other hand, our study gave only little information about how the disease had evolved and spread. As to the problem of liver involvement since the best biopsies consist of only small fragments of tissue, deep or isolated lesions may be easily overlooked.

It must be emphasized that little is known about the effect the removal of a mass of lymphoreticular tissue has on the evolution of Hodgkin's disease, particularly when that tissue shows no involvement by the disease.

Zusammenfassung. Pathologisch-histologische Studie anlässlich der Untersuchung von 47 Milzen von Kranken mit Lymphogranulomatose per laparotomiam und zwar bei Krankheitsverläufen zwischen 2 Monaten und 10 Jahren! Es besteht eine starke Variabilität der Mitreaktion der Milzen. Es finden sich ebensovieler „Milztumoren“ von vornherein wie auch erst nach Ablauf mehrerer Jahre. In vielen Fällen schien die Milz zunächst und überhaupt nicht beteiligt, in anderen entwickelte sich eine Granulomatose des Typus Hodgkin ohne nachweisbare Milzvergrößerung, in wieder anderen eine Milzanschwellung erst im Verlaufe vieler Jahre. Gelegentlich wird die Diagnose Lymphogranulomatose erst dann gestellt, wenn die aus anderer Indikation exstirpierte Milz untersucht werden kann. Die vorliegende Studie konnte nicht klären, welchen Einfluß die Splenektomie des lymphogranulomatös alterierten Organes auf den Fortgang der Grundkrankheit nimmt. Beitrag zur Kenntnis differentialdiagnostisch wichtiger Milzveränderungen bei Lymphogranulomatose.

Résumé. L'étude anatomo-pathologique des rates enlevées lors de 50 laparotomies exploratrices chez des malades atteints de lymphogranulomatose maligne ayant une évolution comprise entre 2 mois et 10 ans a permis un certain nombre de constatations intéressantes et souvent apparemment paradoxales: des rates restent indemnes après plusieurs années d'évolution alors qu'existent des atteintes spléniques précoces, des grosses rates se révèlent non hodgkiniennes et purement hyperplasiques alors que sont découvertes des localisations spléniques sans splénomégalie. Seule une étude anatomo-pathologique rigoureusement menée, où le temps essentiel est l'examen macroscopique, permet d'apprécier l'existence ou l'absence de lésions hodgkiniennes spléniques. Sur 47 splénectomies, elle a permis de redresser 16 fois les évaluations cliniques faussement appréciées par les examens cliniques et paracliniques, l'erreur se faisant aussi bien en plus qu'en moins.

Cette étude permet de plus de préciser les aspects macroscopiques et histologiques qui sont différents de ceux observés au cours d'autopsies de malades en fin d'évolution. Elle n'apporte guère d'informations quant au mode d'évolution et d'extension de la maladie. En ce qui concerne l'atteinte hépatique, les biopsies les meilleures ne permettent d'examiner qu'une petite portion du parenchyme hépatique et le risque d'ignorer une atteinte parcellaire ou profonde est grand. Enfin, une question se pose et reste sans réponse, c'est l'effet de l'ablation d'une masse lympho-réticulaire aussi importante que la rate sur l'évolution de la maladie, surtout quand aucune atteinte lymphogranulomateuse n'y est découverte.

Jusqu'à ces dernières années, la splénectomie n'était envisagée, au cours de la maladie de Hodgkin, que comme traitement d'une splénomégalie gênante par son volume, dangereuse du fait de risques de rupture ou en raison d'autres complications (Ahmann et coll. 1966; Sykes, 1954). La connaissance d'observations présentant de longues survies après éradication chirurgicale d'une localisation ganglionnaire suivie d'irradiation, le souci de mettre en œuvre un traitement toujours plus efficace, l'adoption d'une conception, déjà ancienne — non à l'abri de critiques d'ailleurs — concernant les modalités d'extension de l'affection, ont conduit divers auteurs, dont Glatstein, Guernsey, Rosenberg et Kaplan (1969) à proposer une splénectomie dans les formes débutantes de lymphogranulomatose maligne. Ce geste chirurgical est considéré comme présentant un intérêt double: d'abord diagnostique permettant en particulier d'améliorer l'appréciation de l'étendue des lésions, ensuite thérapeutique, l'ablation de la rate étant sensée empêcher ou retarder l'atteinte du foie.

L'étude anatomo-pathologique des rates prélevées dans ces conditions n'est pas dépourvue d'intérêt. Portant sur des organes frais et intéressant des lésions souvent très jeunes, elle permet, mieux que les constatations faites sur les pièces d'autopsie au stade terminal de la maladie, de préciser les caractères et peut-être l'histogénèse des lésions spléniques. Elle peut enfin apporter une contribution à la connaissance encore imprécise du processus hodgkinien et de son mode d'extension.

Documentation

La présente étude porte sur 47 rates prélevées au cours de laparotomies décidées chez 50 sujets atteints de maladie de Hodgkin. Chez trois d'entre eux, la splénectomie n'a pu être réalisée en raison de trop grands risques opératoires. Les 47 malades splénectomisés (18 du sexe féminin et 29 du sexe masculin) comprennent 5 sujets de 12 à 20 ans, 20 de 21 à 30 ans, 11 de 31 à 40 ans, 8 de 41 à 50 ans, 3 de 51 à 55 ans. La durée d'évolution depuis le premier signe clinique est de 6 mois au moins dans 13 cas, de 6 à 12 mois pour 12 malades, de 1 à 5 ans pour 15 autres, de 7 à 10 ans pour 7 autres. Trente et un malades ont été traités avant splénectomie par simple irradiation au cobalt des localisations (16 cas), par cobalthérapie et chimiothérapie (23 cas), par chimiothérapie seule (2 cas); parfois plusieurs séries de traitement ont été appliquées dans les formes évoluant depuis plusieurs années. Les 16 autres sujets n'ont pas été traités avant la splénectomie.

Tous ces malades ont été suivis dans le service d'Hématologie (Prof. Bousser et Prof. Bilski-Pasquier) et opérés au service de Chirurgie (Prof. Cl. Olivier) de l'Hôtel-Dieu de Paris. Les faits cliniques les concernant sont exposés en détail dans d'autres publications (Rakotoarimanana et coll., 1970) et dans un travail d'ensemble (Mme G. Tricot, 1970).

Méthodes d'étude

Les rates sont pesées, mesurées, puis coupées verticalement en tranches selon des plans parallèles au plan du hile. L'épaisseur des tranches ne dépasse pas 5 mm. Des appositions puis

des prélèvements pour étude histologique sont effectués en différents territoires et immédiatement fixés (liquide de Helly ou de Bouin). D'autres sont faits ultérieurement sur les tranches fixées par le formol neutre après prise de photographies.

Des appositions pour étude cytologique (après coloration par les solutions de May-Grünwald et Giemsa) sont également réalisées à partir de tous les ganglions prélevés. Ceux-ci sont ensuite fixés dans le formol neutre ou le liquide de Bouin.

Sur les coupes histologiques (foie, rate, ganglions) plusieurs colorations sont faites: hémateïne-éosine-safran, trichrome bleu d'aniline selon Masson, imprégnation argentique des fibres de réticuline (Gordon-Sweet), Hotchkiss-Mac Manus à l'acide périodique Schiff, May-Grünwald-Giemsa lent.

Pour l'étude et la comparaison des aspects histologiques (Lennert, 1953) on a fait état de la classification proposée par Lukes et modifiée à la conférence de Rye (1966).

Faits observés

L'examen macroscopique soigneux de toute la rate débitée en tranches minces suffit pour détecter les plus petites lésions de lymphogranulomatose maligne. Les données de cet examen ont ainsi permis de répartir les 47 rates étudiées en deux groupes principaux:

- les rates indemnes de lésions hodgkiniennes,
- les rates présentant des foyers lymphogranulomateux.

L'appréciation du poids et des dimensions sépare, dans chacun des deux groupes principaux, des petites rates et des grosses rates.

I. Rates indemnes de lésions hodgkiniennes

23 splénectomies ont porté sur de telles rates. Leur forme est toujours conservée leur poids est variable, entre 100 et 735 g. Les dimensions sont normales ou harmonieusement accrues. En tenant compte des variations inhérentes à l'âge, au sexe, à la taille et au poids des sujets, il est possible de distinguer 11 rates de poids normal et 12 hypertrophiques, le poids de celles-ci étant compris entre 200 et 735 g. Le parenchyme splénique apparaît homogène ou parfois marqué d'un semis de petites taches blanchâtres correspondant à des corpuscules de Malpighi hyperplasiques.

Sur les coupes histologiques, la pulpe blanche est quelquefois représentée par de petits corpuscules de Malpighi atrophiques sans aucun centre clair (5 cas). Treize fois, la pulpe blanche était normale avec des centres clairs de petite taille, peu nombreux et une couronne claire nette. Chez cinq autres malades, par contre, les corpuscules de Malpighi sont volumineux avec un important centre clair où se reconnaissent parfois des macrophages à corps tingibles et quelques rares plasmocytes, avec une large couronne sombre périphérique. Cette hyperplasie lymphoïde s'observe dans deux rates de poids normal et dans trois rates hypertrophiques.

La pulpe rouge a une morphologie normale. Dans les cordons, des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles se mêlent aux lymphocytes et aux histiocytes. Les mêmes polynucléaires se rencontrent fréquemment dans la lumière des sinus. Quelques macrophages au cytoplasme chargé d'hémosidérine ont été découverts une fois irrégulièrement disséminés dans la pulpe rouge, une autre fois groupés électivement au contact de certains corpuscules.

Surtout, il faut insister sur la fréquence des plasmocytes, le plus souvent matures, rarement jeunes. Ces plasmocytes occupent les cordons et se disposent

électivement autour des artérioles pénicillées, réalisant des ébauches de manchons. Cette hyperplasie plasmocytaire se rencontre dans toutes les rates hypertrophiques. Parmi les rates de poids normal, seules quatre d'entre elles comportent une telle plasmocytose.

Enfin, une réticulo-fibrose cordonale, diffuse dans 4 rates, localisée dans 3 autres cas, est reconnue. Les vaisseaux sont normaux.

Des *ganglions* hilaires avec localisation tumorale sont découverts dans 3 de ces 23 cas, deux comportant une volumineuse rate. Dans l'une, l'atteinte est massive, constituée de plages fibreuses avec nombreuses cellules de Sternberg et peu d'autres éléments; dans les deux autres, la lésion est minime, faite d'un foyer granulomateux très limité avec rares cellules de Sternberg. Deux observations comportent une atteinte ganglionnaire profonde (ganglion iliaque ou latéro-aortique, lésions histologiques granulomateuses) sans atteinte des ganglions du hile splénique.

Quant au *foie*, il est indemne de toute localisation tumorale chez ces 23 sujets.

II. Rates présentant des foyers granulomateux

Vingt quatre atteintes spléniques ont été découvertes à la dissection. Les différents aspects macroscopiques relevés dépendent du nombre et de la répartition des foyers granulomateux qui apparaissent constitués par un ou plusieurs nodules hodgkiniens, chacun représentant une véritable lésion élémentaire.

1. Aspects macroscopiques

Le nodule hodgkinien

Il s'agit d'une formation tumorale homogène, à limite nette, arrondie, ovale, ou volontiers anguleuse, de 3 à 10 mm de diamètre, blanc-jaunâtre, tranchant sur le fond rouge sombre du parenchyme splénique (Fig. 1). Une couronne ocre, surtout visible après fixation, ou un liseré hémorragique peuvent le cerner. Multiples, les nodules se groupent en amas de 2 à 6 éléments ou parfois confluent en masses à contour polycyclique de plusieurs centimètres de diamètre (Fig. 2 et 3).

Nombre et répartition

Le nombre et la distribution de ces nodules hodgkiniens sont des plus variables. Les dimensions et le poids de l'organe en dépendent directement. Les déformations spléniques visibles avant sections dépendent du siège des nodules plus que de leur nombre ou de leurs dimensions. Tout élément tumoral, même unique, même petit, mais superficiel, peut déformer la rate en faisant saillie sous la capsule. En revanche, une splénomégalie régulière peut englober des nodules volumineux et multiples, mais profonds.

Aspects macroscopiques

Ils peuvent très schématiquement se répartir en 3 groupes:

a) *Formes uni ou paucinodulaires.* (Fig. 1). De telles formes ont été rencontrées chez 7 de nos malades. Les dimensions et le poids étaient dans deux cas ceux d'une rate normale (150 g et 160 g), alors que 4 fois la rate apparaissait un peu hypertrophique (200 g), et une seule fois franchement anormale (315 g).

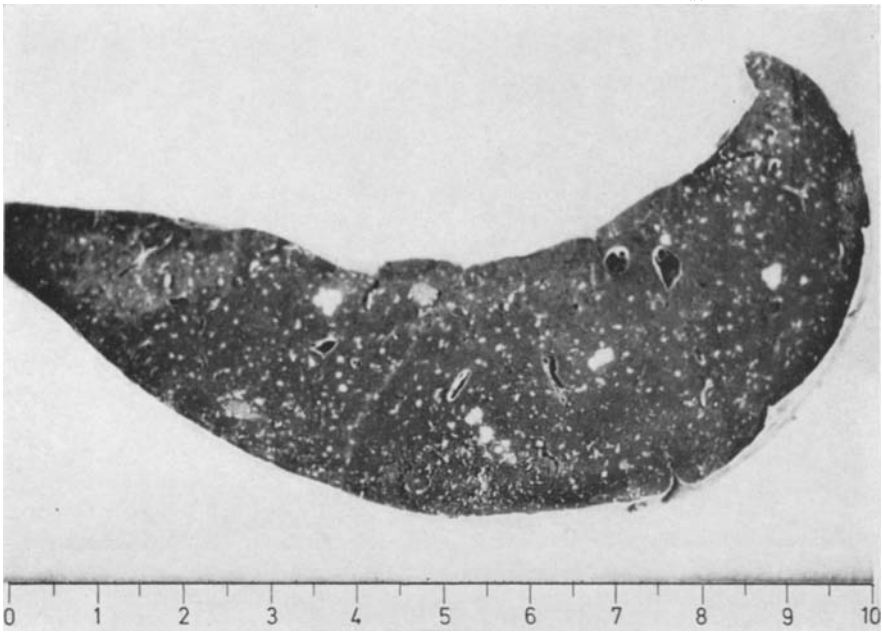


Fig. 1. Forme pauci-nodulaire*

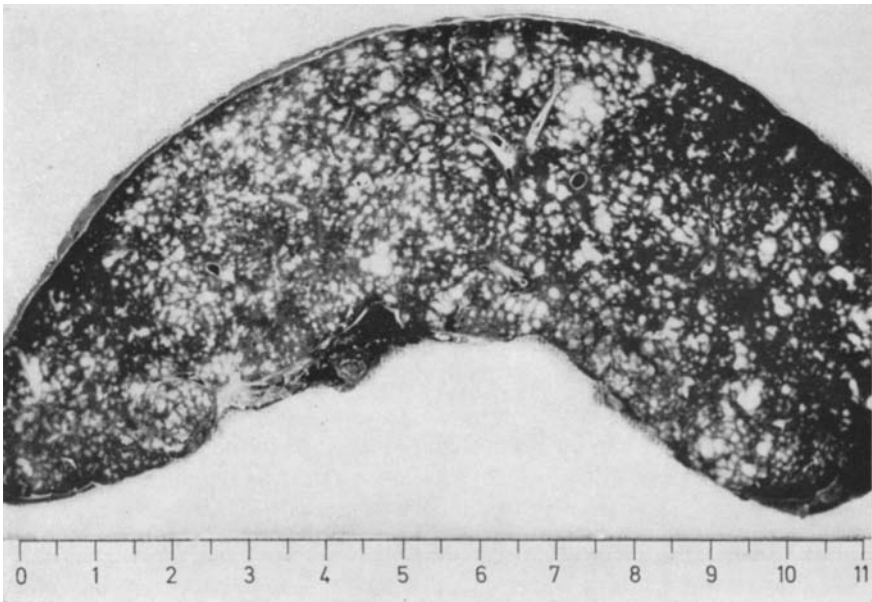


Fig. 2. Forme multi-micro-nodulaire

* Photographies: Mr. Wolfelsberger.

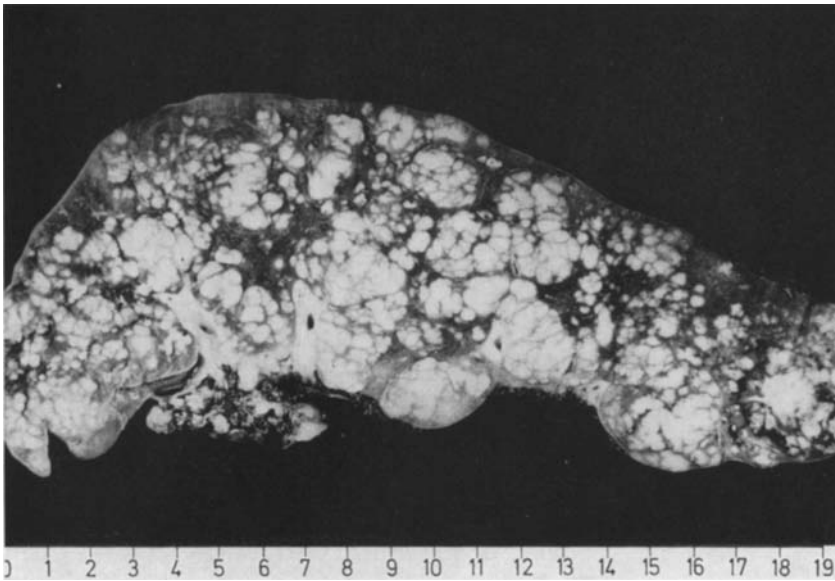


Fig. 3. Forme multi-macro-nodulaire

La découverte d'une localisation hodgkinienne dans ces rates normales ou à peine hypertrophiques est une surprise de dissection. Il faut ici insister encore sur la nécessité d'un examen minutieux de la rate pour ne pas méconnaître une lésion unique minime.

b) *Formes multi-nodulaires* (Fig. 2 et 3). Dans 14 de nos cas, la localisation splénique a réalisé un tel aspect. Le poids de l'organe n'est normal qu'une fois (130 g). Il est compris entre 190 et 350 g pour 10 malades, et atteint 520 g pour un sujet, et 1 000 g pour les deux autres. La dimension des lésions est variable. Dans 4 observations, elles sont petites, mesurant entre 0,5 et 1,5 cm de diamètre (Fig. 2). Dans 10 cas, les amas nodulaires sont plus volumineux en raison de la confluence de plusieurs nodules et leur diamètre peut atteindre de 2 à 5 cm (Fig. 3). Dans ces formes micro- ou macronodulaires, le nombre et la répartition des nodules sont des plus variables. Tantôt, quelques nodules sont localisés dans un ou deux territoires, près d'un pôle, près du hile, ou en plein centre de la rate (3 cas). Tantôt, ces nodules répartis en amas d'importance variable sont disséminés dans plusieurs territoires différents, mais épargnent des zones étendues de parenchyme splénique (4 cas). Tantôt, enfin, les lésions sont très nombreuses, réparties dans toute la rate, ne laissant pratiquement pas de parenchyme indemne (7 cas). Trois fois, les nodules sont petits; quatre fois, ils sont plus volumineux, réalisant un aspect typique de rate «saucisson de campagne».

Toutes les formes de passage existent entre les aspects pauci-nodulaires, les formes multinodulaires localisées et disséminées, et les formes diffuses, rendant artificielle toute tentative de démembrement des formes multinodulaires. Il est toutefois possible, dans notre série, de classer 7 observations parmi les formes multinodulaires localisées ou disséminées et 7 parmi les formes diffuses.

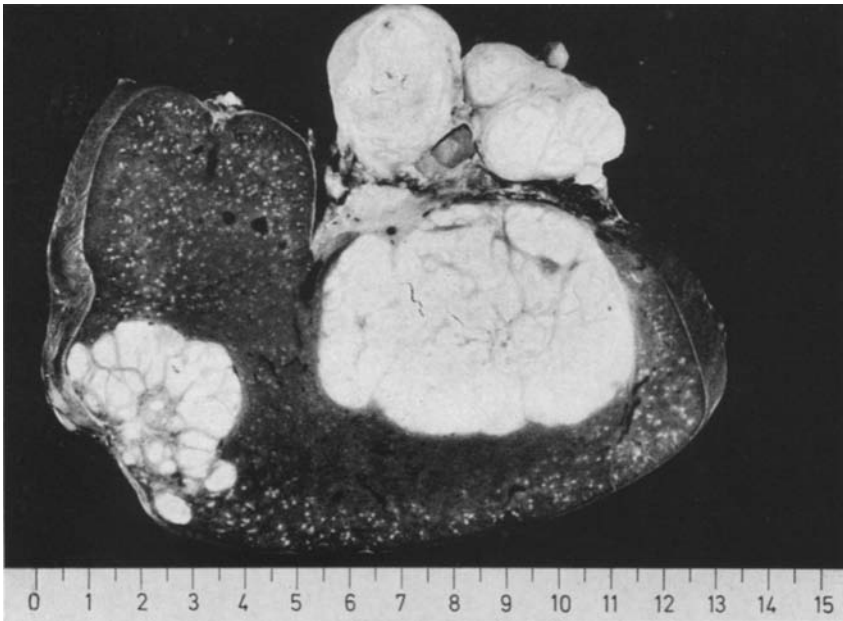


Fig. 4. Forme tumorale

c) Formes massives pseudo-tumorales (Fig. 4). Observées dans 3 cas, elles sont bien différentes. La rate toujours très augmentée de volume (300 g, 380 g, 670 g) est déformée, bosselée par une ou deux masses polycycliques blanc-jaunâtre, rarement plus, occupant et détruisant un pôle, la moitié de l'organe, ou plus.

2. Etude histologique

Elle porte sur les lésions de la maladie de Hodgkin et sur le parenchyme indemne.

a) Lésions tumorales. Elles se développent toujours initialement dans les corpuscules de Malpighi (Fig. 5). Dans tous nos cas, elles intéressent plusieurs corpuscules contigus. Leur confluence aboutit à la formation du nodule hodgkinien élémentaire. Dans le voisinage immédiat, un ou plusieurs corpuscules sont presque toujours atteints de façon plus ou moins parcellaire.

Quelquefois, l'atteinte corpusculaire se traduit par l'apparition de nombreuses cellules réticulaires anormales, à large noyau clair, irrégulier, pourvu d'un volumineux nucléole. Un grand nombre d'éléments possèdent plusieurs noyaux. Tous ont un cytoplasme arrondi, extrêmement clair, presque optiquement vide. Il s'y mêle des cellules de Sternberg authentiques. Ces cellules, qui ressemblent à celles décrites par Lukes dans la forme dite sclérosante nodulaire, occupent la couronne sombre des corpuscules ou sont disséminées dans un corpuscule homogène, mais ne s'accompagnent pas de sclérose. (Fig. 5).

Le plus souvent, les corpuscules de Malpighi et la pulpe rouge située à leur contact sont infiltrés par des cellules réticulaires anormales avec un nombre variable de cellules de Sternberg, mêlées à des plasmocytes et à des polynucléaires

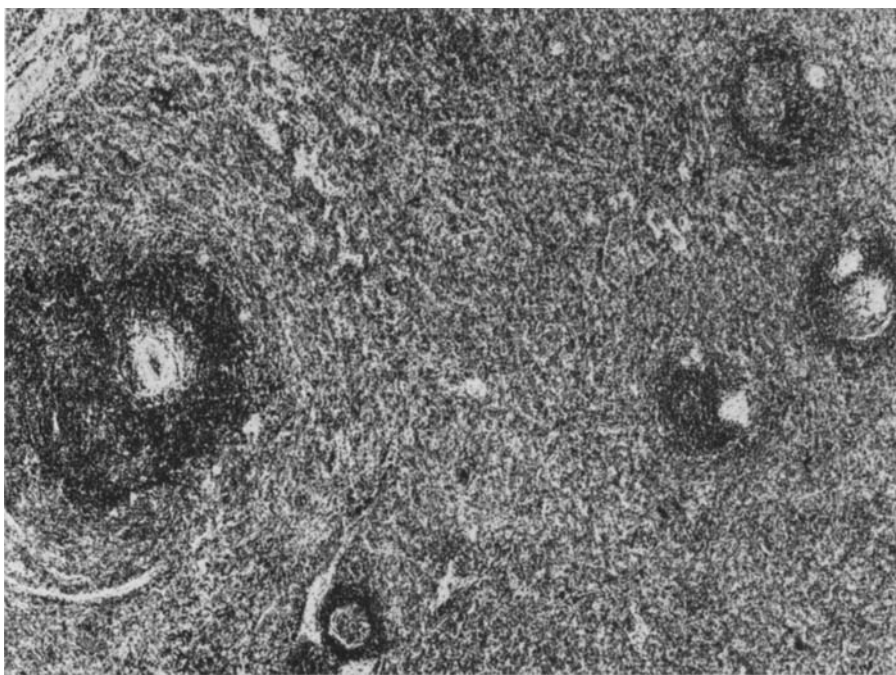


Fig. 5. Petits corpuscules de Malpighi contrastant avec un corpuscule plus volumineux, hyperplasique homogène avec nombreuses cellules de Sternberg (apparaissant en clair).
HES — G: 63 ×

surtout éosinophiles ainsi qu'à quelques lymphocytes restants (Fig. 6). Ce granulome est traversé de grêles faisceaux collagènes. Cet aspect granulomateux a été découvert dans les 24 rates hodgkiniennes de notre série avec quelques variations morphologiques:

- larges plages scléreuses dépourvues de cellules, apparaissant en plein granulome et se rapprochant des formes fibreuses avec déplétion lymphocytaire,
- foyers de nécrose parfois infiltrée de polynucléaires neutrophiles,
- cellules épithélioïdes disséminées ou groupées en petits amas avec même cellules géantes de Langhans.

Il faut insister sur le polymorphisme des lésions d'un nodule à l'autre, même chez des sujets chez qui la maladie n'évolue que depuis quelques mois.

Quelquefois, des cellules réticulaires atypiques, voire des cellules de Sternberg, peuvent être reconnues dans les sinus. Dans 2 cas, une extension à l'intérieur des veines trabéculaires a été découverte, sous forme de lésions polymorphes granulomateuses.

b) Parenchyme splénique intermédiaire. La pulpe blanche peut être atrophique, représentée par de simples gaines lymphoïdes péri-artérielles à peine renflées en petits corpuscules homogènes. Le plus fréquemment, les corpuscules sont normaux ou franchement hyperplasiques avec de larges centres clairs et une morphologie semblable à celle qui a été observée pour les rates indemnes de lésions hodgkiniennes.

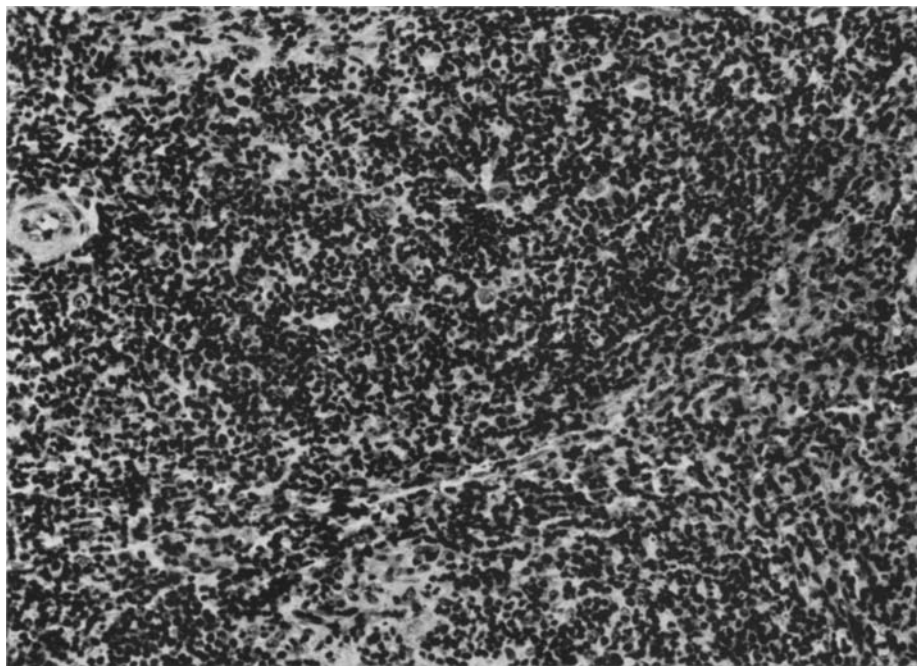


Fig. 6. Apparition de cellules de Sternberg dans un corpuscule de Malpighi homogène et hyperplasique. HES — G: 270 \times

nes (Fig. 5). Les centres clairs contiennent parfois des cellules à large noyau plurinucléolé, pouvant être pris pour une cellule dite «de Hodgkin» ou de Sternberg. Seule la coloration par le Giemsa lent permet de façon certaine d'éliminer un foyer hodgkinien débutant. Cette coloration permet en effet de reconnaître ces cellules comme des constituants normaux des centres clairs sur leur cytoplasme peu abondant, très basophile et leurs nucléoles sombres, également basophiles, mais petits et réguliers.

Une infiltration de la couronne sombre et de la couronne claire des corpuscules par des polynucléaires éosinophiles nous a paru tout d'abord pouvoir correspondre à des lésions hodgkiniennes débutantes. En réalité, cette éosinophilie peut s'observer dans d'autres états pathologiques.

Les sinus sont tantôt remplis de sang, tantôt vides. Les cordons contiennent une quantité variable de lymphocytes et d'histiocytes. Une discrète réticulofibrose peut s'observer. Dans tous les cas où la pulpe blanche est normale et surtout quand elle est hyperplasique, des plasmocytes assez nombreux se groupent autour des artérioles pénicillées. Des polynucléaires en nombre variable, éosinophiles et neutrophiles, peuvent être découverts aussi bien dans les sinus que dans les cordons, sans rapport avec les localisations de la lymphogranulomatose. Enfin, des macrophages au cytoplasme chargé d'hemosidérine sont quelquefois disséminés dans la pulpe rouge, sans localisation précise comme dans certaines hémolyses. Mais fréquemment, ils se disposent en couronne périlésionnelle soulignant de bleu les nodules hodgkiniens sur les colorations de Perls.

c) *Ganglions du hile splénique.* Dans 7 de ces 24 observations, les ganglions du hile splénique sont apparus indemnes et, dans deux autres, aucun ganglion n'a été trouvé. Quinze fois, en revanche, des lésions de lymphogranulomatose y ont été découvertes. Dans un seul cas, l'aspect histologique est celui d'une forme sclérosante nodulaire. Les quatorze autres localisations hilaires représentent un granulome hodgkinien plus ou moins riche en cellules de Sternberg, plus ou moins fibreux, qui détruit et remplace la structure ganglionnaire.

d) *Ganglions abdominaux.* Des lésions hodgkiniennes sont découvertes dans 17 des 24 atteintes spléniques.

e) *Foie.* Il est le siège de foyers granulomateux portaux dans 2 observations seulement qui d'ailleurs présentent une localisation splénique multinodulaire avec atteinte des ganglions du hile splénique et abdominaux profonds.

En résumé, sur 47 rates enlevées:

1. 23 sont indemnes de toute lésion hodgkinienne. Parmi celles-ci, 12 sont nettement hypertrophiques, 3 sont associées à une atteinte lymphogranulomateuse des ganglions du hile splénique, 3 sont accompagnées d'adénopathies hodgkiniennes profondes, mais aucune localisation hépatique n'est découverte.

2. 24 sont le siège de foyers granulomateux. Parmi celles-ci, 5 ont un poids normal, 15 un poids compris entre 190 et 380 g, et 4 un poids supérieur à 400 g. D'autre part, 12 s'accompagnent d'atteintes ganglionnaires à la fois abdominales profondes et hilaires, tandis que 3 ne comportent qu'une atteinte des ganglions hilaires et 5 une atteinte des seuls ganglions abdominaux profonds. Cette atteinte hodgkinienne des ganglions du hile ou de l'abdomen manque dans 4 autres cas. Enfin, 2 fois seulement des lésions hépatiques concomitantes sont découvertes.

Discussion

De cette étude anatomo-pathologique de 47 splénectomies effectuées au cours de 50 laparotomies chez des malades présentant un lymphogranulomatose maligne, se dégagent plusieurs faits qui paraissent importants.

1. *Volume de la rate et lésions hodgkiniennes*

Il est des rates petites, macroscopiquement normales, mais où la dissection soigneuse vient révéler la présence de foyers hodgkiniens minimes et rares (5 de nos cas). A l'opposé, des rates volumineuses dont l'atteinte est soupçonnée cliniquement apparaissent indemnes de toute lésion tumorale décelable par l'examen macroscopique et l'étude histologique (11 observations). Ainsi, pour 16 de nos malades, l'examen anatomo-pathologique est venu contredire les données de la clinique. Ni la scintigraphie, ni l'examen peropératoire de la rate n'ont permis de prévoir ces constatations anatomiques. Il découle de ces faits que l'étude anatomo-pathologique de la rate corrige l'appréciation des stades cliniques qui, dans notre série, étaient surestimés dans 11 observations, sous-estimés 5 fois. La condition indispensable est une étude macroscopique minutieuse complétée par l'examen histologique de multiples prélèvements. Il nous paraît important d'insister sur la valeur de l'examen macroscopique qui fait à lui seul le diagnostic. Nous n'avons, en effet, jamais découvert de foyers hodgkiniens non repérés lors de la dissection. Quant aux modifications du poids et du volume de l'organe, elles ne suffisent pas, à elles seules, à faire suspecter une localisation splénique. Glatstein (1969) adopte

le principe que toute rate de plus de 400 g est hodgkinienne. Nous ne pouvons accepter ce chiffre-limite, et l'une de nos rates purement hyperplasiques dépasse 700 g. Teillet et Bernard (1970) font les mêmes constatations.

La signification de ces *splénomégalies sans lésions hodgkiniennes* mérite d'être envisagée car elle peut paraître surprenante au premier abord. L'étude histologique montre que la pulpe blanche est active, parfois hyperplasique. Ces grosses rates non tumorales découvertes par la splénectomie systématique doivent être rapprochées de la notion clinique déjà ancienne de splénomégalie régressive, ne persistant que tant qu'existent des signes généraux pour disparaître avec eux, splénomégalie contemporaine des poussées évolutives et réapparaissant à chacune d'elles (Gugenheim, 1913; Dalla Volta, 1929). Ainsi, est-il possible de penser que ces splénomégalies auraient pu régresser spontanément. Leur signification n'apparaît pas clairement. Tout se passe comme si elles représentaient une réaction lymphoïde hyperplasique transitoire en réponse à une stimulation dont l'origine reste inconnue.

2. Aspects macroscopiques des lésions hodgkiniennes

Les aspects macroscopiques de l'atteinte splénique sont différents des descriptions initiales de Hodgkin, Paltauf et Sternberg («Bauernwurst») et Benda (rate porphyre). Seules, 2 de nos observations (formes multinodulaires diffuses à gros nodules) répondent à de tels aspects. Il faut bien dire que ces descriptions anciennes ont été faites sur des pièces d'autopsie au stade terminal d'une évolution de plusieurs années. Ce sont d'ailleurs encore ces lésions massives et diffuses qui sont observées dans la plupart des autopsies pratiquées actuellement.

L'atteinte hodgkinienne se faisant sous forme de nodules plus ou moins nombreux, plus ou moins confluent, plus ou moins disséminés dans différents territoires spléniques, telle qu'elle est observée dans la plupart de nos observations, est moins bien connue. Elle a pourtant été décrite, en particulier, dans la thèse de Foulon (1932), et de Falguieres (1931). Des faits comparables aux nôtres ont été signalés par Ahmann et coll. à propos de 12 rates hodgkiniennes. Les séries récemment publiées de splénectomies au cours de la maladie de Hodgkin font état de lésions semblables, encore que bien souvent les renseignements macroscopiques restent peu précis (Glatstein, 1969; Allen et coll., 1970; Lowenbraun et coll., 1970; Laquerriere 1969).

Il faut insister sur l'absence, dans notre série, de formes dites homogènes où l'atteinte hodgkinienne infiltre le parenchyme splénique de façon diffuse. Toutes nos rates présentent des lésions nodulaires.

3. Structure histologique des lésions

L'étude histologique permet deux constatations principales.

Tout d'abord, elle précise le point d'apparition des lésions de lymphogranulomatoses malignes qui toujours débutent dans les corpuscules de Malpighi, la pulpe rouge n'étant intéressée que secondairement. Il s'agit d'un caractère commun à la plupart des processus tumoraux hématopoïétiques de la rate.

Ensuite, elle montre la fréquence, sinon la constance, de l'aspect granulomateux des lésions hodgkiniennes. Ce granulome hodgkinien peut présenter quelques

variations morphologiques d'un point à un autre de la même rate et surtout d'un malade à l'autre, comme nous l'avons vu, la sclérose étant d'autant plus développée que la durée d'évolution est plus longue. Nous n'avons, dans notre série, jamais rencontré de forme sclérosante nodulaire ni de forme lympho-histiocytaire. Il faut toutefois rappeler ici un aspect parfois observé dans les corpuscule de Malpighi situés à côté de lésions granulomateuses mais n'existant jamais à l'état pur. Ces cellules réticulaires anormales, claires, ressemblant à celles décrites dans la forme sclérosante nodulaire, mêlées à des cellules de Sternberg vraies, apparaissent au milieu de lymphocytes et forment tantôt de petits nids, tantôt une véritable couronne à la périphérie du corpuscule. Mais ce n'est ni l'aspect d'une forme scléro-nodulaire, ni celui d'une forme lympho-histiocytaire. Nous considérons cette lésion comme représentant le mode de début de l'affection. Aucune forme avec franche déplétion lymphocytaire n'a pu être retenue non plus à l'examen de ces pièces de splénectomie. On sait, en revanche, que, au cours des autopsies, et après une longue évolution, la rate est le siège de lésions macroscopiquement semblables, souvent étendues, où voisinent des aspects de sarcome hodgkinien ou de fibrose diffuse avec déplétion lymphocytaire (forme fibreuse dystrophique de Favre).

Ces constatations sont de nature à faire évoquer une filiation évolutive entre les lésions hodgkiniennes observées. Dans les corpuscules de Malpighi, apparaîtraient d'abord des cellules réticulaires malignes et des cellules de Sternberg, puis des polynucléaires éosinophiles et des plasmocytes, tandis que se développerait une sclérose collagène. Ces lésions sont les seules découvertes sur les pièces de splénectomies réalisées au début de la maladie. Au fur et à mesure de l'évolution, la sclérose s'étend, les lymphocytes disparaissent et par places les cellules réticulaires forment des nappes d'allure sarcomateuse. Il est certes difficile d'affirmer cette filiation de façon formelle (*puisque'elle n'est pas observée chez un même malade*) mais la confrontation des lésions dans une même rate ou dans des rates prélevées au cours de maladies de durée évolutive variable semble confirmer cette impression de succession lésionnelle. De plus, dans l'apparition de cette sclérose, il faut envisager le rôle des thérapeutiques administrées dont on sait qu'elles favorisent l'apparition de fibrose dans les foyers hodgkiniens et autour d'eux.

4. Comparaison des lésions spléniques et des lésions ganglionnaires abdominales concomitantes

La correspondance des aspects histologiques de la rate et des ganglions abdominaux et hilaires est également intéressante à considérer. Sur les 20 rates hodgkiniennes s'accompagnant d'adénopathies abdominales et/ou du hile splénique, il y a concordance entre les types histologiques des lésions spléniques et ganglionnaires dans 16 cas (granulome hodgkinien de Parker et Jackson, forme mixte dite 3 de Lukes). Les discordances sont représentées 2 fois par des ganglions hilaires et profonds ayant l'aspect d'une forme sclérosante nodulaire (type 2 de Lukes-Rye), alors que la rate présente des lésions granulomateuses. Les deux autres par la découverte d'un ganglion coeliaque ou latéro-aortique dont les lésions répondent à une forme lympho-histiocytaire (type 1 de Lukes-Rye) alors que la rate est le siège de foyers granulomateux (type 3).

Tableau I. *Rates indemnes*

| Cas | Sexe | Age | Siège lère atteinte | Type histologique | Durée d'évolution | Traitement avant splénectomie | Poids de la rate (g) | Pulpe blanche | | Ganglion hile splénique | Ganglions profonds | Foie |
|-----|------|-----|----------------------|-------------------|-------------------|-------------------------------|----------------------|---------------|---------------|-------------------------|------------------------|------|
| | | | | | | | | normale | hyperplasique | | | |
| 2 | ♀ | 18 | sus-clav. G | 3 | 7 mois | R | 133 | | + | O | N | N |
| 5 | ♂ | 40 | cerv. D | 1 | 7 mois | R | 155 | + | | O | L | N |
| 10 | ♂ | 21 | cerv. | 3 | 20 mois | C | 182 | | + | N | H ₃ iliaq. | N |
| 14 | ♀ | 51 | cerv. axill. D | 3 | 4 mois | O | 350 | | + | N | L | N |
| 19 | ♀ | 26 | cerv. axill. D G | | 5 mois | O | 395 | | | H ₃ | L | N |
| 20 | ♀ | 36 | cerv. axill. D med. | | 9 ans | R | 735 | | | H ₄ | O | N |
| 23 | ♂ | 38 | cerv. D | 1 | 5 ans | O | 157 | | + | O | O | N |
| 24 | ♀ | 16 | cerv. G | 4 | 10 ans | R | 200 | | + | N | N | N |
| 25 | ♀ | 22 | sus-clav. D G | | 11 mois | R | 100 | | + | O | N | N |
| 28 | ♂ | 47 | axill. | 1 | 2 ans 3 mois | C | 190 | + | | O | O | N |
| 29 | ♀ | 24 | cerv. G med. | | 6 mois | R | 230 | | + | O | O | N |
| 30 | ♂ | 35 | ing. | 1 | 1 an 3 mois | O | 140 | | + | O | L | N |
| 32 | ♂ | 24 | sus-clav. G med. | 3 | 3 mois | O | 240 | | + | N | O | N |
| 33 | ♀ | 25 | cerv. sus-clav. D, G | 4 | 4 mois | O | 125 | | | H ₃ | O | N |
| 35 | ♀ | 39 | axill. G | 2 | 2 ans 2 mois | R, C. | 325 | | + | N | N | N |
| 37 | | 29 | sus-clav. G | 2 | 7 mois | R | 260 | | + | O | L | N |
| 38 | ♂ | 53 | cerv. D | 3 | 19 mois | O | 175 | | + | O | O | N |
| 40 | ♂ | 32 | sus-clav. D | 3 | 6 mois | O | 200 | | | N | O | N |
| 44 | ♂ | 29 | cerv. axill. | 1 | 3 ans | R | 150 | | + | N | lat. ao H ₃ | N |
| 47 | ♂ | 21 | sus-clav. G med. | 3-4 | 3 ans | R | 200 | | | N | N | N |
| 48 | ♀ | 21 | sus-clav. Dt | 2 | 1 mois | O | 250 | | + | N | L | N |
| 49 | ♀ | 37 | axill. Dt | 1 | 5 ans | R, C | 155 | | | N | L | N |
| 50 | ♂ | 16 | sus-clav. G med. | 2 | 3 mois | R | 245 | | + | O | L | N |

R = radiothérapie, C = chimiothérapie, N = normal, L = lymphographie, H₃ = atteinte hodgkinienne type 3 de Lukes, D = droit, G = gauche
 O = Pas de traitement ou pas de ganglion.

5. *Comparaison des lésions spléniques avec les ganglions superficiels et l'évolution générale de la maladie*

La correspondance des types histologiques de l'atteinte splénique et de la *localisation ganglionnaire superficielle* est dans l'ensemble également satisfaisante. Sur 22 malades, dont nous avons pu revoir les ganglions initiaux, 19 ont des lésions granulomateuses identiques à celles de la rate. Les 3 discordances sont représentées par des adénopathies révélatrices de type lympho-histiocytaire pour un cas, scléro-nodulaire pour les deux autres, alors que les lésions spléniques sont granulomateuses. Chez deux de ces malades, le ganglion superficiel avait été biopsié sept ans avant la splénectomie. Il y a donc une nette prédominance des atteintes ganglionnaires initiales de type granulomateux polymorphe chez les sujets présentant une localisation splénique.

Pour les rates indemnes, on trouve par contre 6 atteintes ganglionnaires superficielles lympho-histiocytaires, 4 formes scléronodulaires, 7 granulomes et 2 formes avec déplétion lymphocytaire.

Dans notre série, la *topographie* de ces atteintes ganglionnaires superficielles initiales montre approximativement le même nombre de localisations cervicales,

Tableau 2. *Rates avec*

| Cas | Sexe | Age | Siège 1ère atteinte | Type histologique | Durée d'évolution | Traitement avant splénectomie | Poids rate (g) |
|-----|------|-----|---------------------------|-------------------|-------------------|-------------------------------|----------------|
| 1 | ♂ | 25 | sus-clav. D, G | 3 | 9 mois | R, C | 315 |
| 4 | ♂ | 17 | cer. D | 1 | 7 ans | R | 150 |
| 6 | ♂ | 24 | sus-clav. D, G cerv. | 3 | 3 ans | R, C | 380 |
| 7 | ♂ | 34 | cerv. axill. | 3 | 21 mois | R | 200 |
| 8 | ♀ | 26 | sus-clav. | 3 | 4 ans 10 mois | R, C | 1040 |
| 9 | ♂ | 43 | ing. G. | 3 | 6 mois | R | 350 |
| 11 | ♂ | 43 | cerv. D | | 9 ans | R | 300 |
| 12 | ♂ | 34 | cerv. D, G med. | 3 | 3 ans 5 mois | R, C | 1000 |
| 15 | ♂ | 44 | cerv. axill. med. | | 11 mois | R | 200 |
| 16 | ♂ | 55 | sus-clav. cerv. axill. | 3 | 17 mois | R, C | 220 |
| 17 | ♀ | 31 | sus-clav. D, G | 3 | 10 ans | R | 670 |
| 18 | ♂ | 43 | sus-clav. D cerv. med. | 3 | 1 mois | O | 130 |
| 22 | ♂ | 32 | cerv. axill. G | 3 | 12 mois | R, C | 190 |
| 26 | ♂ | 48 | sus-clav. D cerv. | 3 | 6 mois | O | 250 |
| 27 | ♀ | 28 | cerv. sus-clav. G | 3 | 5 mois | O | 220 |
| 31 | ♀ | 26 | sus-clav. G | 2 | 2 mois | O | 160 |
| 34 | ♂ | 12 | cerv. D, G | 2 | 7 ans | R, C | 225 |
| 36 | ♂ | 25 | cerv. D | 3 | 2 ans 6 mois | R, C | 400 |
| 39 | ♂ | 24 | axill. G | 3 | 6 mois | O | 235 |
| 41 | ♂ | 45 | sus-clav. bilat. axill. D | 3/4 | 3 mois | O | 520 |
| 42 | ♀ | 22 | cerv. sus-clav. G | 3 | 2 ans 5 mois | R, C | 250 |
| 43 | ♀ | 49 | cerv. G, sus-clav. G | 3 | 8 ans 3 mois | R, C | 215 |
| 45 | ♀ | 22 | lat. laor. | 3 | 1 mois | R | 150 |
| 46 | ♂ | 23 | axill. D | 3 | 7 mois | O | 200 |

Même légende que le Tableau 1.

sus-claviculaires, médiastinales et inguinales dans le groupe avec rate indemne et dans celui avec localisation hodgkinienne splénique. La place de la participation splénique dans la maladie de Hodgkin paraît ainsi des plus difficiles à préciser.

Il n'existe aucun lien apparent entre l'atteinte splénique et *l'âge ou le sexe*. L'âge des sujets ayant une rate indemne est compris entre 16 et 53 ans, celui des rates hodgkiniennes entre 12 et 55 ans. Une rate indemne a été découverte chez 11 femmes et 12 hommes, une atteinte splénique chez 7 femmes et 17 hommes. Cette prédominance masculine n'ayant que peu de valeur statistique sur une petite série.

En ce qui concerne les liens pouvant exister entre l'atteinte splénique et la *durée d'évolution*, rien de précis ne se dégage. 11 malades ont été splénectomisés dans les semaines (moins de 6 mois) qui suivent la découverte de l'affection, avant tout traitement (voir Tableaux 2 et 3, cas 14, 18, 19, 27, 31, 32, 33, 41, 45, 48 et 50). Des lésions hodgkiniennes sont découvertes dans 5 de ces rates : deux fois sous une forme paucinodulaire, 3 fois sous une forme multinodulaire, le poids de la rate étant compris entre 130 et 250 g. Il existe donc des atteintes précoces, dès les premières semaines de l'évolution de la maladie, sans hyperplasie lymphoïde, sans

atteinte hodgkinienne

| Type macroscopique | Type histologique | Ggl. hile splénique | Ggl. latéro-aortique | Ggl. coelique | Ggl. pédicule hépatique | Mésentère Mésocolon | Ili-aques | Foie |
|--------------------|-------------------|---------------------|----------------------|---------------|-------------------------|---------------------|-----------|----------------|
| pauci nod. | 3 | H3 | | | | | | N |
| uni nod. | 3 | N | N | | | | N | N |
| tum. | 3 | N | H3 | | | | | N |
| pauci nod. | 3 | H3 | | H1 | | N | | N |
| multi nod. | 3 | H2 | | | | H2 | | N |
| multi nod. | 3 | H3 | | | | | | N |
| tum. | 3 | N | H3 | | | | H3 | N |
| multi nod. | 3 | N | | | | | | pas de biopsie |
| pauci nod. | 3 | H3 | H3 | | | | | N |
| multi nod. | 3 | H3 | | | | H3 | | N |
| tum. | 3 | H3 | | | | | | N |
| multi nod. | 3 | H3 | | H3 | | | | N |
| multi nod. | 3 | H3 | | | | H3 | | N |
| multi nod. | 3 | H3 | | | H3 | | | H3 |
| multi nod. | 3 | H3 | | | | N | H3 | N |
| pauci nod. | 3 | N | N | | | N | | N |
| multi nod. | 3 | H3 | H3 | | | | | N |
| multi nod. | 3 | H3 | | | | H3 | | H3 |
| multi nod. | 3 | O | | | | | | N |
| multi nod. | 3 | N | H1 | | | | | tuberculose |
| multi nod. | 3/4 | H3/4 | | H3 | | N | | N |
| pauci nod. | 3/4 | O | H2 | | | | | N |
| pauci nod. | 3 | N | H3 | | | | | N |
| multi nod. | 1/3 | H3 | | | H3 | N | L | N |

Tableau 3. *Comparaison des principaux caractères des rates indemnes et hodgkiniennes*

| | Indemnes | Hodgki- niennes |
|-----------------------------|-------------|--------------------|
| Nombre | 23 | 24 |
| Poids normal | 11 | 5 |
| Poids entre 200 et 400 g | 11 | 15 |
| Poids supérieur à 400 g | 1 | 4 |
| Atteinte ganglions du hile | 3 | 15 |
| Atteinte ganglions profonds | 3 | 17 |
| Atteinte hépatique | 0 | 2 |
| Sexe | | |
| masculin | 12 | 17 |
| féminin | 11 | 7 |
| Age | 16 à 53 ans | 12 à 55 ans |
| Durée d'évolution: | | |
| moins de 6 mois | 8 | 5 |
| de 6 mois à 1 an | 5 | 7 |
| de 1 à 5 ans | 8 | 7 |
| plus de 5 ans | 2 | 5 |

splénomégalie. Sur les 6 rates indemnes, une seulement accuse un poids normal (125 g), les cinq autres sont manifestement hypertrophiques: 350, 395, 240, 250 et 245 g (voir Tableau 1). A l'opposé, la rate peut rester indemne après une longue évolution, bien que dans l'ensemble la fréquence de l'atteinte splénique augmente un peu avec la durée d'évolution après un an. Ainsi, sur 11 cas dont l'évolution est comprise entre 6 mois et 1 an, 5 rates sont normales; pour 15 sujets malades depuis une durée de 1 à 5 ans, 8 rates sont indemnes; et sur 6 malades traités pour maladie de Hodgkin depuis 5 ans ou plus, seules 2 rates apparaissent indemnes, l'une étant très hypertrophique (735 g).

En définitive, la participation splénique est fréquente lorsque le ganglion initial est le siège de lésions granulomateuses (type 3) surtout entre le 6ème mois et la 5ème année de l'évolution. Elle paraît moins fréquente et peut-être plus tardive dans les formes initiales de type histologique 1 ou 2. Enfin, la durée de l'évolution semble modifier un peu l'aspect histologique. La fibrose en effet est beaucoup plus importante dans les formes anciennes.

6. Signification des lésions spléniques dans le mode d'extension de la maladie

Quant au mode d'extension de la maladie, il est également très difficile de tirer argument des constatations faites pour adopter les théories proposées («cheminement lymphatique» à partir d'une porte d'entrée digestive ou «progression rétrograde» des ganglions sus-claviculaires à l'abdomen par le canal thoracique ou «propagation sanguine»). Il est tout au plus possible de dire que lorsqu'une rate présente des lésions hodgkiniennes, une atteinte des ganglions du hile et d'un ou de plusieurs groupes ganglionnaires abdominaux est fréquente, alors que ces foyers ganglionnaires manquent en général lorsque la rate est indemne. Mais il est des atteintes ganglionnaires hilaires sans participation splénique et vice-versa.

7. Coexistence de lésions hépatiques

Seules trois atteintes hépatiques ont pu être décelées et affirmées par biopsie au cours des 50 laparotomies effectuées. La rate n'ayant été enlevée que pour deux des malades, nous ne retiendrons que ces deux cas. Des lésions hodgkiniennes à type de granulome sont découvertes dans la rate (sous un aspect multinodulaire), dans les ganglions du hile splénique et hépatique. Ce très faible nombre de localisations hépatiques contraste avec les suspicions cliniques et biologiques beaucoup plus fréquentes. Les biopsies hépatiques peropératoires ne suffisent pas pour éliminer formellement une telle atteinte. Elles ne permettent d'explorer que de petits territoires superficiels et des foyers hodgkiniens limités et profonds peuvent aisément ne pas être intéressés par le prélèvement. De telles lésions profondes se sont d'ailleurs révélées après la splénectomie chez certains malades de la série de Glatstein (1969), dont la rate était hodgkinienne.

8. Rôle éventuel de la splénectomie sur l'évolution de la maladie

L'effet de la splénectomie sur l'évolution de la maladie, indépendamment des risques de maladies infectieuses ultérieures, ne peut encore être apprécié. Il est impossible de prévoir si l'ablation d'une rate hodgkinienne est réellement bénéfique, si par contre l'ablation d'une rate normale n'est pas néfaste chez ces sujets présentant déjà une déficience immunitaire.

A cette question, comme à la précédente, la présente étude ne saurait répondre. C'est l'avenir seul, après étude clinique et anatomo-pathologique de beaucoup d'observations, qui permettra d'acquiescer une opinion valable.

Bibliographie

- Ahmann, D. L., Kiely, J. M., Harrison, E. G., Jr., Payne, W. S.: Malignant lymphoma of the spleen, a review of 49 cases in which the diagnosis was made at the splenectomy. *Cancer* (Philad.) **19**, 461—469 (1966).
- Allen, L. W., Ultmann, J. E., Ferguson, D. R.: Laparotomy and splenectomy in the staging of Hodgkin's disease. *J. Lab. clin. Med.* **74**, 845 (1969).
- — Rappaport, H.: Laparotomy and splenectomy in the staging of Hodgkin's disease. 51st annual Session Am. College of Physicians, April 12. 17. 1970, Philadelphia.
- Dalla Volta, A., Patrizi, C.: *Linfogranulomatosis maligna*, 1 vol. Milan: Vallardi édit. 1929.
- Falguiere, Bl.: *Etude de la rate dans la lymphogranulomatose maligne — Formes à prédominance splénomégalyque*. Thèse Paris 1931.
- Foulon, P.: *La place nosologique de la lymphogranulomatose*. Thèse Paris 1932.
- Glatstein, E., Guernsey, J. M., Rosenberg, S. A., Kaplan, H. S.: The value of laparotomy and splenectomy in the staging of Hodgkin's disease. *Cancer* (Philad.) **24**, 709—718 (1969).
- Trueblood, H. W., Enright, L. P., Rosenberg, S. A., Kaplan, H. S.: Surgical staging of abdominal involvement in unselected patients with Hodgkin's disease. *Cancer* (Philad.) (à paraître).
- Guggenheim, C.: *De la lymphogranulomatose et de ses rapports avec les autres lésions systématisées de l'appareil hématopoïétique*. Thèse Paris 1913.
- Laquerriere, M. C.: *Splénectomie au cours de la maladie de Hodgkin*. Thèse Paris 1969.
- Lennert, K.: Über die Berechtigung der Unterscheidung von drei Lymphogranulomformen von Jackson und Parker. *Verh. dtsch. path. Ges.* **37**, 174—180 (1953).
- Lowenbraun, S., Ramsey, H., Serpick, A. A.: Splenectomy in Hodgkin's disease for hypersplenism and drug induced myelosuppression. *Blood* **54**, 827 (1969).
- — Sutherland, J., Serpick, A. A.: Diagnostic laparotomy and splenectomy for staging Hodgkin's disease. *Ann. intern. Med.* **72**, 655—663 (1970).

- Lukes, R. J., Butler, J. J.: The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease — *Cancer Res.* **26**, Part 1, 1063—1081 (1966).
- — Hicks, E. B.: Natural history of Hodgkin's disease as related its pathologic pictures. *Cancer (Philad.)* **19**, 317—344 (1966).
- Molander, D. W., Pack, G. T.: Hodgkin's disease. Springfield (U.S.A.): Ch. Thomas 1968. 212 p.
- Rakotoarimanana, D., Tricot, H., Diebold, J., Langier, A., Bernadou, A., Zittoun, R., Bilski-Pasquier, G., Bousser, J.: Intérêt de la laparotomie et de la splénectomie au cours de la maladie de Hodgkin. *Ann. Méd. int. (Paris)* **121**, 269—282 (1970).
- Rosenberg, S. A., Kaplan, H. S.: Evidence for an orderly progression in the spread of Hodgkin's disease. *Cancer Res.* **26**, 1225—1230 (1969).
- Sykes, M. P., Karnofsky, D. A., McNee, G. P.: Splenectomy in far advanced Hodgkins' disease. *Blood* **9**, 824—836 (1954).
- Teillet, Fr., Bernard, J.: Discussion à propos de la laparotomie avec splénectomie dans la maladie de Hodgkin. *Ann. Méd. int. (Paris)* **121**, 283—284 (1970).
- Tricot, G.: La rate et le foie dans la maladie de Hodgkin. Etude anatomopathologique (A propos de 40 splénectomies et de 13 autopsies). These Paris, Octobre 1970.

Dr. J. Diebold
Service Central d'Anatomie Pathologique
Hotel Dieu
1, Place du Parvis Notre Dame
75 Paris IVème