

Acquisitions Nouvelles dans le Domaine des Syndromes Paraneoplasiques

C. LAROCHE, MD, A. BOISSONNAS, MD et

J. R. MAURY, MD

Hôpital Cochin, Paris

Depuis les rapports du Congrès Français de Médecine de Liège en 1968, trois entités cliniques ont été précisées: les syndromes néphrotiques associés à la maladie de Hodgkin et à certains cancers viscéraux; les hépatopathies des hypernéphromes et l'acro-kératose de Bazex associée à un cancer des voies aéro-digestives supérieures.

Par ailleurs, le développement des techniques de dosages radio-immunologiques et les recherches embryologiques ont permis une meilleure compréhension de la physio-pathologie des syndromes endocriniens.

Quant aux marqueurs tumoraux, l'espoir qu'a fait naître leur découverte pour la détection précoce de certaines néoplasies doit être profondément nuancé par leur absence de spécificité.

Acquisitions Cliniques

Syndromes néphrotiques paranéoplasiques

Il est habituel de désigner ainsi les syndromes néphrotiques compliquant les affections malignes en l'absence d'amylose, de thrombose des veines rénales, ou d'infiltrations néoplasiques des reins. Par ordre de croissance, les étiologies les plus couramment rencontrées sont: les leucoses, les lymphomes non hodgkiniens, certains cancers viscéraux et surtout la maladie de Hodgkin.

Certaines particularités histologiques et probablement étiopathogéniques permettent d'opposer schématiquement les syndromes néphrotiques au cours de la maladie de Hodgkin et au cours des cancers viscéraux.

(a) *Syndromes néphrotiques et maladie de Hodgkin.* Signalée par Cornig en 1939, cette association a fait déjà l'objet de plusieurs publications (Brodovsky *et al.*, 1968; Miller, 1967; Hamburger *et al.*, 1968; Plager et Stutzman, 1971; Kiely *et al.*, 1969; Ghosh et Muehrcke, 1970).

Des arguments évolutifs confirment les relations entre ces deux maladies: le syndrome néphrotique est le plus souvent révélateur de la maladie de Hodgkin (Raymond et Shermann, 1972); la rémission de celle-ci s'accompagne d'une disparition de la protéinurie (Plager et

Stutzman, 1971); sa récurrence s'accompagne habituellement d'une rechute du syndrome néphrotique (Vishnu Moorthy *et al.*, 1976).

La fréquence du syndrome néphrotique est encore mal connue: Plager et Stutzman (1971) n'ont retrouvé que quatre syndromes néphrotiques sur 600 cas de Hodgkin soit 0.65 pour cent.

Le type des lésions histologiques retrouvées a été récemment précisé par Vishnu Moorthy *et al.* (1976). Sur 38 malades, 30 ont été classés comme des néphroses lipidiques (NL).

La pathologie de cette NL reste discutée: il n'existe pas d'arguments en faveur d'une glomérulonéphrite à immuns complexe; pour Moo Nahm Yum et coll. (1975), les lésions rénales pourraient être liées à une réponse réaginique: des IgE ont pu être détectées dans le mésangium de plusieurs cas de NL (Gerber et Paronetto, 1971); des taux élevés d'IgE sérique ont été notés chez des malades porteurs de NL (Groschong *et al.*, 1973).

En fait, la théorie la plus souvent retenue est celle proposée par Shalhoub (1974): la NL serait liée à une anomalie des lymphocytes T qui secréteraient un agent circulant toxique pour le glomérule. A l'appui de cette hypothèse, la rémission de certaines NL au cours de la rougeole, la sensibilité de ces malades vis-à-vis des infections pneumococciques, l'action thérapeutique des corticoïdes et du cyclophosphamide, enfin l'association même de la NL et de la maladie de Hodgkin qui est une hémopathie touchant les lymphocytes T (Aisenberg, 1962). Sur le plan biologique, des lymphocytotoxines ont été retrouvées dans le sérum de patients atteints de maladie de Hodgkin (Ooi *et al.*, 1974) et par ailleurs, Lagrue *et al.* (1975) ont observé une sécrétion excessive ou anormale de lymphokines chez des sujets atteints de syndromes néphrotiques: il n'est pas impossible qu'un clone de lymphocytes T produise chez certains hodgkiniens une lymphokine capable de léser la membrane basale ou les cellules épithéliales du glomérule.

Il est enfin intéressant de noter que 75 pour cent des NL de la maladie de Hodgkin surviennent au cours des formes à cellularité mixte (O'Connor *et al.*, 1973) alors que

ces formes ne représentent que 35 pour cent des cas de maladie de Hodgkin.

(b) *Syndromes néphrologiques et cancers viscéraux.* Il ne peut s'agir d'une simple coïncidence: Lee *et al.* (1966) ont retrouvé 10 sur 104 cas de syndromes néphrotiques non sélectionnés: 2 cancers bronchiques, 2 cancers coliques, 1 cancer du col utérin, 1 cancer du rein, 2 cancers de l'oropharynx, 1 cancer baso-cellulaire de la face et un cancer indifférencié.

Il s'agit le plus souvent d'une glomérulonéphrite extra-membraneuse (Gagliano *et al.*, 1976).

Cette découverte revêt un intérêt pathogénique majeur puisque l'on sait que ce type de néphropathie est volontiers considéré comme secondaire à des dépôts d'immuns complexes circulants dans les glomérules.

La filiation entre le cancer et les lésions rénales s'appuie certes sur le parallélisme évolutif (Cantrell, 1969) mais également sur la découverte objective dans certains glomérules d'antigènes et/ou d'anticorps spécifiques de la tumeur (Lewis *et al.*, 1971; Costanza *et al.*, 1973).

L'antigène peut être induit par des virus oncogènes: il s'agirait alors soit des constituants viraux, soit d'éléments cellulaires modifiés par les virus (Mellors, 1972; Gross, 1965; Hirsch and Allison, 1969).

Il semble que l'antigène en cause puisse être totalement aspécifique de la tumeur; l'origine du processus immunitaire semble être la libération d'antigènes nucléaires lors de la nécrose de la tumeur (Higgins *et al.*, 1974).

En conclusion, néphroses lipidiques au cours de la maladie de Hodgkin, glomérulopathies extra-membraneuses au cours des cancers viscéraux ne sont pas exceptionnels: il paraît donc logique de rechercher une lésion maligne chez tout sujet âgé porteur de syndrome néphrotique et de doser la protéinurie des 24 heures chez tous les patients atteints d'affections malignes.

Hépatopathies paranéoplasiques

Les hépatomégalies au cours des cancers et tout particulièrement des hypernéphromes en l'absence de métastases ou d'amylose ont été rapportées par Creevy en 1935, puis plus récemment par d'autres auteurs (Stauffer, 1961; Walsh et Kissane, 1968). Utz et coll. (1970) ont décrit les anomalies suivantes:

- hépatomégalie homogène associée à une splénomégalie une fois sur deux;
- sur le plan biologique: élévation des phosphatases alcalines, rétention de la BSP, hyperbilirubinémie, taux de prothrombine abaissé, élévation des α_2 globulines;
- à l'histologie: des lésions d'hépatite réactionnelle non spécifique;
- des études angiographiques (Mena *et al.*, 1974) ont montré une hypervascularisation avec augmentation du calibre des artères extra- et intra-hépatiques et accentuation de la granulation hépatique normale;
- les scintigraphies, ainsi que les constatations per-opératoires ou autopsiques ont confirmé l'absence de métastase.

Comme nous avons pu le confirmer (Desché Labarthe *et al.*, 1971), ces différentes anomalies peuvent régresser après ablation de la tumeur rénale; la persistance du gros foie après intervention est un signe de mauvais pronostic (Warren *et al.*, 1970).

Ce tableau a été noté également mais avec une fréquence bien moindre au cours de cancers digestifs (Nieburg *et al.*, 1965) et chez des sujets porteurs de pyélonéphrites xantho-granulomateuses (Vermillion *et al.*, 1970). La pathogénie en est mystérieuse. Le clinicien doit garder à l'esprit les deux notions suivantes: une hépatomégalie au cours d'un cancer du rein n'est pas synonyme d'extension métastatique et surtout ne doit pas forcément faire récuser l'intervention: surtout si le foie est lisse, mou, aubergine à la laparoscopie (Desché Labarthe *et al.*, 1971) et si la scintigraphie est homogène. A l'inverse, comme il est de bonne règle d'évoquer un cancer du rein au cours d'une fièvre au long cours, d'une polyglobulie ou de diverses manifestations systémiques (Greenberg *et al.*, 1964): devant toute hépatomégalie non expliquée, il ne faut pas omettre de rechercher à l'urographie une de ces tumeurs rénales que la longue latence a fait qualifier de 'tumeurs des internistes'.

Acrokératose de Bazex (Bazex et al., 1965)

Décrite en 1965, c'est une lésion dermatologique très particulière: faite de plaques mal limitées, rouges violacées, à squames blanchâtres, épaisses et adhérentes, siégeant de façon bilatérale et symétrique aux extrémités des membres, ainsi qu'à la pointe du nez et au bord libre des oreilles. Les doigts sont toujours touchés, les ongles épaissis, parfois nécrosés. Elle est toujours associée à un cancer des voies aéro-digestives supérieures dont le traitement peut amener la guérison de la lésion cutanée.

Acquisitions Physiopathologiques

Elles intéressent surtout les syndromes endocriniens paranéoplasiques. Leurs tableaux cliniques et biologiques ont permis de suspecter depuis longtemps une sécrétion hormonale par la tumeur (Albright, 1941). Mais ce n'est que récemment que des polypeptides ayant des activités hormonales identiques à celles des hormones physiologiques ont été mise en évidence au sein même des tumeurs responsables (Epstein *et al.*, 1973).

Quoi qu'il en soit, les critères exigés pour affirmer la sécrétion hormonale ectopique doivent être extrêmement rigoureux:

1. Existence d'un gradient de concentration artérioveineux;
2. Synthèse de l'hormone *in vitro* à partir de cultures de cellules tumorales (George *et al.*, 1972; Greenberg *et al.*, 1972);
3. Concentration de substance active plus élevée dans le tissu tumoral que dans les tissus adjacents (Epstein *et al.*, 1973; Zidar *et al.*, 1976);
4. Chute du taux plasmatique de l'hormone après exérèse complète de la tumeur, et réascension lors des récurrences ou du développement de métastases.

Si, dans la plupart des cas, une identité des propriétés biologiques et immunologiques entre les substances secrétées par les tumeurs et les hormones physiologiques a pu être démontrée, leur identité de structures n'a pas toujours été confirmée.

Secrétion ectopique d'hormone adrénocorticotrope (ACTH). Les hypercorticismes paranéoplasiques

Ils se traduisent par un syndrome de Cushing rapidement évolutif, lié à l'élaboration, par la tumeur (cancer bronchique anaplasique, thymome, cancer du pancréas) d'une substance ACTH-like souvent à des taux très élevés (Landon *et al.*, 1967). Cette substance apparaît identique à l'ACTH pituitaire sur le plan biologique, physico-chimique et immunologique (Imura *et al.*, 1975); mais aurait une structure différente (Orth, 1973). La raison de cette différence fait intervenir de nombreux mécanismes, tous hypothétiques: clivage protéolytique par un enzyme tumoral, mauvaise transcription ou translocation du génome ACTH, impossibilité par la tumeur à condenser les précurseurs de l'ACTH.

Exceptionnellement ont été isolées une substance CRF-like (Amatruda et Upton, 1974; Upton et Amatruda, 1971), ou à activité MSH (Hirata *et al.*, 1976) mais de structure différente de la MSH physiologique (Shapiro *et al.*, 1971), voire un peptide analogue au corticotrophine-like intermediate lobe peptide (Ratcliffe *et al.*, 1973).

Secrétion ectopique d'hormone antidiurétique (ADH)

Le syndrome de sécrétion ectopique d'hormone antidiurétique décrit lors de cancers bronchiques à petites cellules réalise un tableau d'intoxication par l'eau avec hyponatrémie, hyperosmolarité urinaire et hypernatrurie. Il est lié à la synthèse et à la sécrétion par des cellules tumorales d'un polypeptide identique ou très voisin de l'arginine vaso-pressine (Epstein *et al.*, 1973; George *et al.*, 1972).

Secrétion ectopique de parathormone (PTH). Hypercalcémies paranéoplasiques

Seules sont à retenir les hypercalcémies en l'absence de métastase osseuse. Le tableau clinique et biologique réalisé est tout à fait superposable à celui de l'hyperparathyroïdie primaire; mais les parathyroïdes sont normales. L'hypercalcémie est liée à l'élaboration par la tumeur de substances à activité biologique PTH-like (Zidar *et al.*, 1976) mais de structure différente de la PTH physiologique (Riggs *et al.*, 1971). Elles correspondraient à un précurseur ou prohormone (Riggs *et al.*, 1971). D'autres substances ont été incriminées: hypervitaminose D et surtout sécrétion de prostaglandines E₂ (Tashjian *et al.*, 1972) à action ostéolytique expliquant l'efficacité de l'indométhacine sur certaines hypercalcémies paranéoplasiques (Laroche *et al.*, 1977).

Secrétion ectopique de gonadotrophines (HCG)

Rencontrée lors de cancers primitifs du foie sans foyer

chorio-carcinomateux, la sécrétion tumorale de gonadotrophine est responsable, chez le garçon, d'une puberté précoce isosexuelle, avec hyperplasie leydigienne sans développement des tubes séminifères (Job *et al.*, 1975; Jones, 1974). La synthèse *in vitro* par la tumeur d'HCG identique à l'HCG naturelle a été démontrée (Braunstein *et al.*, 1972). Mais l'activité gonadotrophinique des stimulines élaborées, mise en évidence par des techniques radio-immunologiques, reste discutée. Des similitudes biologiques et immunologiques existent entre HCG et LH dont chacune a deux sous-unités α et β qui peuvent être secrétées isolément.

L'interprétation physiopathologique de la gynécomastie observée au cours de cancers bronchiques primitifs reste discutée.

Des taux sériques et urinaires élevés d'HCG ont été observés (Beck *et al.*, 1970). Mais l'hyperoestrogénurie est inconstante (Becker *et al.*, 1968). Une production élevée d'oestradiol a été observée par Kirschner *et al.* (1974) qui fait intervenir un mécanisme de conversion par le tissu tumoral, du sulfate de DHA en oestradiol. Exceptionnellement a été trouvée une sécrétion ectopique de FSH (Faiman *et al.*, 1967).

Secrétion ectopique d'hormone thyro-stimulante (TSH)

En dehors des tumeurs trophoblastiques qui peuvent sécréter une substance TSH-like, différente de la TSH placentaire, des tableaux de thyrotoxicose pure ont été décrits, associés à des cancers viscéraux ou des hémopathies.

Mais seul à l'heure actuelle Hennen *et al.* (1969) a démontré la présence d'une substance TSH-like neutralisée par un anticorps anti-TSH humain au cours d'une tumeur non trophoblastique.

Secrétion ectopique d'hormone somatotrope (GH)

Incriminée dans la genèse de l'ostéopathie hypertrophique associée aux adénocarcinomes bronchiques, son dosage plasmatique a donné des résultats discordants. Cameron *et al.* (1969) et Sparagana *et al.* (1971) ont toutefois chacun décelé la présence d'une activité GH dans des cellules tumorales; Greenberg *et al.* (1972) en a démontré la synthèse *in vitro*.

Hypoglycémies paranéoplasiques

Rencontrées à l'occasion de mésoenchymomes ou de tumeurs hépatiques, leurs mécanismes sont en fait encore discutés car les dosages radioimmunologiques de l'insuline ont donné des résultats contradictoires: activité biologique élevée mais activité immunologique faible.

Aussi a-t-on invoqué une hyperplasie langerhansienne, la sécrétion de pro-insuline, l'inhibition de la néoglycogénèse hépatique ou une consommation excessive de glucose par la tumeur. Aucun de ces mécanismes n'explique l'ensemble des phénomènes observés.

Autres syndromes endocriniens

Les cellules tumorales ayant le code génétique et le matériel enzymatique leur permettant la synthèse des polypeptides, les syndromes endocriniens susceptibles d'être observés sont multiples: sécrétion ectopique d'érythropoïétine identique à l'hormone naturelle (Rosse, 1964), de calcitonine (Hillyard *et al.*, 1975; Akoun *et al.*, 1976), de prostaglandines A (Zusman *et al.*, 1974), de rénine (Hollifield *et al.*, 1975), de gastrine, glucagon, histamine et sérotonine.

Telles sont les principales données actuelles sur les hormones et les polypeptides incriminés lors des syndromes endocriniens paranéoplasiques.

La classification des tumeurs responsables en trois groupes a été rendue possible à partir de travaux embryologiques, histochimiques et structuraux (Levine et Metz, 1974):

1. Les cellules des tumeurs du groupe 1 dérivent de la crête neurale et s'intègrent au système APUD de Pearse qui comprend (Pearse et Polak, 1971a, b; Pearse, 1969) les cellules anté-hypophysaires à ACTH et MSH, les cellules parafolliculaires thyroïdiennes, les cellules A1, A2 et C du pancréas exocrine, les cellules endocrines et entérochromaffines gastro-intestinales, les cellules de Kulchitzky de l'arbre bronchique, les cellules de la médullo-surrénale et du corpuscule carotidien.

Les tumeurs de ce groupe secrètent une ou plusieurs hormones ou amines polypeptidiques (Akoun *et al.*, 1976).

2. Les cellules des tumeurs du groupe 2 dérivent de l'endoderme et du mésoderme. Elles secrètent des glycoprotéines et des hormones polypeptidiques et placentaires, peut-être en raison de leur origine embryologique plus primitive et de leur relation avec les tissus trophoblastiques.

3. Les cellules des tumeurs du 3ème groupe dérivent de la crête neurale mais peuvent sécréter aussi bien les hormones du groupe 1 (ACTH, MSH, insuline, glucagon, calcitonine) que celles du groupe 2 (hormone lactogène placentaire, érythropoïétine, PTH). Elles peuvent coexister chez un même malade ou dans une même famille associées à des tumeurs des deux groupes. Ce sont les phéochromocytomes, les paragangliomes et les ganglioneuromes.

Mécanismes Physiopathologiques

Trois mécanismes sont invoqués pour expliquer la synthèse, par la cellule cancéreuse, d'hormones polypeptidiques. (Les stéroïdes et les hormones thyroïdiennes ne peuvent l'être en raison de l'absence de matériel enzymatique suffisant, trouvé seulement dans des cellules hautement différenciées).

1. Dérépression de l'information génétique sous l'influence de modifications nucléaires, avec retour à un état embryologique antérieur permettant à la cellule primitive totipotente l'élaboration et la sécrétion de polypeptides dont certains ont une activité hormonale. Mais leur structure parfois différente des polypeptides naturels plaide contre cette conception.

2. Anomalie de la synthèse des protéines liée à la présence, dans les cellules tumorales, d'un DNA anormal. Les protéines élaborées posséderaient, par hasard, une séquence d'acides aminés leur donnant une activité biologique et immunologique détectables.

3. Hybridation cellulaire (Warner, 1974) sous l'influence d'un virus oncogène. Elle explique la sécrétion hormonale par des cellules dont la morphologie n'est pas endocrinienne.

Les Marqueurs Tumoraux

Les syndromes paranéoplasiques réalisent des tableaux cliniques variés qui précèdent le plus souvent la découverte de l'affection maligne sous-jacente. Sa détection précoce par des marqueurs tumoraux constitue l'un des grands espoirs de la médecine.

Polypeptides hormonaux et traceurs placentaires

Qu'il s'agisse des polypeptides hormonaux analogues à ceux qui ont été détaillés, de l'hormone chorionique somato-mammotrophique ou des phosphatases alcalines d'origine placentaire, l'interprétation des résultats se heurte aux difficultés techniques rencontrées dans leur dosage, qui tiennent en partie à leur taux souvent infime (de l'ordre du ng/ml) et à leur hétérogénéité de structure. Enfin, un même polypeptide peut être sécrété par les tumeurs les plus variées ou lors d'affections non tumorales (Vaitukaitis, 1974, 1975); et l'absence fréquente de parallélisme entre l'évolution de la tumeur sans traitement et le taux du marqueur (Weintraub, 1973) limite considérablement l'intérêt de ces marqueurs pour le dépistage précoce des affections cancéreuses.

Antigènes carcino-foetaux

La mise en évidence d'antigènes carcino-foetaux a fait naître ces quinze dernières années de grands espoirs pour le diagnostic précoce des cancers: hépatomes ou cancers du colon en particulier. Les deux antigènes les plus utilisés actuellement sont l'alphafoetoprotéine (AFP) et l'antigène carcino-embryonnaire (ACE).

1. *L'alphafoetoprotéine.* Mise en évidence par Abelev et Perova en 1963 cette glycoprotéine de PM 70,000 peut être détectée par diverses techniques immunologiques; immunodiffusion, immunoelectrophorèse et surtout radioimmunologie qui décèle des taux inférieurs à 0.001 µg/ml.

Présente normalement chez le fœtus où elle est synthétisée par les hépatocytes périvasculaires (Abelev, 1971), elle disparaît pratiquement trois semaines après la naissance. Sa réapparition traduit alors, mise à part une possible hépatite virale, le plus souvent l'existence d'un hépatoblastome, plus rarement d'un tératoblastome.

Chez l'adulte, en dehors de la grossesse, elle est retrouvée dans 60 pour cent à 80 pour cent des cas d'hépatomes, surtout chez les africains ou les asiatiques. Les techniques les plus récentes la retrouvent même dans près de 90 pour cent des cas (Chayvialle et Ganguli, 1973;

Massayef *et al.*, 1974; Hirsch-Marie et Huguet, 1972), sans qu'il y ait de corrélation entre le taux et la taille de la tumeur. Plus rarement, on la met en évidence au cours de cancers secondaires du foie (Bernades *et al.*, 1971) ainsi qu'au cours d'hépatopathies non néoplasiques surtout lorsque la cytolysé est importante: hépatite virale. Pour Opolon *et al.* (1973), son dosage revêt une importance pronostique majeure dans l'atrophie aiguë du foie car elle traduit l'existence d'une régénération cellulaire.

Enfin, chez la femme enceinte, elle est présente normalement dans le sang, mais son étude dans le liquide amniotique est intéressante: son augmentation traduisant une souffrance variée, une mort foetale ou une malformation du tube neural.

2. *L'antigène carcino-embryonnaire*. Découvert en 1965, simultanément par Gold et Freedman (1965) dans les cancers coliques et par Von Kleist et Burtin (1966), cet antigène n'est jamais complètement absent des tissus normaux et circule à l'état normal chez l'adulte, à un taux inférieur à 2.5 ng/ml de sérum (Von Kleist, 1976).

L'ACE a été mis en évidence dans le sérum des sujets atteints de la plupart des cancers digestifs (Thompson *et al.*, 1969), mais aussi d'autres tumeurs, mammaires, gynécologiques ou pulmonaires (Laurence *et al.*, 1972). On a pu retrouver des taux anormaux d'ACE dans les cirrhoses éthyliques, les pancréatites chroniques, les polypes colo-rectaux et certaines affections inflammatoires de l'intestin, à savoir la rectocolite hémorragique et surtout la maladie de Crohn (Moore *et al.*, 1972; Rule *et al.*, 1972).

La détection de cet antigène n'est donc nullement synonyme d'affections cancéreuses mais il est très rare de trouver des taux sériques élevés d'ACE en l'absence de dégénérescence maligne. Signalons cependant que Meriadec de Byans et coll. (1976) ont retrouvé des taux supérieurs à 10 ng/ml chez 26 pour cent de fumeurs contre 2 pour cent dans une population témoin, de même que Massart et coll. (1976) dans 36 pour cent des cas d'intoxication aiguë alcoolique.

Dans les processus cancéreux, il existe une relation assez directe entre le taux de l'ACE, et surtout la présence de métastases hépatiques (Zamcheck, 1974). L'existence d'un taux élevé d'ACE est donc un élément de fâcheux pronostic dans un bilan pré-opératoire de tumeur digestive, faisant craindre une extension du cancer ou des métastases (Booth *et al.*, 1974; Chu *et al.*, 1974). Après exérèse chirurgicale, radio- ou chimiothérapie, des dosages répétés de l'antigène peuvent servir à la surveillance, la persistance d'ACE quinze jours après le traitement traduisant l'existence d'un reliquat tumoral ou de métastases (Neville et Lawrence, 1974).

D'autres marqueurs tumoraux sont à l'étude

Ce sont: l'antigène du tissu glial, l'antigène du tractus urinaire, complexe carcino-embryonnaire pancréatique (Banwo, 1974), la ribonucléase sérique présente dans 92 pour cent des cancers du pancréas en l'absence d'insuffisance rénale (Reddi et Hollan, 1976).

Cependant, comme les précédents, aucun ne s'est

révélé spécifique ni d'un type de tumeur, ni même plus généralement des processus tumoraux.

This article is based on a paper read at the Fourth Conference of the European Association of Internal Medicine (AEMIE) held in Strasbourg in April 1977.

Bibliographie

- Abelev, G. I. (1971) *Advances in Cancer Research*, 14, 295.
 Abelev, G. I. and Perova, S. D. (1963) *Transplantation*, 1, 174.
 Aisenberg, A. C. (1962) *Journal of Clinical Investigation*, 41, 1964.
 Akoun, G., Huchon, G., Herson, S., Marsac, J., Isaac, R. and Girard, F. (1976) *Annales de Médecine Interne*, 127, 899.
 Albright, F. (1941) *New England Journal of Medicine*, 225, 789.
 Amatruda, T. T. and Upton, G. V. (1974) *Annals of the New York Academy of Sciences*, 230, 168.
 Banwo, O. (1974) *Lancet*, 1, 643.
 Bazex, A., Salvador, R., Dupre, A. and Christol, B. (1965) *Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 72, 182.
 Beck, J. S., Porteous, I. B. and Villyot, J. L. (1970) *Journal of Pathology*, 101, 59.
 Becker, K. L., Cottrell, J., Moore, C. F., Winnacker, J. L., Matthews, M. J. and Kats, S. (1968) *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 28, 809.
 Bernades, P., Smadja, M., Rueff, B. and Uriel, J. (1971) *La Presse Médicale*, 79, 1585.
 Booth, S. N., Jamieson, G. C. and King, J. P. (1974) *British Medical Journal*, 4, 183.
 Braunstein, G. D., Bridson, W. E., Glass, A., Hull, E. and McIntyre, K. R. (1972) *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 35, 857.
 Brodovsky, H. S., Samuels, M. L., Migliore, P. J. and Howe, C. D. (1968) *Archives of Internal Medicine*, 121, 71.
 Cameron, D. P., Burger, H. G., De Kretzer, D. M., Catt, K. J. and Best, J. B. (1969) *Australasian Annals of Medicine*, 18, 143.
 Cantrell, E. G. (1969) *British Medical Journal*, 2, 739.
 Chayvialle, J. A. P. and Ganguli, P. C. (1973) *Lancet*, 1, 1355.
 Chu, T. M., Holyoke, E. D. and Murphy, G. P. (1974) *New York State Journal of Medicine*, 74, 1388.
 Cornig, H. J. (1939) 'Une forme nouvelle de la maladie de Hodgkin: lymphogranulomatose maligne à type de néphrose lipidique.' Thèse de Médecine Paris, No. 517.
 Costanza, M. E., Pinn, N., Schwartz, R. S. and Nathanson, L. (1973) *New England Journal of Medicine*, 289, 520.
 Creevy, C. D. (1935) *Archives of Internal Medicine*, 55, 895.
 Desché Labarthe, S., Schaeffer, A., Boccon Gibod, L., Aboulker, P. and Laroche, Cl. (1971) *Annales de Médecine Interne*, 122, 281.
 Epstein, S., Ranchod, M., Golod, S. and Wain, P. R. (1973) *Cancer*, 32, 476.
 Faiman, C., Colwell, J. A., Ryan, R. J., Hershman, J. M. and Shields, T. W. (1967) *New England Journal of Medicine*, 277, 1395.
 Gagliano, R. G., Costanzi, J. J., Beathard, G. A., Sarles, H. E. and Bell, J. D. (1976) *American Journal of Medicine*, 60, 1026.
 George, J. M., Capen, C. C. and Philips, A. S. (1972) *Journal of Clinical Investigation*, 51, 141.
 Gerber, M. A. and Paronetto, F. (1971) *Lancet*, 1, 1097.
 Ghosh, (Banerji) L. and Muehrcke, R. (1970) *Annals of Internal Medicine*, 72, 379.
 Gold, P. H. and Freedman, S. (1965) *Journal of Experimental Medicine*, 122, 467.
 Greenberg, E., Divertic, M. B. and Woolner, L. B. (1964) *American Journal of Medicine*, 36, 106.
 Greenberg, P. B., Beck, C., Martin, T. J. and Burger, H. G. (1972) *Lancet*, 1, 350.
 Groshong, T., Mendelson, L., Mendoza, S., Bazaral, M. and Hamburger, R. (1973) *Journal of Pediatrics*, 83, 767.
 Gross, L. (1965) *Perspectives in Virology*, 4, 226.
 Hamburger, J., Richet, G., Crosnier, J., Funck-Brentano, J. L., Antoine, B., Ducrot, H., Méry, J. P. and De Montera, H. (1968) *Nephrology*, Vol. 1, p. 226. Philadelphia: W. B. Saunders.
 Hennen, G., Pierce, J. G. and Freychet, P. (1969) *Journal of Clinical Endocrinology*, 29, 581.

- Higgins, M. R., Randall, R. E. and Still, W. J. R. (1974) *British Medical Journal*, 3, 450.
- Hillyard, C. J., Coombes, R. C., Greenberg, P. B. and McIntyre, I. (1975) *Journal of Endocrinology*, 66, 1.
- Hirata, Y., Matsukura, S., Imura, H., Nakamura, M. and Tanaka, A. (1976) *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 42, 33.
- Hirsch, M. S. and Allison, A. C. (1969) *Nature (London)*, 223, 739.
- Hirsch-Marie, H. and Huguet, C. (1972) *Archives Françaises des Maladies de l'Appareil Digestif*, 61, 463.
- Hollifield, J. W., Page, D. L., Smith, C., Michelakis, A. M., Staab, E. and Rhamy, R. (1975) *Archives of Internal Medicine*, 135, 859.
- Imura, H., Matsukura, S., Yamamoto, H., Hirata, Y., Nakai, Y., Endo, J., Tanaka, A. and Nakamura, M. (1975) *Cancer*, 35, 1430.
- Job, J. C., Chaussain, J. L., Franchimont, P. and Rolland, A. (1975) *Archives Françaises de Pédiatrie*, 32, 471.
- Jones, K. L. (1974) *Annals of the New York Academy of Sciences*, 230, 195.
- Kiely, J. M., Wagoner, R. D. and Holley, K. E. (1969) *Annals of Internal Medicine*, 71, 1159.
- Kirschner, M. A., Cohen, F. B. and Jespersen, D. (1974) *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 39, 112.
- Lagrué, G., Xheneumont, S., Branallec, A. and Weil, B. (1975) *Lancet*, 1, 217.
- Landon, L., Peart, J. and Peart, W. S. (1967) *Acta Endocrinologica*, 56, 321.
- Laroche, Cl., Caquet, R., Crémer, G. A., Detilleux, M., Letellier, P. and Séréni, D. (1977) *Proceedings of the Congrès Français de Médecine, Paris*, September 1977.
- Laurence, D. J. R., Stevens, U. and Betelheim, R. (1972) *British Medical Journal*, 3, 605.
- Lee, J. C., Yamauchi, H. and Hopper, J. (1966) *Annals of Internal Medicine*, 64, 41.
- Levine, R. J. and Metz, S. A. (1974) *Annals of the New York Academy of Sciences*, 230, 533.
- Lewis, M. G., Loughridge, L. W. and Phillips, T. M. (1971) *Lancet*, 2, 134.
- Massart, J. P., Meriadec, B., Klepping, C. and Martin, F. (1976) *Bulletin du Cancer*, 63, 639.
- Massayef, R., Bonet, C. and Drouet, J. (1974) *Digestion*, 10, 17.
- Mellors, R. C. (1972) *Journal of Experimental Medicine*, 133, 113.
- Mena, E., Bull, F. E., Bookstein, J. J., Goldstein, H. M., Neiman, H. L., Thornbury, J. B. and Chiu Guat Lim (1974) *Radiology*, 111, 65.
- Meriadec de Byans, B., Du Cimetierre, P., Salard, J. L., Richard, J. L. and Henry, R. (1976) *Bulletin du Cancer*, 63, 649.
- Miller, D. G. (1967) *Annals of Internal Medicine*, 66, 507.
- Moo Nahm Yum, Edwards, J. L. and Kleit, S. (1975) *Archives of Pathology*, 99, 645.
- Moore, T. L., Kantrowitz, P. A. and Zamcheck, N. (1972) *Journal of the American Medical Association*, 222, 944.
- Neville, A. M. and Laurence, D. J. (1974) *International Journal of Cancer*, 14, 1.
- Nieburg, H. E., Paretz, A. D., Perez, V. and Boudreau, C. (1965) *Archives of Pathology*, 80, 262.
- O'Connor, G. T., Correa, P., Christine, B., Axtell, L. and Myers, M. (1973) *National Cancer Institute Monographs*, 36, 3.
- Ooi, B. S., Orlina, A. R. and Masaitis, L. (1974) *Lancet*, 3, 1348.
- Opolon, P., Hirsch-Marie, H., Gateau, P. and Caroli, J. (1973) *Annales de Médecine Interne*, 126, 883.
- Orth, D. N. (1973) *Journal of Clinical Investigation*, 52, 1756.
- Pearse, A. C. E. (1969) *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 17, 303.
- Pearse, A. C. E. and Polak, J. M. (1971a) *Histochemie*, 27, 96.
- Pearse, A. C. E. and Polak, J. M. (1971b) *Gut*, 12, 783.
- Plager, J. and Stutzman, L. (1971) *American Journal of Medicine*, 50, 56.
- Ratcliffe, J. C., Scott, A. P., Bennet, H. P., Lowry, P. J., McMartin, C., Strong, J. A. and Walbaum, P. P. (1973) *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 2, 51.
- Raymond, L. and Sherman, M. D. (1972) *American Journal of Medicine*, 52, 699.
- Reddi, K. K. and Hollan, J. F. (1976) *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 73, 2308.
- Riggs, B. L., Arnaud, C. D., Reynolds, J. C. and Smith, L. H. (1971) *Journal of Clinical Investigation*, 50, 2079.
- Rosse, W. F. (1964) *Blood*, 24, 739.
- Rule, A. M., Straus, E., Vandevoorde, J. and Janowitz, H. D. (1972) *New England Journal of Medicine*, 287, 24.
- Shalhoub, R. J. (1974) *Lancet*, 2, 556.
- Shapiro, M., Nicholson, W. E., Orth, D. N., Mitchell, W. M. and Liddle, G. W. (1971) *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 33, 377.
- Sparagana, M., Phillips, G., Hoffman, C. and Kucera, L. (1971) *Metabolism*, 20, 730.
- Stauffer, M. H. (1961) *Gastroenterology*, 40, 694.
- Tashjian, A. H. Jr., Voelkel, E. F., Levine, L. and Goldhaber, P. (1972) *Journal of Experimental Medicine*, 136, 1329.
- Thomson, D. M., Krupey, J., Freedman, S. O. and Gold, P. H. (1969) *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, 64, 161.
- Upton, G. V. and Amatruda, T. T. Jr. (1971) *New England Journal of Medicine*, 285, 419.
- Utz, D. C., Warren, M. M., Gregg, J. A., Ludwig, J. and Kelalis, P. P. (1970) *Proceedings of the Mayo Clinic*, 45, 161.
- Vaitukaitis, J. L. (1974) *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 4, 276.
- Vaitukaitis, J. L. (1975) *New England Journal of Medicine*, 293, 1370.
- Vermillion, S. E., Morlock, C. G., Bartholdmen, L. G., Panayotis, P. and Kelalis, P. (1970) *Annals of Surgery*, 171, 130.
- Vishnu Moorthy, A., Stephen, W., Zimmerman, P. M. and Burk, H. (1976) *American Journal of Medicine*, 61, 471.
- Von Kleist, S. (1976) *La Revue de Médecine*, 39, 2133.
- Von Kleist, S. and Burtin, P. (1966) *Compte rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences, (Paris)*, 263, 1543.
- Walsh, P. N. and Kissane, J. M. (1968) *Archives of Internal Medicine*, 122, 214.
- Warner, T. F. (1974) *Lancet*, 1, 1259.
- Warren, M. M., Kelalis, P. P. and Utz, D. C. (1970) *Journal of Urology (Baltimore)*, 104, 376.
- Weintraub, B. P. (1973) *Metabolism*, 22, 1119.
- Zamcheck, N. (1974) *Advances in Internal Medicine*, 19, 413.
- Zidar, B. L., Shaddock, R. K., Winkelstein, A., Ziegler, Z. and Hawker, C. D. (1976) *New England Journal of Medicine*, 295, 692.
- Zusman, R. M., Snider, J. J., Cline, A., Caldwell, B. V. and Speroff, L. (1974) *New England Journal of Medicine*, 290, 843.