

## Étude ultrastructurale d'un insulome à stroma amyloïde

### Discussion de l'histogénèse des amyloses localisées

Y. Le Charpentier, A. Louvel, P. P. de Saint-Maur, M. Daudet-Monsac,  
L. Léger et R. Abelanet \*

Département d'Anatomie et de Cytologie pathologiques de la Faculté de Médecine  
Cochin-Port-Royal (Pr Ag. R. Abelanet) et de l'U.E.R. biomédicale des Cordeliers  
(Pr Ag. R. Abelanet) Paris, Clinique chirurgicale de l'hôpital Cochin (Pr L. Léger)

Reçu le 25 juillet 1973

### Ultrastructural Study of an Amyloid-Producing Insuloma

#### Discussion on Histogenesis of Focal Amyloidosis

*Summary.* The authors report the results of an ultrastructural study of a beta-cell insuloma with amyloid stroma. In this stroma they found fibroblast-like cells never previously seen in tumor of this type. The cytoplasm of these cells was filled with microfilaments, giving them the appearance of amyloid. These cells seem to be similar to the so-called "stromal cells" described in medullary carcinoma of the thyroid gland. The role of stromal and epithelial cells in the production of amyloid in endocrine tumors is discussed.

Les tumeurs à stroma amyloïde du pancréas endocrine sont peu fréquentes puisque, depuis que Porta *et coll.* (1962) ont attiré l'attention sur elles, une quinzaine d'observations en ont été rapportées (Steiner, 1969; Goldenberg *et coll.*, 1969; Heitz *et coll.*, 1971; Roujeau *et coll.*, 1971; Dry *et coll.*, 1972; Pearse *et coll.*, 1972; Bretholz et Steiner, 1973). Cependant, comme le notent Pages et Peraldi (1970), on retrouve dans la littérature antérieure à 1962 plusieurs observations de tumeurs hypoglycémiantes à stroma d'aspect hyalin dont la nature amyloïde est vraisemblable, mais ne peut être affirmée en l'absence de réactions tinctoriales caractéristiques; ceci souligne l'intérêt d'études histochimiques et ultrastructurales systématiques sur un tel matériel.

Ces tumeurs sont à rapprocher des autres tumeurs à stroma amyloïde. Il s'agit essentiellement de tumeurs endocrines sécrétant des hormones peptidiques et développées aux dépens des cellules de la série A.P.U.D. de Pearse (1968) qui recoupe partiellement le système endocrinien diffus des cellules claires de Feyrter et Pages; elles constituent un matériel privilégié pour l'étude du mécanisme de formation de la substance amyloïde, aussi le but de ce travail est-il d'étudier les faits morphologiques concernant l'histogénèse des dépôts amyloïdes et de les confronter avec les données de la littérature concernant les amyloses généralisées mais surtout les amyloses localisées, tumorales ou non.

\* Nous remercions pour leur assistance technique Melle D. Arriat et Mr. Wolfesperger. Ce travail a pu être réalisé grâce à l'aide du C.N.R.S. et de la fondation pour la recherche médicale.

### Observation

L'observation, dont les données cliniques et biologiques feront l'objet d'une publication séparée, est celle d'un homme de 24 ans présentant depuis 4 ans des épisodes de perte de connaissance avec convulsions rattachées à des accidents hypoglycémiques sur la découverte de glycémies basses (0,40 g/l) au décours de plusieurs crises. Le diagnostic d'hypoglycémie fonctionnelle évoqué initialement fut révisé après que l'on eut observé au cours d'une épreuve de jeûne des insulínémies élevées contrastant avec des glycémies basses. Une artériographie sélective du tronc coeliaque révélait la présence d'une image de refoulement d'une branche de l'artère gastro-duodénale faisant suspecter la présence d'une tumeur céphalique. L'intervention permit de trouver un adénome céphalique isolé, de 1 cm de diamètre, situé sous le bulbe duodénal, le reste du pancréas étant normal: les dosages per-opératoires de la glycémie portale ont révélé une remontée à un chiffre de 1 g/l. 40 minutes après l'ablation de l'adénome.

### Matériel et méthodes

*Microscopie optique.* des prélèvements fixés au Bouin et inclus en paraffine, portant sur l'adénome et sur une biopsie de pancréas non tumoral, ont été examinés après colorations standards, réactions de la substance amyloïde (Rouge congo, thioflavine T) et méthodes histo-chimiques destinées à identifier le type des cellules tumorales (Fuch sine paraldéhyde et hématoxyline chromique — phloxine de Gomori, méthode d'Hellman et Hellerstrom).

*Microscopie électronique.* Les prélèvements ont été fixés dans une solution de glutaraldéhyde à 3% dans le tampon phosphate 0,1M (pH 7,4), post-fixés au Tétroxyde d'Osmium, déshydratés dans des bains d'alcool de degré croissant et inclus dans l'Epon selon Luft (1961). Des coupes semi-fines de repérage effectuées sur chaque bloc ont été colorées au bleu de Toluidine-Borax. L'examen des coupes fines a été effectué au microscope Siemens Elmiskop I après double coloration par l'acetate d'uranyl et le citrate de plomb selon Reynolds (1963).

### Résultats

#### *Microscopie optique*

La tumeur est constituée de petits massifs ou de travées de cellules cubiques à noyau rond, central, régulier. Dans certains secteurs deux ou plusieurs couches d'éléments épithéliaux sont régulièrement séparées les unes des autres par des capillaires réalisant parfois des aspects en rosettes péri-vasculaires; mais sur de nombreux prélèvements (Fig. 1), elles sont refoulées par de volumineux dépôts de substance éosinophile ayant les caractères généraux de la substance amyloïde (fluorescence en lumière U.V. après thioflavine T, dichroïsme jaune verdâtre en lumière polarisée après coloration par le rouge congo alcalin). Dans les plages amyloïdes on observe des capillaires régulièrement espacés et des éléments cellulaires allongés d'aspect fibroblastique. En quelques points, des dépôts de substance amyloïde sont présents dans les massifs tumoraux. Le cytoplasme de la plupart des cellules tumorales renferme des granulations rouge violacé à la coloration par la fuch sine paraldéhyde permettant de reconnaître qu'il s'agit de cellules B d'autant que les réactions des cellules A et D sont négatives.

#### *Microscopie électronique*

Elle permet de préciser l'aspect des cellules épithéliales et celui du stroma.

#### I. Les cellules épithéliales

Elles sont groupées en travées ou massifs entourés par une membrane basale assez mal visible, souvent discontinue. La plupart des cellules ont des limites

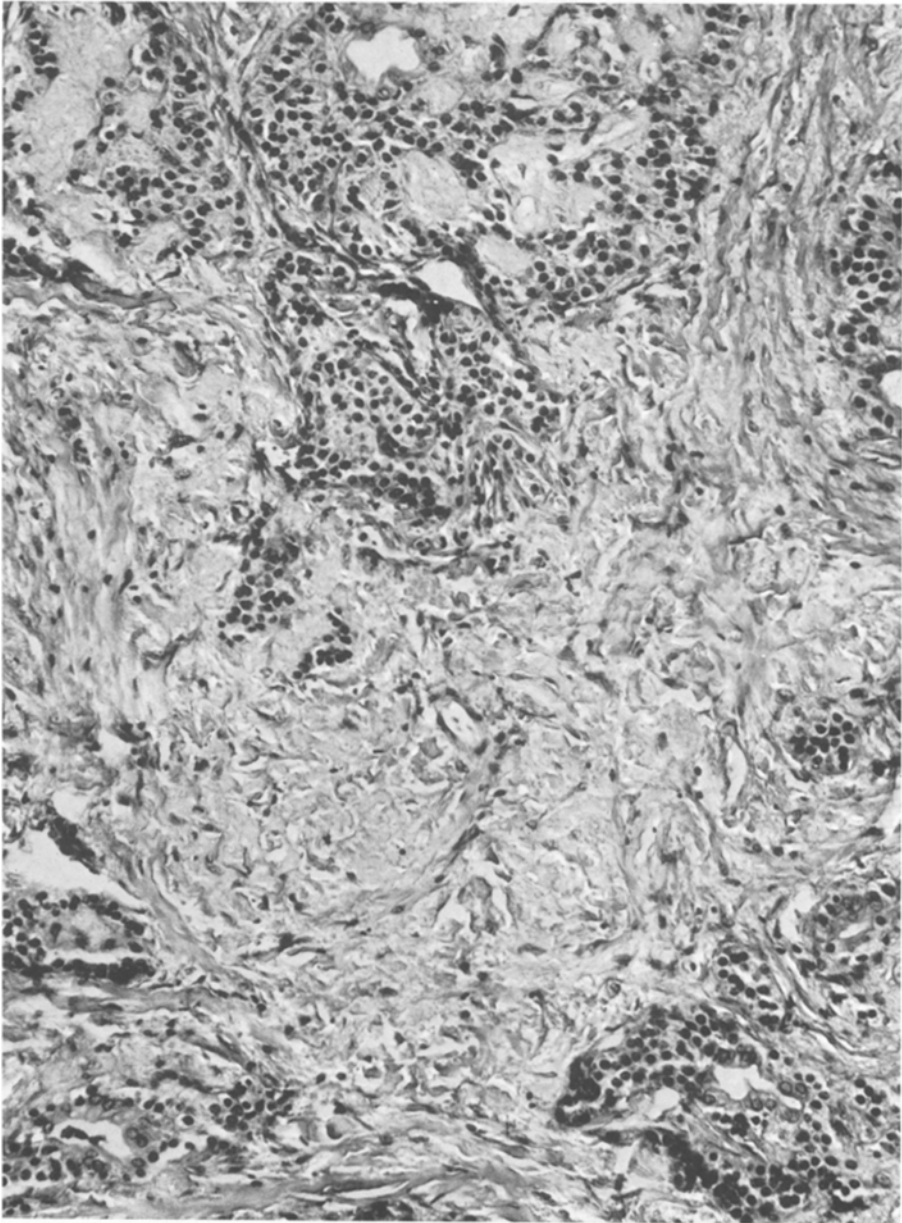


Fig. 1. Région de la tumeur comportant quelques massifs de cellules épithéliales dispersées au sein d'un stroma riche en amylose (H.E.S. Gr = 210 ×)

nettes, très sinueuses, imbriquées les unes dans les autres (Fig. 2), réunies par endroits par des desmosomes; très souvent, au centre des massifs les espaces extra-cellulaires sont virtuels.

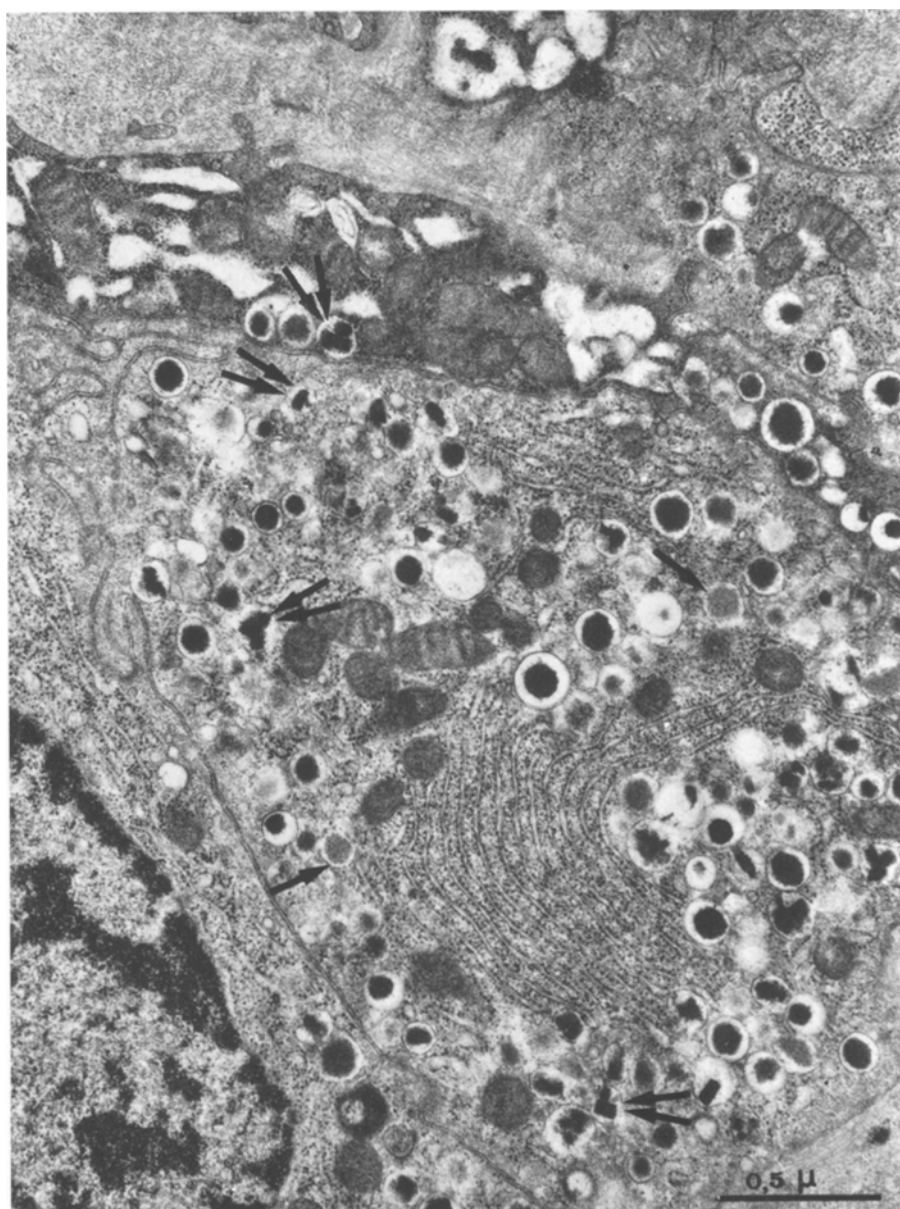


Fig. 2. Portion de cytoplasme de plusieurs cellules B tumorales riche en mitochondries, en lamelles ergastoplasmiques et en grains de sécrétion, les uns jeunes (flèches), les autres matures à contenu densifié-para-cristallin (doubles flèches)

Ces cellules présentent des stigmates généraux d'activité métabolique intense: noyau à prédominance euchromatinienne, souvent nucléolé, cytoplasme riche en mitochondries et en sacs ergastoplasmiques réalisant parfois (Fig. 2) des amas

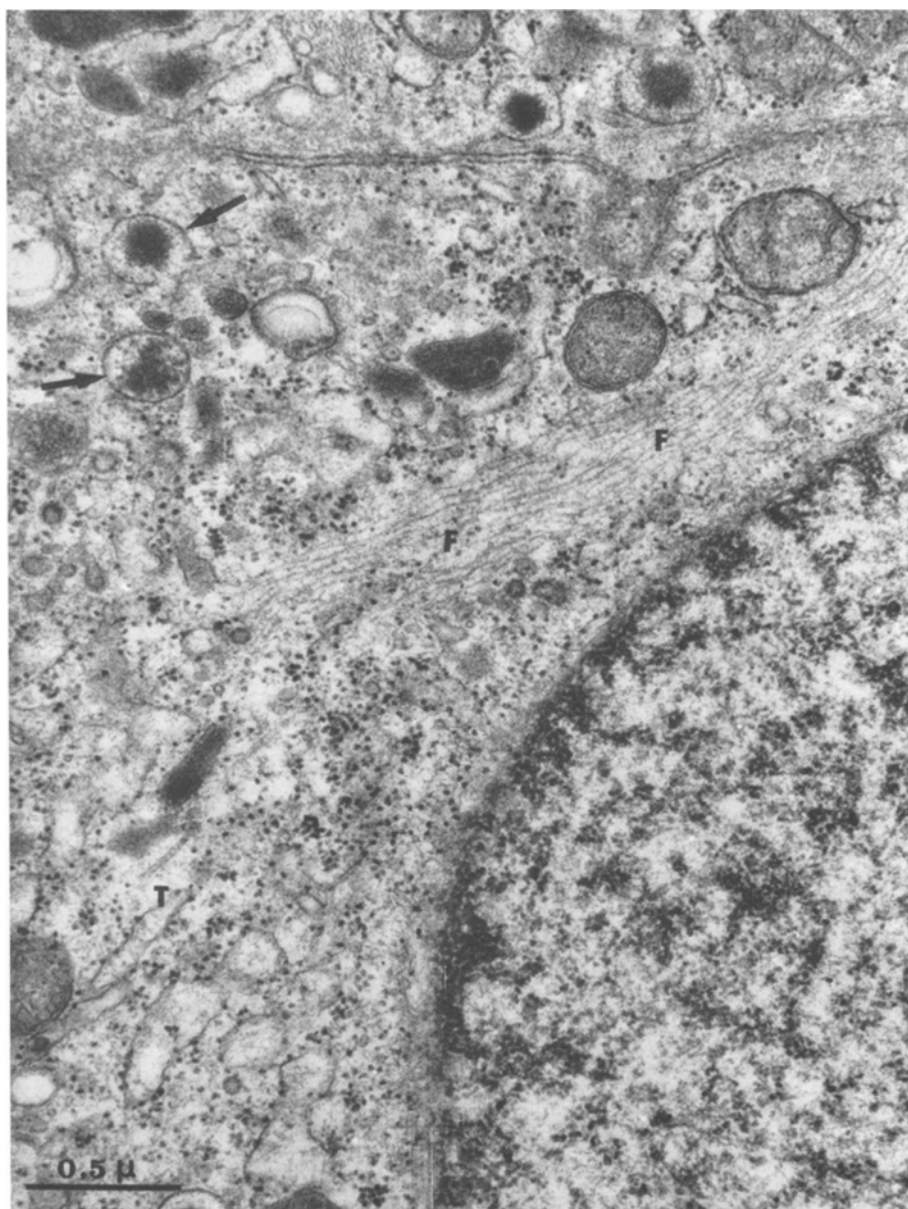


Fig. 3. Cytoplasme d'une cellule épithéliale contenant des grains de sécrétion (flèches) et des filaments (*F*) disposés en faisceau; leur aspect est différent de celui des tubules de voisinage (*T*)

parallèles et concentriques, système golgien bien développé, inclusions lipoidiques. Enfin et surtout, les cellules contiennent de nombreux granules sécrétoires, de diamètre compris entre 170 m $\mu$  et 280 m $\mu$ , possédant tous une membrane bordante nettement visible séparée du contenu central par un espace vide aux électrons. Le



Fig. 4. Capillaire à endothélium fenestré (flèches) dont la lumière contient une hématie (H). La substance amyloïde (A) périvasculaire est séparée de l'endothélium par une membrane basale (MB)

contenu a une taille et un aspect variables, tantôt arrondi, volumineux, peu osmio-ophile (Fig. 2), tantôt petit, très osmioophile, de forme arrondie ou anguleuse (rectangulaire, losangique, en croix) (Fig. 2).

Les images d'éméiocytose granulaire sont très rares. Le cytoplasme de quelques cellules renferme en outre de fins filaments dispersés ou disposés en petits faisceaux

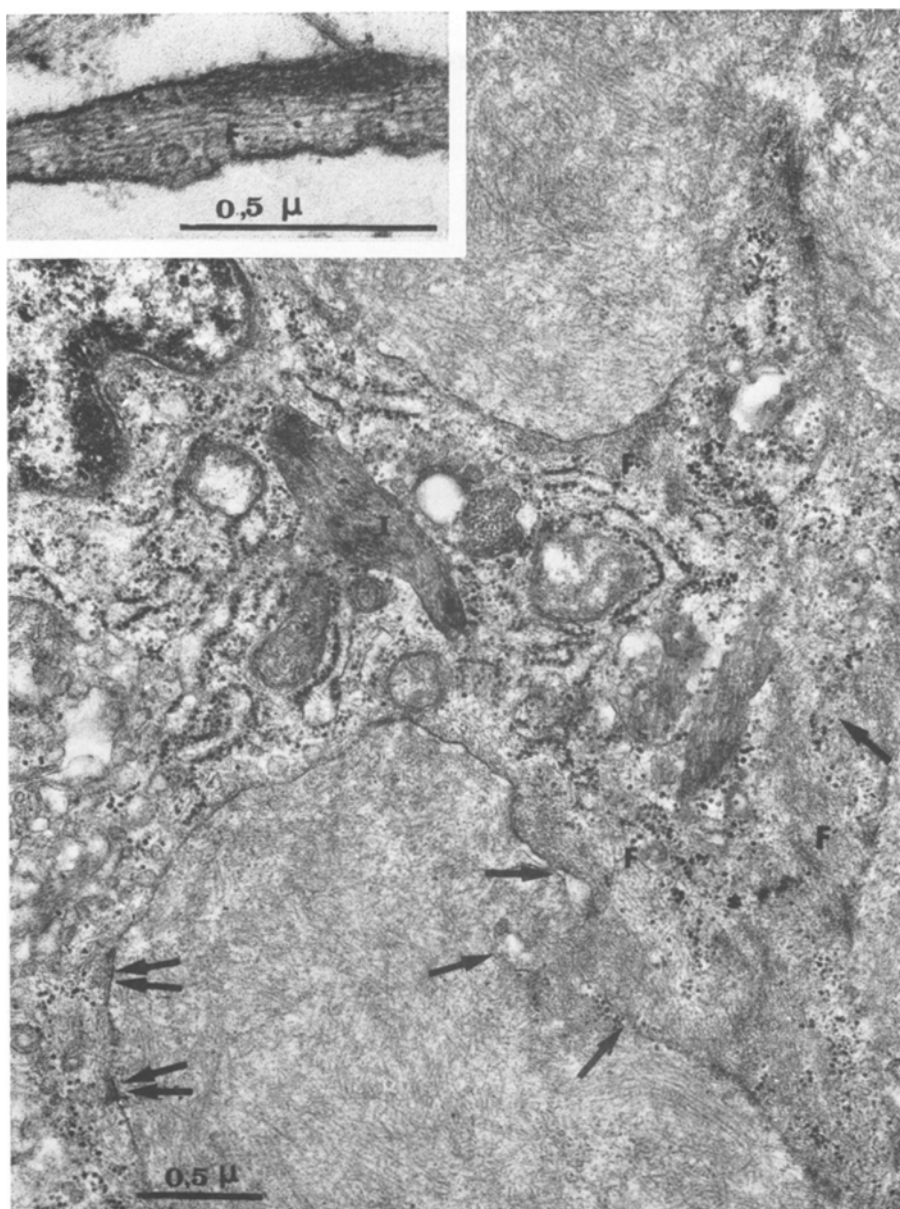


Fig. 5. Cytoplasme périnucléaire d'une cellule stromale. *I*: Faux aspect d'amyloïde intracellulaire; *F* nombreux filaments ressemblant à de l'amyloïde; il existe des images d'interruption de la membrane cytoplasmique (flèches) donnant un aspect d'excrétion de fibrilles; en d'autres points (doubles flèches) elle apparaît densifiée. Encart: prolongement cytoplasmique très fin rempli de micro-filaments

(Fig. 3), dont l'aspect est différent des tubules par ailleurs assez souvent présents dans ces cellules. Par place s'observent des éléments d'aspect dégénératif avec zones de rupture de la membrane cytoplasmique.



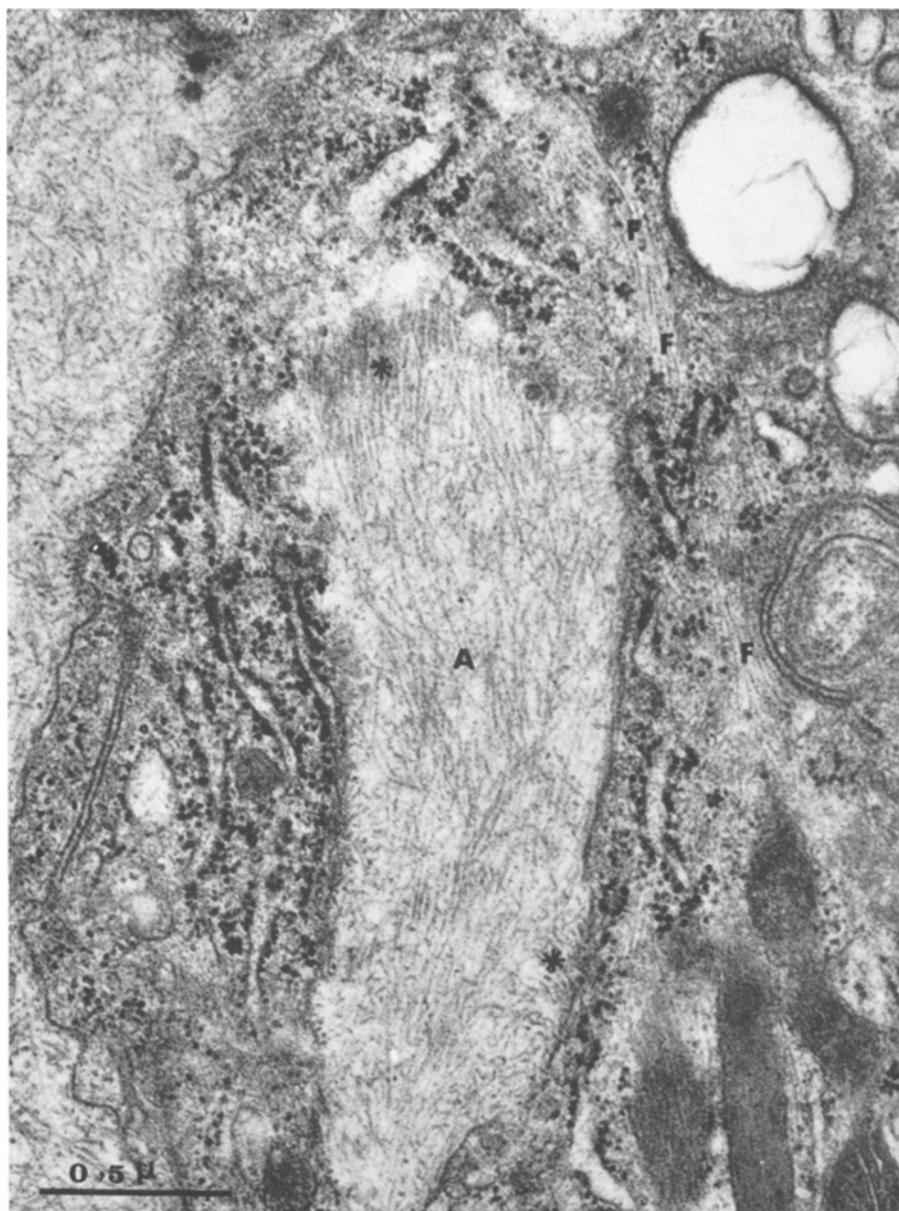


Fig. 6. Détail du cytoplasme d'une cellule stromale. *A* Fausse image d'amylose intracellulaire; *F* filaments intra-cytoplasmiques. En certains endroits (\*) la membrane cytoplasmique n'est plus visible et les filaments d'amyloïde ont une orientation radiée, perpendiculaire à la surface cellulaire

## II. Le Stroma

Comprend de très vastes plages, souvent craquelées, faites d'un feutrage dense de fibrilles d'environ 75 Å à 100 Å de diamètre, et de longueur non chiffrable.



Dépourvues de périodicité, elles sont disposées sans ordre ou en petits faisceaux entrecroisés (Fig. 2, 4—6). On y observe parfois, au contact des éléments épithéliaux, des débris osmiophiles pouvant correspondre à des résidus granulaires; lorsque la membrane basale épithéliale est interrompue, l'amyloïde est directement au contact de la membrane cytoplasmique mais sans renforcement ni disposition particulière des fibrilles. Ces dépôts dissocient les fibres collagènes et réalisent des manchons péri-vasculaires restant séparés de l'endothélium par une membrane basale (Fig. 4).

Dans ces dépôts on rencontre, outre les cellules épithéliales, d'assez nombreux mastocytes, en règle groupés en petits amas, et des éléments cellulaires de forme étoilée (Fig. 5) ou allongée, pourvus de prolongements très longs (plusieurs dizaines de  $\mu$ ) et très fins ( $0,2 \mu$ ) (Fig. 5 encart) qui sont de ce fait incomplètement observés ou apparemment isolés sur un plan de coupe. Le noyau de ces cellules a des contours irréguliers et une lamelle dense interne bien visible. La région périnucléaire (Fig. 5) est riche en ergastoplasme, en mitochondries et en systèmes golgiens. On n'y observe ni granule sécrétoire ni structure lysosomiale; le cytoplasme de ces cellules, aussi bien dans la partie centrale (Fig. 5 et 6) que dans les prolongements (Fig. 5 encart) renferme des filaments d'aspect identique à celui de la substance amyloïde extra-cellulaire. Ces filaments situés directement dans le cytoplasme fondamental sont tantôt isolés les uns des autres tantôt groupés en faisceaux, essentiellement périphériques, au voisinage de la membrane cytoplasmique qui est le plus souvent discontinue en ce point (Fig. 5 et 6). Ainsi dans ces régions les fibrilles intra-cellulaires se continuent-elles directement avec les dépôts extra-cellulaires dont les fibres ont d'ailleurs souvent une direction perpendiculaire à celle de la membrane cytoplasmique (Fig. 6). Ces faits sont à distinguer de fausses images d'amyloïde intracellulaire observées sur des incidences de coupes transversales de replis de la limite cellulaire (Fig. 5 et 6).

Les capillaires du stroma présentent souvent un endothélium fenestré (Fig. 4). Il a été vu, dans de rares cellules endothéliales, des inclusions tubuleuses d'environ  $200 \text{ \AA}$  de diamètre, anastomosées en réseau, situées dans une dilatation du réticulum endoplasmique et associées à une augmentation du nombre des vésicules de pinocytose.

## Discussion

### A. Nature de la tumeur

Le diagnostic d'insulinome est formellement établi par la conjonction d'un syndrome d'hypoglycémie organique et d'une tumeur pancréatique dont les cellules renferment des grains de sécrétion colorables par la fuchsine paraldéhyde et à morphologie évocatrice au microscope électronique. En effet l'aspect des cellules tumorales dont le cytoplasme renferme des grains de sécrétion à contenu souvent très dense, para-cristallin, est celui des cellules B telles qu'elles ont été décrites soit sur les îlots de Langerhans humains normaux (Like, 1967; Greider *et coll.*, 1970), soit sur des tumeurs hypoglycémiantes (Goldenberg *et coll.*, 1969; Hazard *et coll.*, 1970; Suzuki et Matsuyama, 1971; Bretholz et Steiner, 1973).

L'aspect ultrastructural des insulomes à cellules B est bien connu et n'appelle que peu de commentaires; la présence de capillaires à endothélium fenestré a déjà

été décrite dans des tumeurs (Roujeau *et coll.*, 1971) et dans les îlots normaux (Like, 1967); les images d'éméiocytose sont retrouvées avec une fréquence variable d'une observation à l'autre: pratiquement absentes dans notre cas et dans l'étude de Like (1967) sur les îlots normaux, nombreuses pour Roujeau *et coll.* (1971). Il est troublant de constater que notre tumeur présente si peu d'images d'excrétion granulaire alors que le syndrome hypoglycémique présenté par le malade était intense.

L'existence, dans les cellules endothéliales, d'inclusions tubuleuses intragastoplasmiques, décrites initialement par Györkey *et coll.* (1969) mais jamais observées à notre connaissance dans un insulome, ne nous semble pas avoir de relation significative avec l'infiltration amyloïde du stroma; ces inclusions sont en très petit nombre et l'association est vraisemblablement fortuite.

La particularité essentielle de l'insulome que nous avons étudié est donc l'existence d'un stroma amyloïde, et ce fait nous paraît devoir être le point essentiel de la discussion.

### *B. Substance amyloïde et son histogenèse*

#### I. Topographie de l'infiltration et nature de la substance amyloïde

La caractéristique amyloïde de l'infiltration est attestée par son aspect ultrastructural fibrillaire actuellement considéré comme spécifique (Shirahama et Cohen, 1967).

Cette substance amyloïde est de topographie interstitielle et péri-vasculaire, ce qui a déjà été observé par Steiner (1969) qui considère que cette distribution est particulière aux insulomes.

Bien que les caractères ultrastructuraux de leur substance amyloïde soient les mêmes, il existe très vraisemblablement des différences chimiques importantes entre les dépôts des amyloïdoses généralisées et des pseudo-tumeurs amyloïdes et ceux des amyloïdoses des glandes endocrines. On a pu démontrer que la substance amyloïde des amyloïdoses généralisées contenait des fragments d'immunoglobulines (Glenner *et coll.*, 1971). La même démonstration a été faite pour une pseudo-tumeur amyloïde du poumon (Glenner *et coll.*, 1973). A l'inverse, l'étude histo-chimique de l'amyloïde des tumeurs endocriniennes (Pearse, *et coll.*, 1972) et de celle des îlots de Langerhans non tumoraux (Westermarck, 1973) a montré l'absence de résidus tryptophane ou tyrosine, ce qui rend la nature globulinique de cette amyloïde très improbable.

#### II. Histogénèse de la substance amyloïde

Sur ce point encore apparaissent des différences entre l'amyloïdose des tumeurs endocrines et les autres amyloïdoses étudiées par de nombreux auteurs.

Différents travaux ont montré le rôle essentiel d'éléments plasmocytaires et histiocytaires dans la genèse de l'amyloïde, et ceci pour les amyloïdoses généralisées (Gueft et Ghidoni, 1963 — Cohen *et coll.*, 1965 — Zucker-Franklin et Franklin, 1970) et pour des amyloïdoses localisées respiratoires (Fenoglio et Pascal, 1970 — Kalifat *et coll.*, 1970), cutanées (Shapiro *et coll.*, 1970) et mammaires (Fernandez et Hernandez, 1973).

Pour l'amyloïdose des glandes endocrines, l'histogénèse est beaucoup moins bien connue et aucun aspect morphologique ne suggère le rôle des plasmocytes.

Deux ordres d'hypothèses théoriques peuvent être envisagées :

a) *Origine générale* : étant donné la localisation élective à certains parenchymes glandulaires, elle ne pourrait être expliquée que par l'existence d'un hypothétique conflit (immunologique) tumeur-hôte. Cette hypothèse pourrait être étayée par le fait que Lacy (cité par Porta *et coll.*, 1962) et Misugi *et coll.* (1970) ont montré que l'insuline des insulomes était immunologiquement différente de l'insuline normale; mais deux arguments majeurs s'y opposent: l'absence de globulines décelables dans la substance amyloïde notamment par des réactions histo-chimiques (Pearse *et coll.*, 1972); le fait, par ailleurs, que l'on ait pu cultiver un carcinome médullaire du corps thyroïde et vérifier que la production d'amyloïde persistait in vitro dans un milieu où tout conflit immunologique était évidemment impossible (Alborez-Saavedra *et coll.*, 1964). L'amyloïde ainsi formée se rassemble au centre de rosettes formées de cellules d'aspect épithélial.

b) *Origine locale* : on trouve dans la littérature des arguments en faveur d'un rôle joué par deux types d'éléments cellulaires (épithéliaux et du stroma).

*Rôle des éléments épithéliaux*. Il est suggéré par des données générales variées :

On sait que la majorité des tumeurs à stroma amyloïde sont des tumeurs endocrines sécrétant des hormones polypeptidiques (Pearse, 1968).

On a observé des fibrilles intra-cellulaires surtout dans les cancers médullaires à stroma amyloïde (Meyer, 1968; Gonzales-Licea *et coll.*, 1968; Amouroux *et coll.*, 1970). Ces fibres sont en règle peu nombreuses et situées directement dans le cytoplasme fondamental, parfois dans les granules (Huang et McLeish, 1968). Dans notre tumeur, il existe de rares fibrilles intra-cytoplasmiques dans des cellules contenant des grains de sécrétion.

Il y a des relations topographiques étroites entre la substance amyloïde et les cellules épithéliales, comportant la disparition fréquente de la membrane basale constatée par Meyer (1968) et par nous-mêmes, voire des aspects de rupture de la membrane cytoplasmique avec excrétion perpendiculairement à la surface cellulaire, de filaments d'aspect amyloïde (Huang et McLeish, 1968; Amouroux *et coll.*, 1970); pour nous ces dernières s'observent au niveau de cellules par ailleurs dégénératives.

Dans le cas particulier des insulomes, on peut observer de l'amylose aussi bien dans les tumeurs à cellules B que dans celles à cellules A<sub>1</sub>; ceci a conduit Steiner (1969) à penser que le type cellulaire de la tumeur ne jouait pas de rôle déterminant. Il convient cependant de noter la grande prépondérance de tumeurs à cellules B (peut-être liée à une fréquence absolue plus élevée de ces tumeurs) et les rapports topographiques étroits et quasi exclusifs existant entre les cellules B et les dépôts initiaux de substance amyloïde dans l'amyloïdose insulaire non tumorale (Westermarck, 1973). S'il apparaît donc possible que les cellules A<sub>1</sub> et B soient toutes deux capables d'induire l'apparition d'une amylose locale, il n'est pas exclu que les tumeurs à cellules A<sub>1</sub> possédant un stroma amyloïde, contiennent un petit contingent méconnu de cellules B, seul responsable des caractères du stroma; un exemple récent de tumeur à double population (B et A<sub>1</sub>) avec stroma amyloïde vient étayer cette hypothèse. Pour Westermarck (1973) l'amyloïde serait un produit du métabolisme de cellules B dégénératives. Pearse *et coll.* (1972) ont constaté que la fraction peptidique C de la proinsuline isolée par Steiner et Oyer (1967) a une teneur en groupements carboxyliques et une absence de résidus aromatiques qui font escompter des propriétés histo-chimiques qui sont précisément celles de l'amyloïde d'insulomes; ils pensent donc que c'est cette fraction

qui représente le facteur amyloïdogène. Cette hypothèse mériterait d'être confirmée par l'étude d'autres variétés tumorales et par l'analyse biochimique de l'amyloïde tumorale.

On peut ainsi penser que ce n'est pas l'hormone elle-même qui est directement amyloïdogène mais un précurseur, un dérivé métabolique ou une substance associée, contenu dans les grains de sécrétion. On sait en effet, dans le cas du cancer médullaire du corps thyroïde, qu'il n'existe pas de parallélisme entre l'activité hormonale des extraits tumoraux et la quantité de substance amyloïde (Meyer *et coll.*, 1973). Par contre, on a pu observer, ce qui paraît paradoxal, que les dépôts d'amyloïde sont d'autant plus importants que la cellule tumorale contient plus de grains de sécrétion observés *in situ* (Meyer, 1968) ou mesurés après fractionnement cellulaire (Meyer *et coll.*, 1973). Dans le même ordre de faits, Huang et McLeish (1968) ont observé une plus grande concentration d'amyloïde au contact de granules sécrétoires extra-cellulaires altérés. Ces faits trouvent une confirmation dans l'observation inverse faite par Grimley *et coll.*, (1969) qui ont pu étudier une tumeur thyroïdienne qui élaborait de la calcitonine *in vitro* mais était dépourvue à la fois de grains de sécrétion et de substance amyloïde.

*Rôle des éléments du stroma. Mastocytes*: comme Steiner (1969) et Westermarck (1973) nous avons observé d'assez nombreux mastocytes sans qu'il semble exister de rapports topographiques particuliers avec la substance amyloïde, contrairement à ce que Danielsen et Kobayasi (1973) ont décrit dans l'amylose cutanée.

*Cellules stromales*: il existe au sein de la substance amyloïde des éléments cellulaires non dégénératifs, ne contenant pas de grains de sécrétion, dont l'aspect rappelle celui des cellules décrites dans les cancers médullaires du corps thyroïde sous le nom de cellules stromales (Grimley *et coll.*, 1969; Lieth et Donath, 1970; Bordi *et coll.*, 1973). A notre connaissance, ce type cellulaire n'avait pas encore été observé, sur le plan ultrastructural, dans les insulomes. Ce fait justifie à lui seul la réunion dans cette discussion des données concernant ces deux variétés tumorales; dans notre cas, ces cellules d'apparence très active, mais sans grains de sécrétion ni structure lysosomiale, renferment, dans leur cytoplasme péri-nucléaire et dans leurs prolongements, de nombreuses structures microfibrillaires d'aspect identique à celui de la substance amyloïde de voisinage. Les images de disparition de la membrane cytoplasmique et de renforcement péricellulaire de la densité des fibrilles (parfois disposées perpendiculairement à la surface) sont assez nombreuses. La nature de ces cellules est encore discutée: il ne semble pas s'agir d'éléments épithéliaux ni de macrophages; Lieth et Donath (1970) ont suggéré une nature myoépithéliale ou musculaire lisse; Bordi *et coll.* (1972) une nature fibroblastique modifiée; cette dernière hypothèse est celle qui cadre le mieux avec nos observations personnelles.

Ainsi, comme Bordi *et coll.* (1972) l'ont fait dans un carcinome médullaire du corps thyroïde, nous avons observé des arguments morphologiques en faveur d'un rôle joué par les deux types cellulaires mais nettement plus fournis pour les éléments du stroma. Il faut cependant souligner que la nature amyloïde des fibrilles intra-cellulaires n'est pas démontrée, en l'absence d'arguments immuno-cytochimiques ultrastructuraux; il pourrait s'agir d'éléments appartenant au système des filaments communs intra-cytoplasmiques (de Petris *et coll.*, 1962). Si on admet leur nature amyloïde, il paraît plus probable qu'il s'agit d'éléments synthétisés que

d'éléments résorbés; la seconde éventualité est certes possible (Zucker-Franklin, 1970), mais on observe alors en général (Shirahama et Cohen, 1971) des images de digestion des fibrilles avec apparition de phagolysosomes que nous n'avons pas vus ici. Ainsi, sans préjuger du rôle respectif joué par les deux types de cellules dans la production de la substance amyloïde, il nous a semblé que, d'un point de vue morphologique, l'apparition de structures micro-fibrillaires d'aspect amyloïde, se faisait essentiellement au contact ou même à l'intérieur des éléments du stroma.

*Mécanisme supposé de production de l'amyloïde.* Si l'on considère tous ces faits, on peut suggérer l'hypothèse suivante = la production d'amyloïde dans les tumeurs endocriniennes se fait sous l'action conjuguée de cellules épithéliales fournissant la substance amyloïdogène (supposée par Pearse *et coll.* (1972) être la pro-insuline pour les insulinomes, non identifiée pour les autres tumeurs) et de cellules conjonctives du stroma directement responsables de la précipitation du matériel fibrillaire à leur contact ou dans leur cytoplasme par un mécanisme encore mal connu.

On connaît d'autres exemples d'une telle collaboration: Hashimoto et Brownstein (1972) ont suivi la réapparition de l'amyloïde lors de la cicatrisation de lésions cutanées spécifiques biopsées: l'amyloïde n'est retrouvée que lorsque le granulome de réparation est ré-épithélialisé, et les premiers dépôts se reproduisent le plus souvent dans le derme papillaire sous l'influence de cellules d'aspect fibroblastique et au contact des couches basales de l'épiderme.

### Conclusion

L'étude ultrastructurale de notre observation permet d'affirmer qu'il s'agit d'une tumeur à cellules B à stroma amyloïde.

Ce type de tumeur constitue un modèle particulièrement intéressant pour l'étude de l'histogenèse de la substance amyloïde, confirmant les notions actuelles qui tendent à montrer le rôle direct des éléments cellulaires dans la préparation et l'assemblage de cette protéine fibrillaire qu'est l'amyloïde. Ainsi, notre étude confirme seulement les rapports de contiguité étroits qui existent entre les cellules B et la substance amyloïde, mais révèle pour la première fois à notre connaissance dans un insulome l'existence d'une population cellulaire apparemment non épithéliale, analogue aux cellules stromales déjà décrites dans le cancer médullaire du corps thyroïde (Grimley *et coll.*, 1969; Lieth et Donath, 1970; Bordi *et coll.*, 1972). C'est essentiellement au niveau de cette population cellulaire, qui présente par ailleurs des stigmates nets d'activité fonctionnelle, que s'observent des filaments intra-cytoplasmiques en amas dont la nature amyloïde est vraisemblable (quoique non certaine).

La confrontation de ces faits morphologiques personnels à ceux de la littérature et aux résultats des travaux originaux de Pearse *et coll.* (1972), peut permettre d'envisager un mécanisme de production d'amylose dans les tumeurs endocrines: celle-ci semble faire intervenir la collaboration d'éléments épithéliaux produisant une substance polypeptidique amyloïdogène, et d'éléments mésenchymateux la transformant en fibrilles d'amyloïde. Il y a là une analogie frappante avec les faits observés dans d'autres amyloses localisées (non tumorales) et dans les amyloses généralisées, dysimmunes ou tumorales, pour lesquelles les dépôts d'amyloïde

sont dûs à l'action conjuguée de plasmocytes et de cellules mésenchymateuses réticulohistiocytaires.

### Bibliographie

- Albores-Saavedra, J., Rose, G. G., Ibanez, M. L., Russel, W. O., Grey, C. E., Dmochowski, L.: The amyloid in solid carcinoma of the thyroid gland. Staining characteristics, tissue culture and electron microscopic observations. *Lab. Invest.* **13**, 77—93 (1964)
- Amouroux, J., Bernier, J. J., Rambaud, J. C., Dupuy-Coin, A. M., Kalifat, S. R.: Etude optique et ultrastructurale d'un cas de carcinome médullaire de la thyroïde. *Z. Krebsforsch.* **74**, 122—130 (1970)
- Bordi, C., Anversa, P., Vitali-Mazza, L.: Ultrastructural study of a calcitonin-secreting tumor. Typology of the tumor cells and origin of Amyloid. *Virchows Arch. Abt. A* **357**, 145—161 (1972)
- Bretholz, A., Steiner, H.: Les insulomes. Intérêt d'un diagnostic morphologique précis. *Virchows Arch. Abt. A* **359**, 49—66 (1973)
- Cohen, A. S., Gross, E., Shirahama, T.: The light and electron microscopic autoradiographic demonstration of local amyloid formation in spleen explants. *Amer. J. Path.* **47**, 1079—1112 (1965)
- Danielsen, L., Kobayasi, T.: An ultrastructural study of cutaneous amyloidosis. *Acta dermatovenerol. (Stockh.)* **53**, 13—21 (1973)
- De Petris, S., Karlsbad, G., Pernis, B.: Filamentous structures in the cytoplasm of normal mononuclear phagocytes. *J. Ultrastruct. Res.* **7**, 39—55 (1962)
- Dry, J., Roland, J., Bourdarias, J., Holler, A., Harlay, A.: La polyadénomatose endocrinienne. A propos d'une observation avec tumeur pancréatique à stroma amyloïde. *Nouv. Presse Méd.* **1**, 1341—1345 (1972)
- Fenoglio, C., Pascal, R. R.: Nodular amyloidosis of the lungs. *Arch. Path.* **90**, 577—582 (1970)
- Fernandez, B., B., Hernandez F. J.: Amyloid tumor of the breast. *Arch. Path.* **95**, 102—105 (1973)
- Glenner, G. G., Terry, W., Harada, M., Isersky, C., Page, D.: Amyloid fibril proteins: Proof of homology with immunoglobulin light chains by sequence analysis. *Science* **172**, 1150—1151 (1971)
- Glenner, G. G., Terry, W. D., Isersky, C.: Amyloidosis: its nature and pathogenesis. *Seminars in hematology* **10**, 65—86 (1973)
- Goldenberg, V. F., Goldenberg, N. S., Benditt, E. P.: Ultrastructural features of functioning alpha and beta-cell tumors. *Cancer (Philad.)* **24**, 236—247 (1969)
- Gonzales-Licea, A., Hartmann, W. H., Yardley, J. H.: Medullary carcinoma of the thyroid. Ultrastructural evidence of its origin from the parafollicular cell and its possible relation to carcinoid tumors. *Amer. J. clin. Path.* **49**, 512—520 (1968)
- Greider, M. H., Bencosme, S. A., Lechago, J.: The human pancreatic islet cells and their tumors. I) the normal pancreatic islets. *Lab. Invest.* **22**, 344—354 (1970)
- Grimley, P. M., Deftos, L. J., Weeks, J. R., Rabson, A. S.: Growth in vitro and ultrastructure of cells from a medullary carcinoma of the human thyroid gland: transformation by simian virus 40 and evidence of thyrocalcitonin and prostaglandins. *J. nat. Cancer Inst.* **42**, 663—680 (1969)
- Gueft, B., Ghidoni, J. J.: The site of formation and ultrastructure of amyloid. *Amer. J. Path.* **43**, 837—854 (1963)
- Györkey, F., Min, K. W., Sincovics, J. G., Györkey, P.: Systemic lupus erythematosus and myxovirus. *New Engl. J. Med.* **280**, 333 (1969)
- Hashimoto, K., Brownstein, M. H.: Amyloidogenesis in healing wound. *Amer. J. Path.* **68**, 371—390 (1972)
- Hazard, J., Modai, J., Martin, E., Thiery, J. P., Klotz, A., London, G.: Adénomes langerhansiens à symptomatologie psychiatrique. Mise en évidence au microscope électronique de grains insulinoïdes. *Press med.* **78**, 1669—1673 (1970)
- Heitz, Ph., Steiner, H., Halter, F., Egli, F., Kapp, J. P.: Multi-hormonal, amyloid-producing tumour of the islets of langerhans in a twelve year old boy. Clinical, morphological and biochemical data and review of the literature. *Virchows Arch. Abt. A* **353**, 312—324 (1971)
- Huang, S. N., McLeish, W. A.: Pheochromocytoma and medullary carcinoma of thyroid. *Cancer (Philad.)* **21**, 302—311 (1968)



- Kalifat, S. R., Ganter, P., Dupuy-Coin, A. M., Delarue, J.: Etude ultrastructurale et histo-chimique d'un cas d'amylose trachéobronchique humaine. *Virchows Arch. Abt. B* **5**, 13—29 (1970)
- Lietz, H., Donath, K.: Zur Ultrastruktur und Entstehung des Amyloids im medullären Schilddrüsen-Carcinom. *Virchows Arch. Abt. A* **350**, 261—274 (1970)
- Like, A. A.: The ultrastructure of the secretory cells of the islets of Langerhans in man. *Lab. Invest.* **16**, 937—951 (1967)
- Luft, J. H.: Improvements in epoxy resin embedding methods. *J. biophys. biochem. Cytol.* **9**, 409—414 (1961)
- Meyer, J. S.: Fine structure of two amyloid-forming medullary carcinomas of thyroid. *Cancer (Philad.)* **21**, 406—425 (1968)
- Meyer, J. S., Hutton, W. E., Kenny, A. D.: Medullary carcinoma of thyroid gland. Subcellular distribution of calcitonin and relationship between granules and amyloid. *Cancer (Philad.)* **31**, 433—441 (1973)
- Misugi, K., Howell, S. L., Greider, M. H., Lacy, P. E., Sorenson, G. D.: The pancreatic Beta cell. Demonstration with peroxidase-labelled antibody technique. *Arch. Path.* **89**, 97—102 (1970)
- Pages, A., Peraldi, R.: L'hyalinose insulaire du pancréas. *Arch. Anat. path.* **18**, 89—98 (1970)
- Pearse, A. G. E.: Common cytochemical and ultrastructural characteristics of cells producing polypeptide hormones (the APUD series) and their relevance to the thyroid and ultimobranchial C cells and calcitonin. *Proc. roy. Soc. Med.* **170**, 71—80 (1968)
- Pearse, A. G. E., Ewen, S. W. B., Polak, J. M.: The genesis of Apudamyloid in endocrine polypeptide tumours: histochemical distinction from immunamyloid. *Virchows Arch. Abt. B* **10**, 93—107 (1972)
- Porta, E. A., Yerry, R., Scott, R. F.: Amyloidosis of functioning islet cell adenomas of the pancreas. *Amer. J. Path.* **41**, 623—631 (1962)
- Reynolds, E. S.: The use of lead citrate at high pH as an electron opaque stain in electron microscopy. *J. Cell Biol.* **17**, 208—212 (1963)
- Roujeau, J., Amouroux, J., Galian, A., Caulin, Ch., Gueris, J., Kalifat, R., Hautefeuille, P.: Tumeur pancréatique insulino-sécrétante à stroma amyloïde avec adénomes à cellules A. histologie et ultrastructure. *Ann. Anat. path.* **16**, 343—360 (1971)
- Shapiro, L., Kurban, A. K., Azar, H. A.: Lichenamyloidosis. A histochemical and Electron microscopic study. *Arch. Path.* **90**, 499—508 (1970)
- Shirahama, T., Cohen, A. S.: High resolution electron microscopic analysis of the amyloid fibril. *J. Cell Biol.* **33**, 679—708 (1967)
- Shirahama, T., Cohen, A. S.: Lysosomal breakdown of amyloid fibrils by macrophages. *Amer. J. Path.* **63**, 463—485 (1971)
- Steiner, D. F., Oyer, P. E.: The biosynthesis of insulin and a probable precursor of insulin by a human islet adenoma. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **57**, 473—480 (1967)
- Steiner, H.: Endokrin aktive Tumoren mit Amyloistroma. *Virchows Arch. Abt. A* **348**, 170—180 (1969)
- Suzuki, H., Matsuyama, M.: Ultrastructure of functioning Beta cell tumors of the pancreatic islets. *Cancer (Philad.)* **28**, 1302—1313 (1971)
- Westermarck, P.: Fine structure of islets of Langerhans in insular amyloidosis. *Virchows Arch. Abt. A* **359**, 1—18 (1973)
- Zucker-Franklin, D.: Immunophagocytosis of human amyloid fibrils by leukocytes. *J. Ultrastruct. Res.* **32**, 247—257 (1970)
- Zucker-Franklin, D., Franklin, E. C.: Intracellular localization of human amyloid by fluorescence and electron microscopy. *Amer. J. Path.* **59**, 23—40 (1970)

Pr Ag. R. Abelanet  
 Département d'anatomie et de  
 cytologie pathologiques de la  
 Faculté de Médecine  
 Cochin — Port Royal  
 27, rue du Fbg St-Jacques  
 F-75014 Paris/France