HAL
open science

Les cellules endocrines de la muqueuse gastrique : revue de la littérature

Arthur N'Golet

To cite this version:

Arthur N'Golet. Les cellules endocrines de la muqueuse gastrique : revue de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 1976. dumas-00833203

HAL Id: dumas-00833203

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00833203

Submitted on 12 Jun 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Joseph Fourier GRENOBLE MEDECINE

SICD1 Bibliothèques de l'UJF et de Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE SCIENTIFIQUE
ET MEDICALE DE GRENOBLE

1er ex

Année 1976

N° d'Ordre : 51

LES CELLULES ENDOCRINES DE LA MUQUEUSE GASTRIQUE
(Revue de la littérature)

BIBLIOTHÈQUE INTERUNIVERSITAIRE
GRENOBLE
MÉDECINE-PHARMACIE

THESE

présentée

à la Faculté de Médecine

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

par

Monsieur N'GOLET Arthur

né à BRAZZAVILLE (Congo)

soutenue publiquement le 6 Mai 1976 devant la Commission d'Examen :

MM. P. COUDERC Président

C. MOURIQUAND

M. RACHAIL

Dr H. FAURE

UNIVERSITE SCIENTIFIQUE
ET MEDICALE DE GRENOBLE

Année 1976 N° d'Ordre :

LES CELLULES ENDOCRINES DE LA MUQUEUSE GASTRIQUE (Revue de la littérature)

THESE

présentée

à la Faculté de Médecine

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

par

Monsieur N'GOLET Arthur

né à BRAZZAVILLE (Congo)

soutenue publiquement le 6 Mai 1976 devant la Commission d'Examen :

MM. P. COUDERC Président

C. MOURIQUAND

M. RACHAIL

Dr H. FAURE

A mon père et à ma mère,

en témoignage de mon affection et de ma gratitude.

A ma femme,

pour son amour
pour sa contribution
et pour sa patience.

A notre progéniture,

A mes beaux-parents,

A mon parrain,

A tous les miens. A tous mes amis

A NOTRE MAITRE et PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur P. COUDERC

Professeur d'Anatomie-Pathologique

La confiance sans cesse renouvelée qu'il nous accorde depuis trois ans en nous faisant participer à la vie de son service, nous a permis d'apprécier, chaque jour, son amour du travail, sa curiosité intellectuelle et ses dons d'enseignant.

Ses grandes qualités humaines n'ont d'égales que sa compétence.

Fier d'être son élève, nous voulons lui témoigner, par notre travail, notre très grande admiration et notre sincère attachement.

A Monsieur le Professeur C. MOURIQUAND

Professeur d'HISTOLOGIE

C'est un très grand honneur pour nous qu'il ait accepté de nous juger. Nous avons pu, en cours d'étude de médecine, apprécier la grande richesse de son enseignement. Son indulgence et sa disponibilité nous ont touché.

Qu'il veuille trouver ici, l'expression de notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur M. RACHAIL

Professeur Agrégé de Médecine interne,

Il nous a été donné d'apprécier la richesse et la précision de son enseignement à la Faculté de Médecine.

Sa présence, parmi nos juges, nous donne l'occasion de lui exprimer nos remerciements et notre profonde admiration.

A Madame le Docteur H. FAURE
Assistant - Chef de travaux au
Laboratoire d'Anatomie-Pathologique

C'est une grande joie pour nous qu'elle ait accepté de nous juger. Nous savons que le sujet l'intéresse particulièrement.

Son enthousiasme, ses qualités pédagogiques, son sens de rigueur et de discipline nous ont touché.

Nous la remercions.

A Monsieur le Docteur B. PASQUIER
Assistant chef de travaux
Laboratoire d'Anatomie-Pathologique

Nous sommes sensibles à son dynamisme constant, sa sympathie et son efficace participation à l'élaboration de ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de notre sincère admiration.

A Madame le Docteur H. MARTIN
Chef de travaux

Nous tenons à la remercier pour son enseignement éclairé et ses conseils en hématologie et en dermatologie.

A Madame le Docteur D. PASQUIER

Dont nous apprécions la conscience professionnelle, la grande disponibilité et l'esprit de collaboration.

A Monsieur le Docteur M.H. PANH

Nous le remercions pour sa contribution journalière à notre formation de pathologiste.

Aux externes du Laboratoire d'Anatomie-Pathologique

A Madame E. BRAMBILLA,
Interne

A Madame L. DAVALLET

Sans elle cette thèse n'aurait pu être menée à terme à la date convenue. Nous lui sommes reconnaissant de sa gentillesse.

A tout le personnel de ce service.

A nos confrères congolais de Grenoble.

Monsieur le Docteur GAZANIA
Monsieur le Docteur GAMPOURO
Monsieur le Docteur MILONGO
Monsieur le Docteur N'TARI
Madame le Docteur Odile ABELE

A tous les étudiants congolais en Médecine

A tous les étudiants Africains de Grenoble.

A Messieurs et Mesdames DIAFOUKA et N'GOLLET.

A Kenny, Lydie, Eric, et Serge.

A Martin : du courage !

A Marceline et Antoine OUABONZI
en témoignage de notre vieille amitié.

Aux BIZAMBA, GANZAMI, LOUNGOUALA, MAVOUNIA ....

A tous ceux dont les noms ne sont pas mentionnés.

INTRODUCTION

Les notions histophysiologiques classiques des cellules secrétantes de la muqueuse gastrique encore en vigueur il y a une décennie, indiquait comme seuls éléments principaux de l'estomac, les cellules principales et les cellules bordantes élaborant respectivement la pepsine et l'acide chloridrique. L'aspect neuro-endocrinien de la muqueuse gastrique y fait figure de parent pauvre.

Une hormone, la gastrine, détectée au niveau du pylore, laissait suspecter une fonction endocrine, mais l'imprécision demeurait totale quant à l'origine cellulaire de cette substance. De surcroît, l'existence de cellules neuro-endocrines appelées "cellules argentaffines" ou "cellules entérochromaffines" était connue dans l'estomac uniquement par les spécialistes.

Depuis une dizaine d'années toutefois, s'est peu à peu substituée et élaborée une terminologie nouvelle en rapport avec les caractères fonctionnels et ultrastructuraux des cellules épithéliales du revêtement gastrique.

Parallèlement, des études morphologiques et fonctionnelles rapprochant les cellules endocrines de l'estomac de celles observées dans d'autres organes, leur trouvèrent des caractères communs suggérant l'existence d'un système endocrinien diffus (S.E.D.)* dont les représentants gastriques ne sont que des éléments spécialisés.

Ces notions rapidement soutenues par la découverte, pour plusieurs de ces cellules, de propriétés enzymologiques et biochimiques communes (propriétés "A.P.U.D.")**, se sont complétées par la démonstration de leur origine embryologique commune vraisemblablement à partir des crêtes neurales.

Dès lors, la conception sur le plan digestif général d'un ensemble neuro-endocrinien rompant avec les schémas histophysiologiques classiques s'est de plus en plus imposée. L'existence d'une pluralité de cellules neuro-endocrines

* Le "système endocrinien diffus" pourra être abrégé en "S.E.D." dans la suite de ce texte.

** A.P.U.D. : "Amines and amines Precursors Uptake and Decarboxylation".

dans la muqueuse gastrique ne fait plus aucun doute. La participation de l'estomac dans les "polyadénomatoses endocriniennes", les caractères histologiques et biologiques complexes des tumeurs dites "carcinoïdes" développées à partir de ces cellules, expliquent l'intérêt de plus en plus croissant de l'étude du S.E.D.

Dans ce domaine de recherche mouvant soumis à la rapide évolution des techniques d'investigation, les controverses sont nombreuses. Le but de ce travail est de rassembler, sous une forme si possible cohérente et avec un souci d'unité, l'ensemble des acquisitions actuelles sur l'histologie de la muqueuse gastrique. Nous avons pour ce faire, délibérément renoncé à certaines nuances dont l'intérêt n'est pas pour autant méconnu. Parfois, par préoccupation didactique, nous avons été contraints de scinder des notions très liées entre elles. En somme, cet essai a surtout pour objectif de constituer une étape et de servir de base à des travaux ultérieurs d'observations personnelles et de corrélations anatomo-cliniques.

PREMIERE PARTIE

PREMIERE PARTIE

HISTORIQUE DES CELLULES NEURO-ENDOCRINES DU TUBE DIGESTIF

L'historique des cellules neuro-endocrines gastriques et intestinales situe, de façon complète, les différents problèmes posés par ces éléments pour s'imposer en tant qu'entité histologique. Il est par conséquent indispensable, pour suivre le cheminement des idées, de détailler un peu plus l'évolution des faits.

De la "cellule argentaffine" aux différents types cellulaires actuellement connus, quatre grandes étapes jalonnent l'histoire des cellules neuro-endocrines des muqueuses gastro-intestinales :

1°) l'identification de la cellule argentaffine et de son rôle neuro-endocrinien.

2°) le rattachement de la cellule à un système : le système endocrinien diffus.

3°) la mise en évidence pour certains secteurs du système d'un profil biochimique commun : isolement du système A.P.U.D.

4°) l'étape actuelle : période d'identification des différents types cellulaires et de leur fonction avec apparition de problèmes de nomenclatures.

I - IDENTIFICATION DE LA CELLULE ARGENTAFFINE ET DE SON ROLE NEURO-ENDOCRINIEN

En 1914, MASSON (77) reconnaissait dans deux carcinoïdes appendiculaires des paragangliomes d'un type spécial dont "la disposition est très

semblable à celle que présentent les glandes endocrines, mais ne rappelle exactement aucune des glandes connues". Il chercha dans l'intestin le point de départ de ces tumeurs, et pensa aux "cellules entérochromaffines" que l'on connaissait depuis longtemps.

HEIDENHAIN en 1870 (57) avait en effet observé, dans la partie profonde des glandes de l'estomac du lapin des cellules colorées en brun par les solutions de bichromate.

Plusieurs auteurs avaient par la suite décrit de telles cellules dans les muqueuses digestives d'espèces variées: il s'agit, pour ne citer que les auteurs les plus connus, (voir chapitre de G. LEFRANC et coll., 65), de KULTSCHITZKY (1897), de SCHMIDT (1905),de CIACCIO (1907) et de KAUFMANN-WOLF (1911).

Dans la même observation, MASSON signalait que ne pouvant imprégner au chrome les cellules tumorales parce qu'elles avaient été fixées par le "formol-picrique-bouin", il les traita par l'argent ammoniacal et constata leur aptitude à réduire l'argent ; dès lors on appela "cellules argentaffines" ces éléments auxquels était déjà attribuée une multitude de noms : "cellules chromaffines", "cellules claires","cellules entérochromaffines", "cellules à granulations basales", "chemoregulator zellen", etc...

De ces données historiques ressortaient deux ordres de faits :

- d'une part, les caractères tinctoriaux de ces cellules dominés par leur capacité de réduction des sels d'argent ou de chrome (argentaffinité ou chromaffinité), à laquelle s'ajoute l'argyrophilie (DAWSON 1948 : 25), appréciable grâce à des techniques dans lesquelles l'argent n'est fixé par les cellules qu'en présence d'un agent réducteur.

- d'autre part, l'attribution par MASSON d'une fonction neuro-endocrine à ces cellules à partir des structures particulières de leur prolifération tumorale.

II - LE SYSTEME ENDOCRINIEN DIFFUS

C'est à FEYRTER (1954, 38) que revient le mérite d'avoir relié, dans un ensemble morphologique cohérent, ces notions antérieures fragmentaires et ses propres constatations. Etudiant le canal excréteur pancréatique, il met en

évidence dans l'épithélium une variété cellulaire différente des éléments cylindriques. Des affinités tinctoriales communes permettaient de les rapprocher des cellules composant les ilôts de LANGERHANS.

Ainsi FEYRTER isole un système cellulaire diffus dont les éléments sont dispersés de façon quasi-individuelle dans l'épithélium de revêtement excrétopancréatique : système ayant valeur d'un organe dans un autre organe, chacun d'eux doué de fonctions différentes.

De nombreux travaux ultérieurs dus à FEYRTER et à d'autres pathologistes dont A. PAGES en FRANCE, devaient affirmer l'existence de dispositifs semblables à ceux du tube digestif et du pancréas dans d'autres organes, et par conséquent confirmer l'autonomie d'un système endocrinien diffus, et enfin, d'établir une première carte de la topographie de ces éléments (Tableau I).

TOPOGRAPHIE DES CELLULES ENDOCRINES	A U T E U R S	
Pancréas	BAUMANN	1939
	ALTMANN	1940
	FERNER	1938-1942
	WALRAFF	1942
	STESSICK	1942
Estomac	HAMPERL	1927
	SHARPLES	1945
	FEYRTER & OERANKE	1948
	SAFAR	1950
Vésicule	ERSPAMER	1936
	CHRISTIE	1948
Appareil respiratoire	FROHLICH	1948
Appareil urinaire	FEYRTER	1951
	FROHLICH & LUDWIGO	1943
	FERENCZY & SCHUTZ	1944
	NEYMANN	1949
Appareil génital	FEYRTER & GRIESEMAN	1942
	PRETL	1944
Thyroïde	ALTMANN	1940
	PAGES	1955
Glandes mammaires & sudoripares	FEYRTER & VOGLER	1947
Plexus choroïdes	PAGES	1955

TABLEAU I : Répartition des cellules du système endocrinien diffus (S.E.D.)

Aux notions traditionnelles concernant les glandes endocrines, les unes compactes macroscopiquement visibles (thyroïde, glandes surrénales), les autres disséminés décelables seulement au microscope (cellules de LEYDIG, cellules de la granulosa), FEYRTER envisage donc l'hypothèse d'un troisième type structural : le système endocrinien diffus.(schéma I)

III - ISOLEMENT DU SYSTEME A.P.U.D.

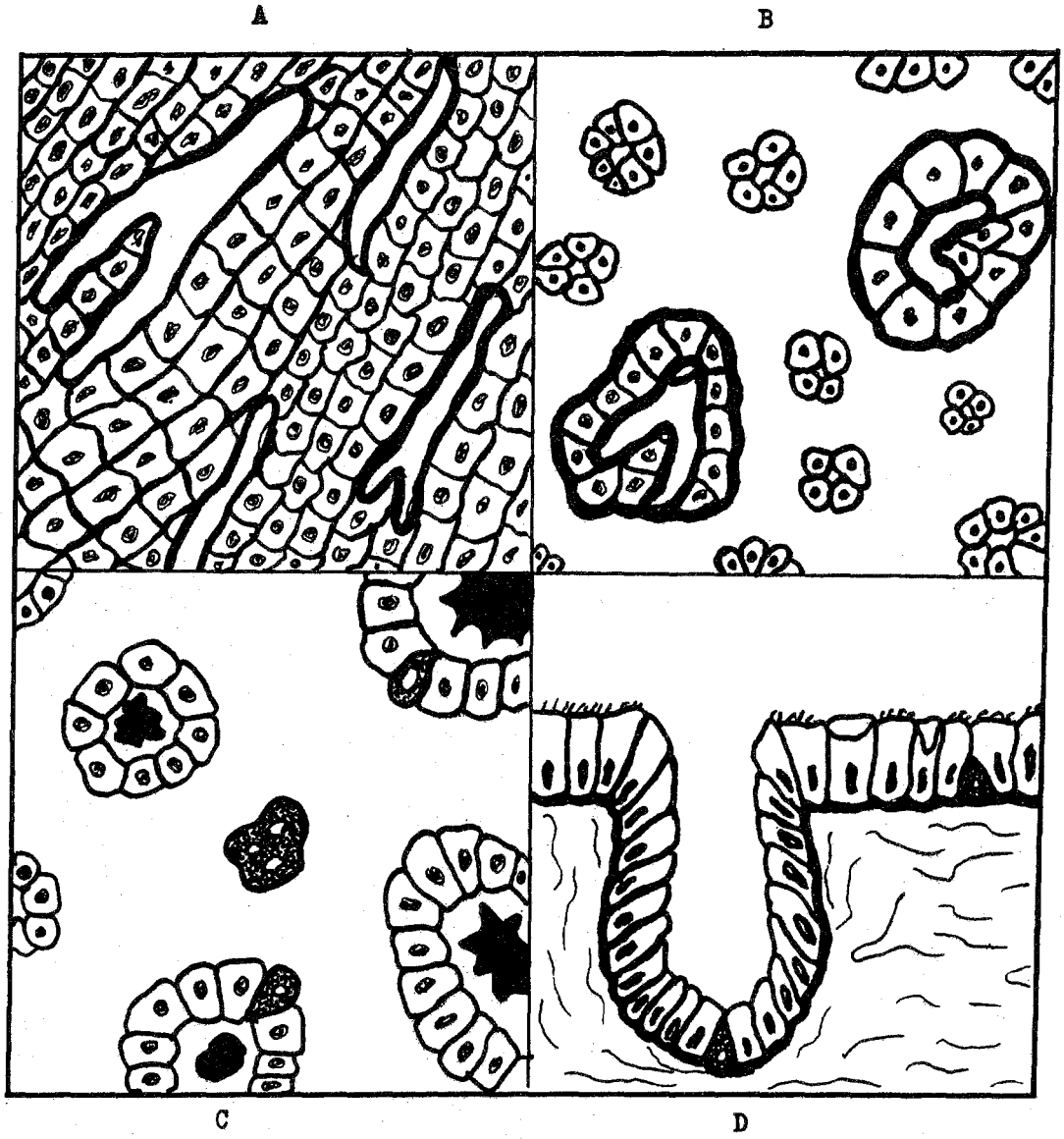
Depuis ces observations, on essaya d'analyser et de préciser les propriétés tinctoriales et les fonctions de ces cellules. Dans certaines d'entre elles, on mit en évidence de la sérotonine et de la dopamine pouvant expliquer, d'une part, leur capacité d'argento-réduction, et d'autre part, un nouveau caractère : la fluorescence spontanée de formolage.

Sortant du cadre digestif et comparant les propriétés biochimiques et enzymologiques de certains secteurs du S.E.D., PEARSE et coll. (94; 95; 100) remarquèrent l'aptitude de ces cellules à la captation de précurseurs d'amines, au stockage et à la synthèse d'amines biogènes ; une dénomination biochimique fut alors accordée à ces éléments dits "A.P.U.D." *, sigle correspondant aux termes de "Amines and amines Precursors Uptake and Decarboxylation".

IV - LA PERIODE ACTUELLE

Pour ce qui concerne l'identification des cellules du S.E.D. ou du système A.P.U.D. de l'estomac, de multiples travaux ultrastructuraux ont isolé de nombreuses variétés cellulaires sur des bases purement morphologiques. Mais comme l'élément sécrété par ces cellules n'était pas toujours identifié avec certitude, les divers auteurs ont choisi de les identifier soit par une lettre, soit par un chiffre romain. Très rapidement il s'en est suivi une grande confusion, certaines cellules manifestement analogues dans leurs caractères morphologiques, recevant des lettres ou des numéros différents selon la

* Ce sigle sera utilisé dorénavant de façon usuelle. Il est consacré par l'usage.



SCHEMA I : DIVERS TYPES DE GLANDES ENDOCRINES

A - Type compact : travées séparées par des sinusoïdes.

B - Type disséminé : îlots endocrines avec leurs sinusoïdes répartis dans un tissu exocrine.

C - Cellules du S.E.D. dans une glande endocrine de type folliculaire.

D - Cellules du S.E.D. dans un épithélium de revêtement.

conception des chercheurs ou selon leurs fonctions présumées.

Il faut attendre le congrès de WIESBADEN en 1969 (22) pour assister à une harmonisation et à un souci de langage commun. La période actuelle est marquée par une lente progression de la connaissance intime des cellules gastriques sous l'influence de techniques sélectives, ultrastructurales, ou à l'aide de marqueurs fluorescents ou radioactifs.

DEUXIEME PARTIE

BIBLIOTHÈQUE INTERUNIVERSITAIRE
GRENOBLE
MÉDECINE-PHARMACIE

DEUXIEME PARTIE

GENERALITES SUR LE S.E.D.

Comme dans la vésicule biliaire et dans le pancréas, aux sein des plexus choroïdes et de l'appareil génito-urinaire, le long de l'arbre respiratoire et de tout le tube digestif, les cellules endocrines de la muqueuse gastrique répondent au même schéma structural : celui du système endocrinien diffus décrit par FEYRTER.

CHAPITRE I

ASPECTS TOPOGRAPHIQUES ET MORPHOLOGIQUES DU S.E.D. -

Rapports avec les nerfs et les vaisseaux.

I - TOPOGRAPHIE

Différentes des cellules des glandes endocrines compactes ou disséminées classiques, il s'agit de cellules enclavées entre des éléments épithéliaux différentes d'eux par leur morphologie et leur fonction ; elles reposent sur la même membrane basale, mais leur pôle apical n'atteint pas toujours la surface de la lumière cavitaire ou glandulaire.

Elles pourraient par ailleurs, selon FEYRTER, après s'être multiplier au contact de cette même basale, s'évader de leur contexte tissulaire et former des amas en situation para-épithéliale. C'est ce processus que FEYRTER proposa de distinguer sous le nom d'endophytie.

II - MORPHOLOGIE

A - En microscopie optique

Isolées ou groupées en îlots de 5 ou 6 sur une section de glande ou de revêtement épithélial, ces cellules sont ovalaires ou en dômes, pouvant s'encastrer à la base d'une cellule exocrine et prendre une forme rameuse "en panier". Leur rapport nucléo-plasmatique est élevé, leur cytoplasme est clair (cellules à gastrine surtout) ou sombre (autres cellules). Leurs grains, lorsqu'ils sont visibles se trouvent le plus souvent en situation basale infra-nucléaire.

B - En microscopie électronique

En microscopie électronique, les premières observations eurent bien des difficultés à reconnaître parmi les cellules granuleuses "argentaffines" celles qui appartenaient au système endocrinien diffus. On se rend compte aujourd'hui que de nombreux auteurs prirent pour des cellules endocrines des éléments appartenant à d'autres lignées : CHRISTIE (1955), SCHOFIELD et SILVA (1968), STEPHENS et PFEIFFER (1968), et bien d'autres auteurs cités par G. LEFRANC et coll. (65).

- En effet, ce sont les grains de sécrétions qui ont le plus retenu l'attention des chercheurs.

  Les premières identifications cellulaires apparemment exactes furent effectuées en 1960 par LUSE et LACY (70), lorsqu'il virent dans une tumeur riche en 5-hydroxy-tryptamine des cellules reconnaissables à leur pleïomorphisme granulaire.

Le cytoplasme renferme un nombre variable de grains le plus souvent infra-nucléaires, parfois aussi latéro ou supra-nucléaires. Ces grains sont caractérisés par la diversité de leurs formes : fréquemment allongés, ils peuvent être elliptiques, en colonnes, triangulaires, carrés ou losangiques, ou encore arrondis, pyriformes, biconcaves ou réniformes. Leurs tailles varient de 100 à 700 nanomètres. Plusieurs autres caractères de ces grains servent de critères de distinction des différents types cellulaires : la densité et l'homogénéité ou non de la matrice, l'existence ou non d'un halo plus ou moins large la séparant de la membrane du granule.

- L'appareil de Golgi

Bien individualisé mais généralement peu développé, l'appareil de Golgi est proche du noyau, au-dessus ou au-dessous de lui. FORSSMANN, ORCI, PICTET, RENOLD et ROUILLER (41) décrivirent à son voisinage des vacuoles chargées d'un matériel dense, et dans les cellules atteignant la lumière glandulaire, des petites vésicules apicales de nature sans doute différente.

- L'ergastoplasme

Il est ici très abondant. Parfois lamellaire, il est en général éparpillé, et se rencontre surtout autour du noyau. On note des ribosomes libres, et parfois, quelques microfilaments.

- Les mitochondries

Leur nombre, leur forme, leur aspect et leur groupement, donnent matière à des descriptions variées (125, 17).
On peut cependant, d'après l'ensemble des travaux de ces auteurs, notamment d'après ceux de TRIER (124), leur souligner les caractères suivants : elles peuvent être isolées

ou groupées ; leur forme est cylindrique, allongée ; sur les coupes transversales, on délimite très facilement la chambre externe ; les crêtes sont espacées et paraissent perpendiculaires au grand axe.

- Le cytoplasme peut, particulièrement au niveau du pylore, entrer en rapport avec la lumière gastrique par un bouquet micro-villeux (41, 127).

- Le noyau

  De forme et de taille variable, il est central ou repoussé vers la lumière glandulaire.

  En somme, seuls les grains neuro-sécrétoires donnent une physionomie particulière aux cellules du S.E.D.

III - RAPPORTS AVEC LES NERFS ET LES VAISSEAUX

La mise en évidence dans ces cellules de sérotonine et de catécholamines, substances connues comme "médiateurs chimiques", incita de nombreux auteurs à étudier les rapports de ces éléments avec les nerfs d'une part, et les vaisseaux sanguins d'autre part.

Certains auteurs dont FRÖHLICH (cité par A. PAGES réf. n° 93 p.346), observèrent la pénétration de terminaisons nerveuses au sein même de ces cellules. Mais des travaux plus récents, de SOLCIA, CAPELLA et coll. notamment (22), paraissent contredire ces faits. Malgré la fréquence des terminaisons nerveuses au voisinage des cellules, il n'est souligné ici, ni pénétration nerveuse intracellulaire, ni jonction synaptique entre les filets nerveux et les cellules.

Quant aux vaisseaux sanguins, les capillaires présenteraient, d'après les mêmes auteurs, des parois fenêtrées en regard de ces cellules, semblables à celles observées dans les glandes endocrines classiques.

CHAPITRE II

GENESE et RENOUVELLEMENT

La détermination de l'origine embryologique des cellules endocrines de la muqueuse gastrique et du S.E.D. en général, ou l'étude de leur renouvellement, se heurte aux difficultés d'identification des éléments jeunes indifférenciés.

I - Apparition au cours de l'ontogénèse

Les données de la littérature sont souvent disparates, tenant sans doute aux variétés d'espèces étudiées et à l'inadéquation des techniques histologiques employées.

a) C'est ainsi que chez l'embryon de poulet, KULL (1925, 63) constate l'apparition des cellules argentaffines de l'intestin au 15è jour.
De leur côté CORDIER (1926, 21) puis MONESI (1960, 83) notent des cellules argyrophiles au 14è jour et des cellules argentaffines du 16è au 18è jour.
SIMARD et VAN CAMPENHOUT (1932, 112) constatent dans l'appendice iléo-caecal de l'embryon du poulet des cellules argentaffines et argyrophiles au 10è et au 11è jour chez le même animal;
DAWSON et MOYER (1948, 26) font état de cellules argyrophiles dans l'estomac au 8è jour.
Enfin selon ENEMAR, FALCK et HADANSON (1965, 31), PENTILLA et MUSTAKALLIO (1968, 103), les cellules à fluorescence jaune du duodénum sont reconnues au 14è jour.

A noter de surcroit que pour GHIDINI (1940, 47), le développement des deux types cellulaires, argyrophiles et argentaffines serait synchrone, ce qui n'apparaît pas évident pour la plupart des auteurs.

b) Quoiqu'il en soit, on peut considérer que pour le plus grand nombre de chercheurs, l'apparition de cellules argentaffines se ferait peu après la deuxième semaine de l'ontogénèse chez l'embryon du poulet, précédant de peu celle des cellules argyrophiles.

G. LEFRANC et coll. (1974, 66) confirment les grandes lignes de ces données dans leurs études chez le lapin.

c) Il faut indiquer de plus que le début de l'activité sécrétoire des cellules argentaffines ne semble pas différé, puisque chez le veau, la sérotonine responsable de la fluorescence jaune caractéristique devient détectable dès qu'apparaissent les premières cellules endocrines (FAUSTINI, 1955 : 37).

d) Chez l'embryon humain en dernier lieu, à l'aide de techniques en fluorescence, FALCK, HAKANSON, OWMAN et SJÖBERG (1967, 34) observent des cellules argentaffines et argyrophiles dans l'estomac, le duodénum et l'iléon entre la 12è et la 13è semaine de l'ontogenèse.

Ainsi les divergences recueillies à l'analyse rétrospective de la littérature ne sont pas très marquée et elles reposent sans doute sur des imperfections ou des inadéquations des techniques histologiques, aussi bien que sur des matériels d'analyse d'espèces différentes.

II - PROVENANCE EMBRYOLOGIQUE

On ne sait si les cellules endocrines des muqueuses gastrique et intestinale dérivent de l'épithélium digestif entoblastique, ou du mésoblaste, ou encore des crêtes neurales. Bien que l'origine à partir des crêtes neurales semble actuellement la plus admise (A. PAGES, 93), les éléments plaidant pour l'une ou pour l'autre des hypothèses paraissent constitués beaucoup plus d'arguments que de preuves histologiques proprement dites.

A - Théorie entoblastique

Estimant que les premières cellules argentaffines ne sont jamais situées qu'au sein de l'épithélium muqueux, de nombreux auteurs admirent une origine entoblastique à ces cellules endocrines : MASSON (1914, 77), HAMPERL (1925, 55), MONESI (1960, 82),

De même, FEYRTER ayant fait ses premières constatations sur le canal pancréatique fit découler de leur contexte tissulaire les "cellules claires" qu'il observa.

Cette conception fut soutenue par GILLMAN (1942, 49), tirant argument du fait que les cellules qui bordent une cavité primitive ont toujours un appareil de Golgi situé en regard de celle-ci, et qu'il en est de même des éléments auxquels il donne naissance. L'appareil de GOLGI de ces cellules est en effet supra-nucléaire ; mais cette règle ne serait sans doute pas absolue, puisque celui des cellules bordantes est lui, infra-nucléaire.

B - Théorie mésoblastique

KULL (63) et DIAS-AMADO (28), décrivent des cellules granuleuses qui semblaient venir du tissu conjonctif et pénétrer dans l'épithélium. Pour eux, il y avait là la preuve de l'origine mésoblastique de ces cellules ; mais TEHVER (121) rechercha en vain des comparables. TOWNSEND en 1961 (Chap. réf.n° 65) remarqua que sur des muqueuses en régénérescence, les cellules muqueuses du col ne se différencient jamais en cellules argyrophiles ; il en conclut que celles-ci ne peuvent provenir que du tissu conjonctif ambiant ou du sang, et ont donc une origine mésoblastique ; il s'agit là d'un argument et non d'une démonstration.

C - Théorie ecto-mésoblastique

Elle s'est élaborée progressivement à partir d'un certain nombre de constatations morphologiques.

- En premier lieu, sur la base d'affinités tinctoriales comme l'argentaffinité, l'origine ecto-mésoblastique d'éléments en

apparence aussi différents que les mélanocytes de la peau et les cellules de la glande médullo-surrénale fut soutenue.

- Pierre MASSON (77) à partir de 1914 avait suspecté l'origine nerveuse ou tout au moins ectoblastique des carcinoïdes de l'intestin, dont la cellule de KULTCHITZKY paraissait à ses yeux l'élément initial. Il y avait encore dans cette thèse une imprécision, car P. MASSON donnait à la cellule de KULTCHITZKY une origine entoblastique.

  FROHLICH vers 1951, souligne à son tour les relations entre les formations "glomiques" des voies respiratoires (artères de VON HAYEK) et des amas de cellules "carcinoïdes".

- C'est à A. PAGES (90, 91, 92, 93) que revient le mérite d'avoir démontrer l'origine ecto-mésoblastique des constituant du S.E.D., la crête neurale, sur la base d'arguments variés :

  * Arguments topographiques : l'ubiquité des cellules du S.E.D., englobant le secteur intestinal étudié par P. MASSON, et celui du pancréas par FEYFTER, mais débordant largement l'aire endodermique ;

  * Arguments tinctoriaux : l'argentaffinité et la chromaffinité de ces cellules comparables à celles des descendants de la crête neurale déjà connus ;

  * Arguments biochimiques : leur propriété commune de capter des amines ou leurs précurseurs et de les décarboxyler (propriétés A.P.U.D. de PEARSE) ;

  * Arguments pathologiques enfin : les associations lésionnelles très particulières aux tumeurs du S.E.D. comme le syndrome de LLOYD comprenant une polyadénomatose endocrinienne avec syndrome de ZOLLINGER-ELLISON.

1°) Mise en place embryologique du S.E.D.

Selon A. PAGES (93) la crête neurale, formation embryonnaire transitoire, de nature ecto-mésenchymateuse, rendant compte par conséquent de la plasticité de ces éléments, avec, en condition pathologique, des aspects sarcomateux ou formations de structures conjonctives authentiques, est en effet composée de cellules migratrices à diffusion extrême.

A la fermeture du tube neural, elles migrent ventralement en deux courants essentiels : l'un passe vers en dehors et en bas, entre le revêtement ectodermique et le dermatome, l'autre entre la moëlle et le myotome, abandonnant en cours de route, des amas fragmentés de façon segmentaire, pour donner l'ébauche des ganglions spinaux. Le reste poursuit sa route, en égrénant ses cellules entre la splanchnopleure et les viscères, notamment ceux dérivés de l'endoderme.

Ainsi, la presque totalité de l'embryon est colonisée par la crête neurale. Celle-ci donne naissance à des éléments nerveux particuliers (les ganglions spinaux, certains ganglions des nerfs crâniens et les ganglions symphatiques), à des éléments limitants et nourriciers (méninge molle, cellules de SCHWANN, microglie), à des cellules sécrétrices particulières (phéochromocytes, odontoblastes, mélanoblastes), enfin aux structures mésenchymateuses (notamment osseuses et cartilagineuses) de la tête et du cou. De la sorte, des rapports histogénétiques se trouvaient établis entre tous les secteurs du S.E.D., la médullo-surrénale, les gaines de SCHWANN et les cellules mélaniques (Tableau II)

2°) implications pathogéniques

Du point de vue pathogénique cette conception s'est de plus en plus justifiée car on peut, pour une fois, rallier une série de faits et d'associations lésionnelles relevant vraisemblablement des capacités pluripotentielles de la cellule-souche dérivée de la crête neurale.

a) Sur le plan morphologique

- Découverte de carcinoïde en dehors du tube digestif, glande salivaire : NICOD 1958, cité par A. PAGES (93) ;

DERIVES DE LA CRETE NEURALE

CELLULES DU S.E.D.

T. digestif
V. aériennes
App. urinaire
App. génital
Thyroïde

Organe insulaire du canal
Vésicule
Plexus
Glande mammaire

GLANDES ENDOCRINES COMPACTES

Hypophyse : MSH
ACTH
STH
Parathyroïdes
Insulo-pancréas

Cortico-surrénales
Testicules
Ovaires
Hypophyse : TSH
LTH
FSH
LH

CELLULES SECRETRICES SPECIALES

Phéochromocytes
Cellules paraganglionnaires
Mélanoblastes
Odontoblastes

CELLULES LIMITANTES ET NOURRICIERES

Méningothélium
C. de Schwann
Microglie

CELLULES NERVEUSES GANGLIONNAIRES

Spinales
Des nerfs crâniens
Sympathiques

CELLULES MESENCHYMATEUSES

Tête et cou

TABLEAU II : Les dérivés de la crête neurale

ovaire : MARTIN et coll. (1956, 76), TORVIK (1960; 123); col utérin : DRIESSENS et coll. cité par A. PAGES (93) ; thymus : ROSAI et AIGA (1972, 107), MANES et TAYLOR (1973, 75).

- Survenue au cours de carcinomes médullaires thyroïdiens de neurofibromatose de RECKLINGHAUSEN où les dysgénèses hamartiques de la crête neurale sont multiples (A. PAGES et coll. 1970; 91).

- Hyperplasie des cellules argentaffines gastro-intestinales et apparition de carcinoïdes chez des malades porteurs d'un carcinome rénal à cellules claires (FUNK et coll. 1964 : 45). Ce dernier n'étant pas bien entendu à inclure dans le système endocrinien diffus.

b) Sur le plan fonctionnel :

- Sécrétion de gastrine, de sécrétine, de glucagon et d'insuline par des néoformations développées en dehors du pancréas ou du tractus gastro-intestinal (bronche : SHAMES et coll. voir réf. n° 93, p. 348) ; médiastin : O'NEAL et coll. (85).

- Sécrétion de catécholamines par des carcinoïdes digestifs ou bronchiques (MELMON et coll. 1965 : 78) par des tumeurs pancréatiques (MURRAY et coll. 1961, cité par A.PAGES réf. 93 p. 348).

- Sécrétion de calcitonine par des carcinoïdes digestifs ou bronchiques et des phéochromocytomes (MILHAUD et coll. 1972 : 79).

III - RENOUVELLEMENT

Plusieurs auteurs s'accordent à reconnaître que l'on ne voit jamais de mitoses parmi les cellules argentaffines, même après traitement à la colchicine, bien que cette drogue diminue le nombre des cellules en même temps que

leur indice de granulométrie (GHIRINGHELLI et BERTACCINI, 1961). Les multiples travaux consacrés au renouvellement des cellules épithéliales ne concernent pas les cellules endocrines des muqueuses gastrointestinales ; font exception une étude de TOWNSEND (1961) signalant qu'après excision de la muqueuse gastrique les cellules argentaffines ne réapparaissent pas chez le rat avant le 20è jour, et surtout un travail de DESCHNER et LIPKIN (1966) qui, pour la première fois, décrivent les mitoses. Dans ces cellules, ces derniers auteurs effectuent un marquage à la thymidine tritiée de la muqueuse rectale humaine et après biopsies, ils révèlent les cellules argentaffines par diazo-réaction ; les mitoses seraient trente et une fois moins nombreuses que parmi les autres cellules épithéliales.

Le temps de regénération pourrait varier considérablement et le renouvellement complet de la population argentaffine nécessiterait 35 à 100 jours.

Ces résultats semblent n'avoir été ni infirmés, ni confirmés. Si ces notions sont vérifiées, ne peut-on pas se demander si des caryodiérèses sans cytodiérèses ne seraient pas à l'origine des rares cellules endocrines digestives binucléées observées par HAMPERL (55, 56) ?

*

* *

CHAPITRE III

ASPECTS CYTOCHIMIQUES

L'étude cytochimique du S.E.D. fait appartenir la plupart de ses éléments au système A.P.U.D. défini par PEARSE (94, 95). Cet auteur fit remarquer l'aptitude de ces cellules à la synthèse, au stockage et à la sécrétion d'amines biogènes et d'hormones polypeptidiques plus ou moins apparentées.

Mais cette conception semble s'être élargie, puisqu'elle rassemble dans ce cadre en réalité, trois groupes de propriétés diversement représentés dans chaque type cellulaire.

A - LES PLUS CONSTANTS SONT LES CARACTERISTIQUES A.P.U.D. PROPREMENT DITES :

"Amine and amine Precursor Uptake and Decarboxylation", ce sigle souligne les trois critères histochimiques de rassemblement de ces cellules :

1°) Fixation de précurseurs des amines biogènes

La 5-hydroxytryptophane (5 HTP) et la dihydroxyphenylalanine (DOPA).

2°) Présence dans le cytoplasme d'amines fluorogènes (sérotonine, catecholamines ou autre), soit primitives, soit par fixation secondaire après administration de 5-H.T.P. ou de DOPA, pour un groupe de cellules appelées "G.I.C." : gastro-intestinales captantes, (PRADAL et coll., 64) ou "enterochromaffin-like" (HAKANSON, 53, 54).

3°) Présence d'une décarboxylase de spécificité large, active sur la plupart des amino-acides aromatiques, dont la 5-H.T.P. et la DOPA.

B - UN COMPORTEMENT VOISIN VIS A VIS DE CERTAINES REACTIONS CYTOCHIMIQUES DE GROUPE DES GRANULES NEURO-SECRETOIRES, réactions des groupes phénoles, indoles, imidazoles, etc...

C - A CES NOTIONS SE SONT AJOUTEES D'AUTRES CONSIDERATIONS ENZYMOLOGIQUES EN RAPPORT AVEC LA DECOUVERTE DE NOUVELLES ACTIVITES ENZYMATIQUES POUR LESQUELLES ON A ESSAYE DE PRECISER L'IMPORTANCE METABOLIQUE.

C'est ainsi que l'on mit en évidence (17), dans les cellules A.P.U.D. gastro-intestinales, une estérase non spécifique, une cholinestérase, et des activités mono-amino-oxydase (M.A.O.) et alpha-glycéro-phosphate déshydrogénase.

Pour PEARSE (1971 : 100), les estérases et les cholinestérases se comporteraient en peptidases ou protéinases endocellulaires, participant aux transformations du précurseur hormonal ; l'activité alpha-glycérophosphate-ménadione-réductase (GPDH), vraisemblablement mitochondriale, interviendrait dans la synthèse accrue des phospholipides, nécessaires au cours du processus sécrétoire, pour constituer les enveloppes des granules. L'activité mono-amine-oxydase rencontrée dans certaines cellules ou tumeurs correspondantes, serait sans doute liée au "turn-over" des amines.

*
* *

Selon PEARSE le système A.P.U.D. englobe donc un nombre restreint de cellules réparties dans tout l'organisme. Ce concept doit toutefois être critiqué et les relations entre le système A.P.U.D. et le S.E.D. précisées.

1°) Critiques du système A.P.U.D.

Tel qu'il est défini par PEARSE il semble exister une certaine spécificité biochimique et tissulaire du système. Or, les critères de regroupement "A.P.U.D." sont applicable au "système mono-aminergique périphérique" en général, à savoir les récepteurs α et β cardio-vasculaires, les plaques motrices des muscles squelettiques, les complexes neuro-musculaires des glomi, etc...

Ces critères ne sont donc pas limités à un cadre cellulaire restreint comme le définit PEARSE. De plus, ce manque de spécificité se manifeste aussi à l'intérieur même du système A.P.U.D., puisque certains éléments échappent au schéma biochimique pré-établi de PEARSE : il en est ainsi des cellules histamino-sécrétrices. La présence d'histamine dans certaines cellules A.P.U.D. ou tumeurs correspondantes (BERGER G., 8), traduit en effet l'existence d'une L-histidine-décarboxylase de spécificité plus étroite que la décarboxylase commune.

2°) Les rapports entre le S.E.D. et le système A.P.U.D.

a) Si l'on fait une analyse mathématique des deux systèmes, il n'en résulte ni une superposition, ni une inclusion d'un ensemble dans l'autre, mais une intersection des deux systèmes, à savoir que des zones du S.E.D. n'appartiennent pas au système A.P.U.D., et inversement.

b) Mais beaucoup plus qu'une vision mathématique des choses, il s'agit en réalité, entre le système A.P.U.D. et le S.E.D., de deux concepts différents qui s'interpénètrent : le premier est histochimique ; le second se veut morphologique, topographique et fonctionnel. A la base du S.E.D. en effet, ce sont les caractères originaux de diffusion de ses constituants, et leurs rapports structuraux et fonctionnels particuliers avec le tissu épithélial environnant, qui sont pris en considération.

Or, décrit sur des critères essentiellement histochimiques, le système A.P.U.D. apparaît constitué d'éléments composites dont certains seulement font partie du S.E.D. tandis que les autres appartiennent aux glandes endocrines classiques (Tableau III).

On admet toutefois une unité au S.E.D. et au système A.P.U.D. : leur origine embryologique commune à partir de la crête neurale. Ce dernier point permet, notamment, d'expliquer qu'une même influence pathologique puisse peser à la fois sur les constituants des deux systèmes ; ainsi peut-on citer la fréquence de troubles pigmentaires cutanés au cours des carcinoïdes (A.PAGES, 1967, 90), l'association bien connue de syndrome carcinoïdien avec le syndrome d'hypercorticisme de CUSHING.

DERIVES DE LA CRETE NEURALE

CELLULES DU S.E.D.

T. digestif
V. aériennes
App. urinaire
App. génital
Thyroide

Organe insulaire du canal
Vésicule
Plexus
Glande mammaire

GLANDES ENDOCRINES COMPACTES

Hypophyse : MSH
ACTH
STH

Parathyroïdes
Insulo-pancréas

Cortico-surrénales
Testicules
Ovaires
Hypophyse : TSH
LTH
FSH
LH

CELLULES SECRETRICES SPECIALES

Phéochromocytes
Cellules paraganglionnaires
Mélanoblastes
Odontoblastes

CELLULES LIMITANTES ET NOURRICIERES

Méningothélium
C. de Schwann
Microglie

CELLULES NERVEUSES GANGLIONNAIRES

Spinales

Des nerfs crâniens
Sympathiques

CELLULES MESENCHYMATEUSES

Tête et cou

TABLEAU III : Le S.E.D. et le système A.P.U.D.

Le S.E.D. est placé dans un cadre interrompu

Le système A.P.U.D. dans un cadre continu

CHAPITRE IV

ASPECTS FONCTIONNELS DU S.E.D.

La découverte dans les différents secteurs du S.E.D. de substances à haute activité biologique entraîna, de toute évidence, le problème de leurs fonctions respectives. A ce propos, malgré les progrès de la biochimie et de la physiologie, la liste de l'ensemble des substances élaborées par le S.E.D. est sans doute loin d'être définitive. De plus, l'existence d'un cycle sécrétoire est seulement démontrée pour certaines d'entre elles ; quant aux mécanismes régulateurs, ils demeurent encore assez obscurs.

I - NATURE DES HORMONES SECRETEES

Deux étapes marquent l'évolution de nos connaissances des hormones du S.E.D.

1°) Identification d'amines biogènes et tentative d'établissement d'un modèle structural biochimique commun au système A.P.U.D.

Après la découverte de la sécrétine, la mise en évidence de la sérotine, de la dopamine et des catécholamines dans les divers secteurs du S.E.D. ou des tumeurs correspondantes furent à l'origine des travaux de PEARSE, qui soulignant par ailleurs leurs affinités aux précurseurs d'amines, pensa à l'élaboration, par l'ensemble de son système, d'hormones polypeptidiques plus ou moins apparentées, ayant des rapports plus ou moins précis avec des amines biogènes. Cette élaboration hormonale se ferait selon une chaîne de

réactions enzymatiques déterminée, l'action de la décarboxylase commune y jouant un rôle fondamental.

Ainsi, sans que l'on ait pu établir la structure chimique exacte de ces hormones, presque tous les secteurs du S.E.D. furent affectés d'un baptême prospectif : sécrétion de "pneumokinine" par les cellules endocrines bronchiques ; d'une "urogastrone" par celles du tractus uro-génital ; élaboration de calcitonine par les cellules C de la thyroïde, de sérotonine par les cellules entérochromaffines du tube digestif, etc...

2°) Analyse structurale fine et bilan provisoire

Vue sous l'angle A.P.U.D., l'étude des différentes hormones dans le cadre d'un système biochimique précis, paraissait relativement aisée. Mais à l'instar de l'histamine, l'élaboration de toutes les hormones du S.E.D. ne peut pas s'inscrire dans un schéma biochimique pré-établi ; de même que l'on ne peut pas actuellement limiter l'activité de toutes les cellules du S.E.D. à un seul type de sécrétion.

L'apport des techniques d'immunofluorescence, de spectrophotométrie et d'autoradiographie, fut ici d'un grand intérêt. On put, grâce à ces techniques, préciser la structure exacte de certaines hormones pour mieux rendre compte de leurs rôles fonctionnels. On put, par ailleurs, mettre en évidence l'élaboration d'autres hormones dont l'origine cellulaire reste encore indéterminée.

En se basant sur le seul secteur gastro-intestinal qui abrite certainement le plus grand nombre de cellules du S.E.D., on peut actuellement distinguer parmi ces hormones:

a) Des substances bien individualisées et de structure chimique connue, soit par leurs propriétés physico-chimiques, soit grâce à l'utilisation d'anti-hormones spécifiques en immunofluorescence. Ce sont :

* Des amines biogènes : sécrétine, sérotonine, histamine et dopamine.

* Des polypeptides hormonaux comme la cholécystokinine et surtout la gastrine dont on connaît la portion moléculaire biologiquement active (le fragment carboxyl-terminal), la séquence des amino-acides (a.a.) dont le nombre est à la base de la distinction actuelle de trois types de gastrine variablement impliqués dans certains processus pathologiques et physiologiques (50, 51, 128, 129) :
  - Type I ou "Big gastrin" : 34 a.a.
  - Type II ou "Little gastrin" : 17 a.a.
  - Type III ou "Mini gastrin" : 13 a.a.

b) Des substances, dont l'élaboration demeure encore hypothétique. Il s'agit :

* du facteur intrinsèque gastrique (58, 59)
* de l'entéro-glucagon (61).

On attribue aussi aux cellules endocrines digestives la sécrétion d'une bradykinine ou peut-être d'une enzyme "kallicrein-like" responsable de la libération de ce peptide à partir de précurseurs.

Récemment, PEARSE, ROLLAK et coll. (104), ont mis en évidence par immunofluorescence dans des cellules pancréatiques et gastriques, une activité hormonale inhibitrice de sécrétion de STH attestant la sécrétion d'une substance à fonction anti-STH déjà connue dans l'hypothalamus. Mais cette substance n'a pas été isolée biochimiquement.

Nombreuses d'entre elles ne sont découvertes, en effet, qu'à travers leurs effets dans un état pathologique. Or, il semble difficile dans ce cas de faire la distinction entre la substance hormonale habituellement sécrétée par la cellule saine, et celle qui peut découler d'une partubation cyto-fonctionnelle.

II - ROLES DES DIFFERENTS SECTEURS DU S.E.D.

L'analyse des fonctions des cellules du S.E.D. peut aisément se subdiviser en trois secteurs :

1°) une fonction endocrine
2°) une fonction exocrine
3°) une fonction paracrine de régularisation vis-à-vis des cellules cibles voisines.

Un tel concept est encore actuellement difficile à appliquer à tous les secteurs du S.E.D. et ce pour des raisons diverses :

- En premier lieu, comme nous l'avons vu, les diverses sécrétions, aminergiques ou protéiques, ne sont pas toutes connues biochimiquement, et de surcroît, l'inventaire des divers effets des sécrétions cellulaires n'est pas terminé .

- En second lieu, certains secteurs du S.E.D. sont représentés par un seul type cellulaire comme par exemple la cellule "C" de la glande thyroïde, alors que d'autres secteurs comme celui du tube digestif sont pourvues d'un plus grand nombre d'éléments et que chacun de ces éléments n'acquiert pas obligatoirement la totalité des trois fonctions désignées, ou, ce qui revient au même, que certaines fonctions ne sont pas encore identifiées pour des types cellulaires précis.

*

* *

Cette difficulté d'appréhension de la totalité des données fonctionnelles connues ou hypothétiques du S.E.D. peut être illustrée par le relevé de nos connaissances dans le secteur digestif.

Actuellement seules sont à peu près élucédées les fonctions des cellules à sérotonine (cellule "EC") et des cellules à gastrine (cellules "G").

* La cellule "EC"

Elle élabore la sérotonine qui est partiellement déversée dans le torrent circulatoire puis captée par les plaquettes sanguines. Elle serait par ailleurs impliquée dans le processus libérateur de l'insuline (122). Ses propriétés biologiques les plus constantes semblent être l'activation de la motricité intestinale, et l'action broncho et vaso-constrictives dont l'exagération dans les carcinoïdes est à l'origine du syndrome de BJORK.

* La cellule "G"

Elle élabore la gastrine dont les effets illustrent encore mieux les aspects multiples d'un composant du S.E.D. De nombreux travaux dont ceux de WALSCH, MORTON et coll. en 1975 (128) attribuent à cette hormone les effets suivants :

1°) Une action sur la sécrétion d'eau et d'électrolytes

a) A type de stimulation : dans l'estomac, le pancréas. le foie, le petit intestin et les glandes de Brunner.

b) A type d'inhibition et s'exerçant aussi sur l'absorption du glucose, dans l'intestin grêle.

2°) Une stimulation des sécrétions enzymatiques de l'estomac, du pancréas et de l'intestin

3°) Une action sur les muscles lisses et les sphincters

a) à type de stimulation : sur les musculeuses gastriques, intestinales, et sur le sphincter cardio-tubérositaire.

b) à type d'inhibition : sur les sphincters pylorique, iléo-caecal, et Oddien.

4°) Une élévation du flux sanguin dans l'estomac, le pancréas et le grêle

5°) Enfin, une action sur la sécrétion de l'insuline et de la calcitonine, qui entre dans le cadre des influences hormonales réciproques des divers secteurs du S.E.D. . Nous y reviendrons.

*

* *

En somme, les cellules " EC " ont une fonction endocrine et une fonction paracrine ; les cellules " G " auraient de la même façon une action endocrine et paracrine ; puisqu'une partie de la gastrine est déversée dans la lumière gastrique on pourrait admettre la notion d'une fonction exocrine, mais l'on sait par ailleurs que cette gastrine est dans ces conditions rapidement dénaturée et sans effets.

De toute façon, ce bref aperçu démontre tout le champ d'investigation qui reste à pourvoir.

III - NOTIONS DE CYCLE SECRETOIRE

Comme l'incertitude persiste sur les fonctions de nombreuses cellules, c'est encore une fois à propos de la cellule à gastrine (ou la cellule "G"), l'une des mieux connue, que l'existence d'un cycle sécrétoire peut être actuellement démontrée (40, 127).

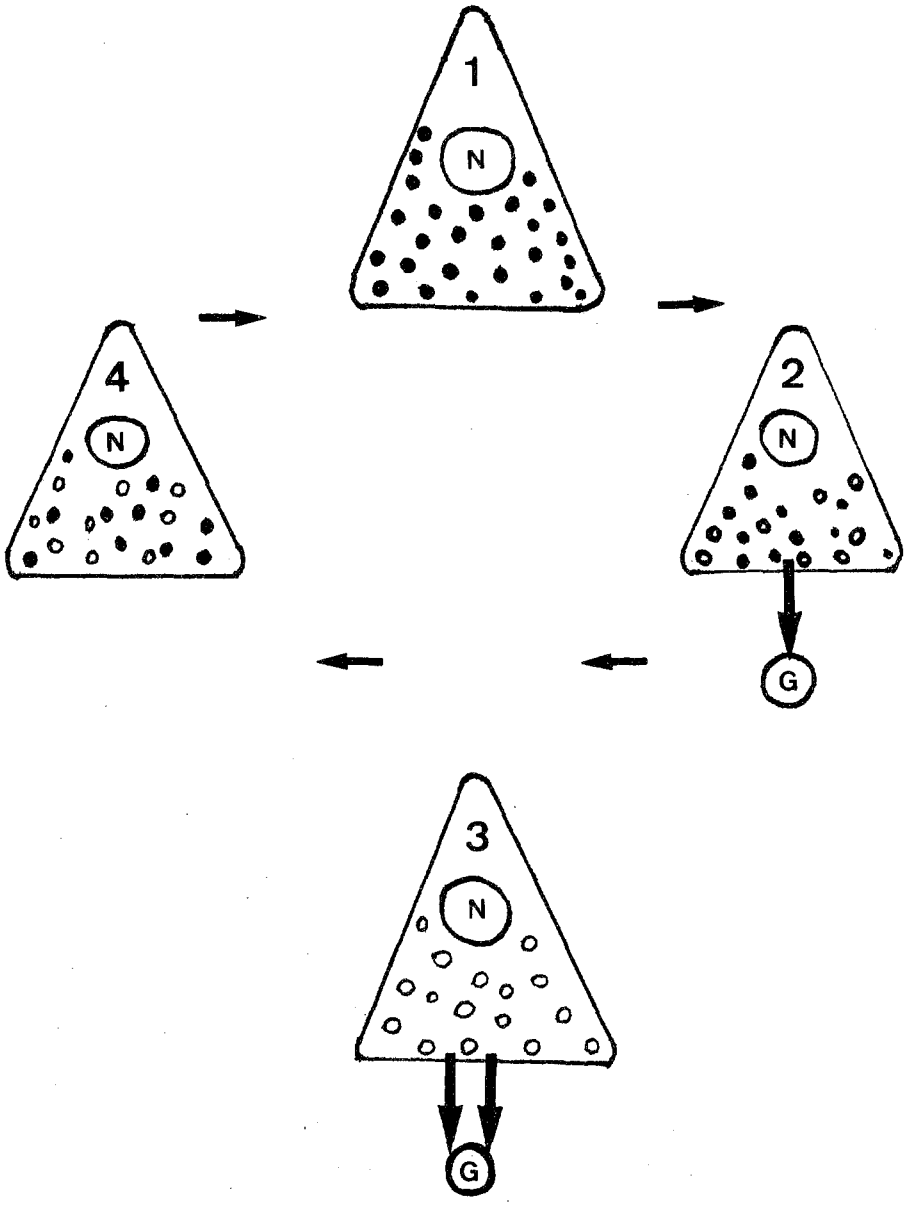
Cette étude s'appuie sur les variations de la gastrinémie et du polymorphisme granulaire des cellules "G" révèlant tantôt des grains denses contenant l'hormone, tantôt des grains paraissant optiquement vides, dépourvus de substance hormonale. Ces nuances cytologiques permettent de caractériser la cellule au repos, en phase sécrétoire ou de reconstitution de stock de gastrine (Schéma II).

A partir de ces données, différentes hypothèses sont émises pour expliquer l'excrétion de la gastrine:

- la première fait intervenir le processus d'émiocytose : fusion de la membrane du grain avec la membrane basale de la cellule, ouverture et décharge du contenu dans l'espace extracellulaire.

- la deuxième hypothèse fait intervenir un processus de solubilisation intracytoplasmique et rend compte de la présence d'une double population des grains de sécrétion, les uns sombres contenant l'hormone, les autres clairs après excrétion de leur contenu. Il y aurait ensuite une fragmentation de la membrane du grain en blocs moléculaires "préfabriqués" qui seraient disponibles pour un nouveau cycle sécrétoire.

Il est logique de penser qu'une étude ultrastructurale et quantitative portant sur les grains de sécrétion avant et après stimulation de la sécrétion de la gastrine pourrait apporter des éléments importants en faveur de l'une ou de l'autre hypothèse.



SCHEMA II : REPRESENTATION SCHEMATIQUE ET HYPOTHETIQUE DU CYCLE SECRETOIRE DE LA CELLULE A GASTRINE.

Le stade I correspond à une cellule au repos : grains sombres

Le stade 2 correspond à une cellule en phase sécrétoire : grains clairs et sombres (stade intermédiaire).

Le stade 3 correspond à une cellule en fin de sécrétion : grains clairs optiquement vides.

Le stade 4 correspond à une cellule en train de reconstituer son stock de gastrine.

(selon F. VIGONI, 127)

IV - INFLUENCES HORMONALES RECIPROQUES DES DIFFERENTS SECTEURS DU S.E.D.

On ignore à peu près tout des influences réciproques des différents secteurs du S.E.D. à l'état physiologique. Elles sont certainement très complexes. Il semble, notamment, (93) que la gastrine stimulerait la sécrétion de calcitonine, alors que cette dernière exercerait au contraire une inhibition sur la gastrine.

De son côté, l'hypercalcinémie provoquerait la décharge de sérotonine, au moins au cours de carcinoïdes et de carcinomes médullaires thyroïdiens (KAPLAN et coll., 1972, 60).

Le glucagon élève la gastrinémie dans le syndrome de ZOLLINGER-ELLISON (BECKER et coll. 1973, 5). Chez les ruminants, les catécholamines et le glucagon semblent également provoquer la décharge de calcitonine. Enfin, on a invoqué dans la pathogénie du syndrome de ZOLLINGER-ELLISON un enchaînement : dysfonction hypothalamique → hyperchloridrie par le X → inhibition de la gastrine antrale → mise en activité des cellules à gastrine extra-gastriques, peut-être sous l'influence d'une substance gastrotope hypophysaire (44).

En fait, les influences réciproques des divers secteurs du S.E.D. sont surtout révélées par des états pathologiques, connaissance sûrement imparfaite ne tenant compte que de l'exagération des effets de l'un des paramètres en cause.

V - REGULATION DU S.E.D.

La méconnaissance des stimuli spécifiques à chaque secteur de S.E.D. explique sans doute les difficultés actuelles de mettre en lumière les mécanismes régulateurs. Ici encore, l'hypothèse de la régulation du S.E.D. par la STH hypophysaire, avec pour conséquence un certain nombre d'implications thérapeutiques, est émise à partir de constatations pathologiques : l'association fréquente d'un hyperpituitarisme somatotrope au syndrome de LLOYD (c'est-à-dire

polyadénomatose endocrinienne) avait incité A. PAGES et collaborateurs à soupçonner le rôle de la STH dans la régulation du S.E.D. Depuis, les données expérimentales publiées par les mêmes auteurs (89) et par SARKAR et ISLER (110), établissaient le rapport de la STH avec les divers secteurs du S.E.D. .La mise en oeuvre de l'hypophysectomie sèche dans le syndrome carcinoïdien semble confirmer ce rôle régulateur de la STH.

La présence, dans l'estomac et dans le pancréas, d'une activité immunologique anti-STH signalée par POLAK et PEARSE (104), aurait-elle une fonction de modulation en retour (ou "feedback"), processus habituel en endocrinologie ?

*
* *

CHAPITRE V

ASPECTS TINCTORIAUX DES CELLULES DU S.E.D.

I - REVUE GENERALE

L'activité sécrétoire descellules du S.E.D. et la nature différente de leurs hormones donnent à ces éléments des caractères tinctoriaux de spécificité variable. Ces caractères tinctoriaux reposent sur des réactions histochimiques dont la signification n'est pas encore complètement élucidée ; de plus, les différentes techniques utilisées offrent des résultats parfois variés et non superposables, origine de controverses et discussions cytologiques. Toutefois, ces caractères tinctoriaux ont une valeur indiscutable, laquelle est soumise à la qualité des opérations préliminaires essentiellement représentées par la fixation de la pièce à examiner.

A - La fixation

Destinée à conserver la cellule dans un état aussi proche que possible de l'état vivant, seul le respect de quelques règles générales de cette technique permet de tenir compte d'un résultat négatif. Ces règles résident dans le délai de la fixation et dans le choix du fixateur à utiliser (69).

1°) Le délai de fixation

La fixation doit, de toute évidence, être faite le plus précocément possible ; l'intervalle de temps entre le prélèvement et la mort de la cellule est en effet très bref.

A titre d'exemples :

Un intervalle de prélèvement de plus de six heures, et à fortiori, l'autolyse cadavérique d'installation rapide dans le tube digestif, suppriment les capacités réductrices des cellules du S.E.D.

La sensibilité d'une cellule aux différentes techniques de colorations, varie, d'une technique à une autre, selon le délai de fixation. Un délai de deux ou trois jours, par exemple, permet encore la recherche de l'argyrophilie, tandis que dans les mêmes conditions, le résultat n'est pas bon pour la détection de la basophilie avec l'hématoxyline au plomb.

Signalons enfin, dans le même ordre d'idée, la nécessité de respecter la durée de la fixation, variable selon le type de fixateur choisi et selon la réaction désirée.

2°) Le choix du fixateur

D'une façon générale, les fixateurs alcooliques qui dissolvent les granules neuro-sécrétoires doivent, évidemment, être évités. Au demeurant, comme il n'existe pas de fixateur universel, chacun ayant ses avantages et ses défauts, il convient d'adopter une gamme de plusieurs fixateurs suivant le programme choisi. Cette gamme comprend, le plus souvent, les fixateurs à base d'aldéhyde (formaldéhyde, glutaraldéhyde surtout), de tétroxyde d'osmium (fixateur et réactif utilisé surtout en microscopie électronique), et de sels de métaux lourds (solutions de Zenker, de Helly), etc...

Grande est en effet la diversité des fixateurs employés par différents auteurs. La variété des techniques utilisées, associée à la diversité des espèces étudiées, ne sont peut-être pas sans rapport avec la discordance de certains résultat publiés à propos des cellules du S.E.D. Cependant, depuis les travaux de PEARSE (94, 95, 96, etc...) et de SOLCIA (VASSALO et CAPELLA (1971, 119), le choix du fixateur dans une gamme bien déterminée est de plus en plus adopté par différents chercheurs. (Tableau IV).

La composition de ces fixateurs est rappelée dans le formulaire terminal.

R E A C T I O N	FIXATEURS RECOMMANDES	FIXATEURS POSSIBLES	FIXATEURS A EVITER
Hématoxyline au plomb	Helly, glutar	Formaldéhyde G.P.A.	Bouin
Métachromasie masquée au bleu de toluidine	G.P.A.	Glutar Bouin (Formaldéhyde).	Helly Zenker
Grimelius 68	Bouin	(Formaldéhyde)	Glutar Helly
P. de Grandi	Bouin	G.P.A.	Formaldéhyde Glutar
Sevier et Munger	Formaldéhyde glutar		
Hellerström et Hellman	Bouin	Formaldéhyde Helly	
Fontana-Masson (Argento-réduct.)	Formaldéhyde	Bouin	

TABLEAU IV : **Réactions à étudier et fixateurs conseillés**

B - Aspects histochimiques et tinctoriaux

Les aspects histochimiques et tinctoriaux des cellules du S.E.D. sont, en général, ceux du système A.P.U.D.

Ils sont en rapport avec la nature polypeptidique et/ou aminergique de leurs produits d'élaboration, qui sont à l'origine de :

- la basophilie des cellules du S.E.D.
- et leur affinité aux techniques détectant les amines biogènes.

1°) La basophilie

a) Définition et signification histochimique

Le terme "basophilie" définit, "stricto sensu" la coloration élective d'une substance par un colorant basique, dans des conditions déterminées.

D'une signification histochimique large, (coloration signalétique des groupes de protéines, d'acides nucléiques, de glucides et de lipides), la basophilie représente en histologie, un caractère tinctorial partagé par la plupart des cellules qui, comme celles du S.E.D., sont douées d'une grande activité sécrétoire.

b) Le "système des cellules claires de FEYRTER" et le problème de la basophilie "masquée"

Par rapport à ce qui vient d'être dit, on s'expliquait mal, depuis longtemps, la faible coloration cytoplasmique de ces cellules aux techniques standards (Hemalun- éosine, etc...). FEYRTER lui-même (38, 39) en avait été frappé au point d'appeler son système "système des cellules claires". L'assimilation de ces éléments aux "oncocytes", par HAMPERL (54), n'est peut-être pas étangère à ces constatations.

Mais on sait actuellement, qu'il est possible de révéler la basophilie de ces cellules après certaines précautions, tenant à la fixation notamment, et grâce à une hydrolyse acide au préalable, ayant pour effet de "démasquer" la basophilie de certains granules neurosécrétoires. Les sécrétats révélés alors, sont métachromatiques au colorant utilisé (crésyl brillant ou bleu de Toluidine le plus souvent).

Des variations tinctoriales quand même observées malgré ces conditions seraient, d'après nombreux auteurs (6, 8, 16, 22, 93 etc...), en relation avec différents états fonctionnels de la cellule ; ce qui se confirme grâce aux observations en microscopie électronique et grâce aux données des techniques détectant les amines biogènes.

2°) Affinité des cellules du S.E.D. aux techniques détectant les amines biogènes

Cette propriété variablement présentée par chaque catégorie cellulaire explique :

- leur coloration par les réactions histochimiques de groupe des amines biogènes.
- leur fluorescence de formolage.
- et leur capacité réductrice des métaux lourds (chrome, argent).

a) Coloration cellulaire par les réactions histochimiques de groupes détectant les amines biogènes

- Rappel biochimique de la structure des amines biogènes

Les amines biogènes du S.E.D., les mieux connues de l'histochimiste, sont les catécholamines (Noradrénaline, Adrénaline et Dopamine), la Sérotonine (et son

précurseur : l'Histidine). Ces amines sont, soit libres, ou parfois liées à une molécule polypeptidique (exemples : la gastrine, la cholécystokinine).

Par leur structure chimique, ces amines peuvent être classées en :

- amino-acides aromatiques (Sérotonine, et catécholamines).

- amino-acides hétérocycliques subdivisibles en :

  - dérivés du noyau pyrrole (phénylalanine)
  - dérivés du noyau imidazole (histamine).

La sérotonine a la particularité en outre de posséder un noyau indole.

- Les réactions histochimiques de groupes

Ces réactions histochimiques de groupes, à la base des colorations histologiques des cellules du S.E.D. sont donc de spécificité variable suivant la fraction moléculaire détectée. (Tableau V)
Comme certains radicaux sont très répandus dans l'économie (radicaux aromatiques par exemple), les réactions détectant uniquement les radicaux les plus fréquemment retrouvés sur les amines biogènes sont employées : ainsi s'explique l'intérêt de la diazo-réaction. Elle permet la détection des amines phénoliques et imidazoliques (catécholamines et sérotonine). Elle est, avec les réactions des groupes indoles, à la base de la distinction entre catécholamines et sérotonine.

Cependant, pour la détection et la caractérisation des amines biogènes et des cellules correspondantes, les méthodes de fluorescence en U.V., ont pris, ces dernières années, un essor considérable.

GROUPEMENTS DETECTES	SPECIFICITE	MECANISMES	REACTIONS	COLORATION
RADICAL AROMATIQUE	Catécholamines en nombreuses substances non hormonales	Nitration des radicaux aromatiques	R.Xanthoprotéidique	Jaune
RADICAUX PHENOLS ET DAZOLS. (importance des ON libres)	- les fonctions N-terminal du glycocelle. - Sérotonine - DOPA - E.- amino-acides (tyrosine, histamine) - catécholamines	Formation de dérivés azoïques par copulation avec du radical phénolique ou imidazolique avec un sel diazoïque. (par ex. le Fast red salt B)	Azo, diazo et tétrazo-réaction	Jaune-orange
INDOLE	- Tryptophane et sérotonine	Condensation avec un aldéhyde	r. au DMAB	Bleu
	- Certains amino-acides à noyau pyrrolique	Condensation avec le xanthydrol	Xanthydrol-réaction	pourpre

TABLEAU V : Réaction histochimique de groupe

b) Détection et individualisation cellulaires par les méthodes de fluorescence

- Généralités

Ces méthodes de mise en évidence des amines biogènes au microscope en lumière ultra-violette, sont basées sur la fluorescence qu'acquièrent ces substances lorsqu'on les soumet à l'action de la formaldéhyde qui les transforme en corps hétérocycliques (3-4 di-hydro-β- carboline dans le cas de la sérotonine). La différence de couleurs émises, complétée, si besoin est, par l'étude des spectres et par l'épreuve d'extinction utilisant la borohydride, permet d'identifier l'amine fluorogène.

- Les différentes méthodes

Deux procédés, de valeur assez générale, sont utilisés, sous le sigle F.I.F. et A.P.U.D. - F.I.F.

* Méthodes F.I.F. (Formaldéhyde-induced fluorescence)

La technique la plus employée est la technique de FALCK et HILLARP (35, 36) utilisant la vapeur de formaldéhyde sur un matériel soit cryo-déssèché (freeze-drying), soit débité en coupes fines.

La sérotonine prend une fluorescence jaune: tandis que les catécholamines paraissent vertes. L'histomine n'est pas détectée par cette technique.

* Procédé indirect : A.P.U.D. - F.I.F.

Cette technique consiste en l'administration au préalable de précurseur d'amine (L-DOPA, 5-H.T.P.) soit in vivo, par injection à l'ánimal, soit in vitro, dans un milieu de survie. C'est en quelque sorte, une "épreuve de charge" en amines qui a permis de visualiser des cellules du S.E.D., qui, à l'atat normal, n'ont que de faibles capacités de stockage d'amines (cellules "entérochromaffin - like" des auteurs Scandinaves (53, 54) ou "cellules gastro-intestinales captantes" des auteurs Nantais (64).

* Deux autres procédés, d'intérêt plus particulier, sont parfois employés

- Technique formaldéhyde-ozone. Le traitement par les vapeurs de formaldéhyde en atmosphère enrichie en ozone permet de caractériser des peptides à tryptophane NH2 terminal dans certaines cellules A.P.U.D. (cellules C ou G).

- Méthode OPT. La mise en évidence de l'histamine, qui s'accomode mal des procédés classiques au niveau des cellules endocrines, est possible par l'O-hpthalaldéhyde, qui fait apparaître un produit de condensation, à fluorescence jaune-bleu.

L'ensemble de ces techniques associé aux techniques d'immunofluorescence spécifique des polypeptides hormonaux, ont largement contribuer à la caractérisation des types cellulaires. Elles sont venues compléter les réactions de groupe des amines biogènes et cette autre propriété, la plus anciennement connue : la capacité réductrice des cellules du S.E.D.

c) Capacité réductrice des cellules du S.E.D.

Cette propriété se manifeste vis-à-vis des solutions de biochromate, d'acide osmique et des solutions d'argent. Mais seule, l'argento-réduction ou argentaffinité est actuellement la plus étudiée par les divers chercheurs.

* Définition de l'argentaffinité

Le rappel de la définition de l'argentaffinité se justifie par le nombre de confusions émises à ce propos. On entend par "réaction argentaffine", la réduction du sel d'argent en argent métallique (noir), dans les solutions exemptes de toute substance réductrice. La cellule ainsi visualisée est dite "argentaffine".

* Spécificité de la réaction argentaffine

Les substances détectées par cette réaction sont très diverses (Tableau VI) ; de même, les structures histologiques colorées, sont très nombreuses : neurofibrilles, réticuline, limites cytoplasmiques des endothéliums, cellules A.P.U.D., etc...

La spécificité de l'argentaffinité semble, à priori, très large. Mais si l'on souligne le caractère intracytoplasmique des éléments, granulaires, recherchés ici, la mise en évidence des cellules du S.E.D. ne bénéficie-t-elle pas déjà d'une certaine orientation ?

* Remarque : l'argyrophilie

Après les observations de MASSON en 1914, qui le premier, attribua le qualificatif d'argentaffine à la cellule neuro-endocrine du secteur digestif du S.E.D., DAWSON (24, 25) signala l'esistence d'un grand nombre de cellules de ce secteur, visualisables que dans les solutions d'argent contenant une substance argento-réductrice (hydroquinone). Les cellules ainsi détectées furent appelées "cellules argentophiles" par DAWSON lui-même, "cellules argyrophiles", par la plupart des auteurs actuels.
Il apparut par la suite que toutes les cellules argentaffines sont argyrophiles, alors que tous les éléments argyrophiles ne sont pas doués d'argentaffinité. Nombreuses sont les techniques détectant l'argyrophilie (techniques de GRIMELIUS, de BODIAN, de DAVENPORT, de SEVIER et MUNGER, d'HELLERSTROM, etc...).
Il est par ailleurs usuel de constater qu'un type de cellules argyrophiles échappe à telle ou telle technique détectant cette propriété.

SUBSTANCES REDUCTRICES		REDUCTION DE SOLUTION Ag
GROUPES	SUBSTANCES PARTICULIERES	
PIGMENTS	Mélanines	+ +
	Lipofuocines	+ +
	Céroïdes	inconstante
	Dubin Johnson	+ +
	Bilirubine	±
AMINO-ACIDES PHENOLIQUES ET HETEROCYCLIQUES	Catécholamines	+ +
	Sérotonine	+
	Histamine	+
ALDEHYDES	← Glucides (par oxydation périodique)	+ Réduction du complexe ammoniaco-argentique de GOMORI
	Aldéhydes ← hydrolyse de l'ADN	+ réduction du complexe d'argent méthanamine (KORSON)
VITAMINES C		+ + Réduction du nitrate d'argent

TABLEAU VI : Substances Argento-réductrices détectées en histochimie

* Signification des réactions d'argentation des cellules du S.E.D.

La signification de ces réactions demeure discutée, mais la question semble intimement liée à la théorie des colorations histologiques qui, malgré de nombreuses recherches, présente toujours de nombreux points obscurs.

Plusieurs théories ont été évoquées ; en discuter ici tous les aspects, nous amènerait trop loin. Nous ne pouvons cependant nous dispenser de quelques indications, qui ont surtout pour but, d'inciter à la prudence dans l'interprétation des réactions d'argentation.

Parmi les hypothèses émises celles qui rallient la plupart des suffrages attribuent l'argentaffinité à la présence d'amines telles que les catécholamines et la sérotonine (3, 33, 106, 108).

Pour ce qui est de l'argyrophilie, elle a aussi été attribuée par VIALLI (126) à la présence de sérotonine.

Pourtant la présence d'amines ne suffit pas pour expliquer les réactions d'argentation. Ceci est indiqué par plusieurs faits, notamment :

- Les mastocytes intra-muqueux qui contiennent de la sérotonine (7) sont fluorescents en technique de FALCK, mais ne sont par argentaffines.

- Les récents travaux de G. LEFRANC, G. PRADAL et coll. (1975, 68) ont révélé des résultats fort importants à ce propos : étudiant une population de cellules argyrophiles non argentaffines fundiques par différentes tehhniques (fluorescence, recherche d'argentaffinité et d'argyrophilie), ils s'aperçurent de l'apparition dans ce groupe d'éléments, après administration de précurseurs d'amines, de différentes catégories cellulaires :
    . Les unes : argyrophiles et fluorescentes mais dépourvues d'argentaffinité (cel-

lules "G.I.C." : "gastro-intestinales captantes").

- les autres : argyrophiles non "G.I.C." (non fluorescentes).

- enfin un certain nombre de cellules argentaffines et argyrophiles fluorescentes.

De plus, l'examen au microscope électronique des coupes imprégénées leur révèla que la présence d'amine dans la cellule peut ne pas s'accompagner d'argentaffinité.

L'ensemble de ces faits amena ces auteurs à supposer l'existence dans ces cellules du S.E.D., d'autres amines de nature inconnue et douée des mêmes propriétés. Cette suggestion va dans le même sens que celle de PENTILLA (102) reprise par SINGH (113), selon laquelle l'argyrophilie ou l'argentaffinité serait liée à un constituant granulaire autre que l'amine, aux protéines ou lipoprotéines notamment.

Ainsi toutes ces données histochimiques posent en cytologie et en histopathologie le problème des valeurs discriminatives accordées à l'argentaffinité et à l'argyrophilie d'une part, à la basophilie et aux réactions de groupes aminiques d'autre part. Elles imposent par ailleurs de jeter un regard critique sur le crédit récemment donné aux techniques de fluorescence et à la microscopie électronique.

II - VALEURS CYTOLOGIQUES DES CARACTERES TINCTORIAUX DES CELLULES DU S.E.D.

A - Les réactions argentiques

1°) L'argentaffinité et l'artyrophilie demeurent les caractères tinctoriaux les plus constants des cellules "EC" ou cellules à sérotonine, lorsque le niveau de stockage intra-cytoplasmique de l'amine le permet. Celui-ci est en effet, soumis à plusieurs facteurs :

- existence vraisemblable d'un cycle sécrétoire.
- action déplétive de sérotonine par intillation expérimentale de sérum glucosé (DRAPANOUS et coll., 29).
- effet libérateur de la charge de sérotonine cellulaire par l'exérèse chirurgicale de la tumeur carcinoïde (67).

2°) L'argyrophilie seule (sans argentaffinité) est attribuée par la plupart des auteurs actuels (8,16, 17, 22, 41, 132, etc...) à toutes les autres catégories cellulaires non "entérochromaffine". Les cellules argyrophiles non argentaffines seraient donc les plus nombreuses dans le S.E.D. Mais les variations tinctoriales cellulaires provoquées par l'administration d'un précurseur d'amine,(L.DIPA), observées par G. LEFRANC et coll. (64) font penser à une limite imprécise entre l'argentaffinité et l'argyrophilie.
De leurs côtés, dans une publication en 1974, NICHOLS, CHENG et LEBLONG (84) font apparaître dans la muqueuse duodénale du rat un nombre de cellules argentaffines plus élevé (94 %) que celui des cellules argyrophiles (6 %), ces faits tendent à confirmer l'absence d'opposition absolue entre argentaffinité et argyrophilie.
Toutefois, ce qui ressort de l'ensemble des observations des chercheurs, c'est qu'à l'état basal, au niveau de l'estomac au moins :

* les cellules argentaffines et argyrophiles correspondent aux cellules "EC" élaborant la sérotonine.

* les cellules argyrophiles non argentaffines répondent aux autres types cellulaires endocrines gastriques. Il existe, sans que l'on ait pu l'expliquer, un lien entre la spécialisation fonctionnelle d'une cellule et sa sensibilité aux différentes techniques argentiques : ainsi, la cellule à gastrine ou cellule "G", non argentaffine, est argyrophile aux techni-

ques de GRIMELIUS, ou de DAVENPORT, et non à celle de SEVIER et MUNGER. Ces données ont servi de base au démembrement des différents types cellulaires.

B - Les réactions de groupes des amines biogènes et la basophilie

Les réactions de groupes des amines biogènes (diazo-réaction, xanthydrol-réaction) ont, dans l'étude des cellules du S.E.D., cédé le pas aux réactions argentiques. Elles ont la même valeur que ces dernières tout au moins dans la caractérisation de la cellule "EC".

De son côté, la basophilie présentée des cellules de différente lignée n'a de ce fait aucun caractère de spécificité. Une place de choix est cependant accordée à la basophilie après hydrolyse acide (ou "la métachromasie masquée"), qui, comme les techniques d'argyrophilie, n'est positive que pour certaines catégories cellulaires endocrines (Tableau VII).

C - Les techniques de fluorescence

Elles sont vraisemblablement à l'origine des progrès réalisés dans la connaissance des différents types cellulaires du S.E.D. et de leurs fonctions. La techniquesla plus utilisée est la technique de FALCK et HILLARP, associée à ses variantes (méthode A.P.U.D. - F.I.F.) ou à d'autres procédés (méthode O.P.T., etc...).

Les réactions de fluorescence ont, outre l'avantage de visualiser les cellules qui à l'état normal n'ont que de faible capacité de stockage d'amines (cellule 'G.I.C."), celui d'avoir permis la caractérisation biochimique (A.P.U.D.) des cellules du S.E.D., et l'étude embryologique de leur mise en place à partir des crêtes neurales. Mais ces réactions ont leurs limites, puisqu'elles détectent des catégories restreintes d'amines et donc des cellules correspondantes. Elles ne sont pas par ailleurs, dénuées d'inconvénients pratiques : elles nécessitent des équipements de congélation-dessication et de microscopie en lumière

ultra-viollette ; de plus elles mettent en évidence, outre les cellules neuro-endocrines, des mastocytes de différents types.

D - Apport de la microscopie électronique et de l'immunofluorescence

Dans la mesure on l'on admet que des cellules de nature et de fonctions différentes doivent posséder des caractères ultrastructuraux distincts, la microscopie électronique semblait être la seule méthode permettant d'observer et de distinguer toutes les cellules endocrines d'un échantillon donné. Mais comme l'élément cytologique caractéristique des différents types cellulaires est, pour les spécialistes, surtout représenté par la taille et l'aspect des granules neuro-sécrétroires, au départ plusieurs auteurs prirent pour cellules endocrines des éléments appartenent à d'autres lignées (voir chap. de G. LEFRANC, réf. 65) : cette erreur n'est peut-être pas totalement exclue de nos jours.

De plus, ce qui découle de plusieurs publications sur les variations tant physiologiques que pathologiques des aspects des grains neuro-sécrétoires, incite à beaucoup plus de circonspection dans les données cytologiques basées uniquement sur des observations en microscopie électronique, technique riche d'enseignements à bien d'égards, à condition de l'associer aux autres techniques d'investigation.

Quant aux techniques d'immunofluorescence utilisant les anticorps antipolypeptidiques hormonaux ; elles ont permis de caractériser la cellule "G" et de préciser sa fonction gastrino-sécrétrice
Elles demeurent cependant d'utilisation limitée actuellement : problème d'obtention d'antigènes spécifiques ; incertitude sur l'absence d'apparition d'anticorps croisés, etc...

En somme, aucune technique, en microscopie photonique ou électronique, ne permet une vision à la fois générale et sélective des cellules endocrines dans un tissu. La caractérisation des différents types des cellules du S.E.D. requiert la conjonction de toutes ces techniques d'investigation.

III - INTERET HISTOPATHOLOGIQUE DES CARACTERES TINCTORIAUX DES CELLULES DU S.E.D.

Si la connaissance des caractères tinctoriaux des cellules du S.E.D. et des techniques utilisées peut paraître limitée, il y a dans ce qui est actuellement acquis, des éléments d'intérêt histopathologique pratique.

1°) CONFIRMATION D'UN DIAGNOSTIC dans les carcinoïdes typiques où l'image histologique de la tumeur suffit à suspecter le type néoplasique.

2°) Caractérisation d'un type cellulaire autre la cellule à sérotonine dans certains cas de tumeur "carcinoïde" sans signes biologiques d'hypersécrétion de sérotonine.

3°) Apport au diagnostic différentiel entre un carcinoïde et un carcinome atypique.

4°) Etude de la participation des cellules du S.E.D. dans certains états pathologiques :

- ulcères gastriques et cellules à gastrine (8, 128, 129).
- Cellules endocrines bronchiques dans certains cas de carcinome anaplasique associé à un syndrome de SCHWARTZ-BARTTER.

TROISIEME PARTIE

TROISIEME PARTIE

LES DIFFERENTES CELLULES ENDOCRINES DE LA MUQUEUSE GASTRIQUE

Dans la description des différents types de cellules endocrines de l'estomac, il y a lieu de distinguer ce qui est actuellement certain et ce qui reste à découvrir.

Nous avons choisi les nomenclatures adoptées à WIESBADEN comme base de description cellulaire ; les différents travaux publiés à nos jours étant colligés en tableaux (Tableau VII et VIII).

I - LES CERTITUDES

Elles concernent deux types cellulaires : la cellule à sérotonine ou la cellule entérochromaffine (EC) et la cellule à gastrine (cellule G).

1°) La cellule "EC"

Comme celle des animaux, la cellule EC de l'homme fait preuve d'argentaffinité et d'argyrophilie tant en microscopie électronique qu'en microscopie photonique.

Lorsque sa charge en sérotonine le permet, cette cellule réagit positivement à toutes les techniques détectant cette amine : diazo-réaction, xanthydrol-réaction, et fluorescence jaune caractéristique en technique de FALCK.

La cellule "EC" est colorée en bleu-noir par l'hématoxyline au plomb (132) ; elle donne une basophilie masquée (métachromatique) après

hydrolyse acide (115, 116).

Son identification ultra-structurale est des plus aisée lorsque le cytoplasme renferme des grains de sécrétion ; ceux-ci semblent en effet très pléiomorphes, et leur densité, variable selon le degré de maturité du grain, est généralement importante ; une membrane les délimite au-delà d'un espace clair étroit ; leur taille moyenne est d'environ 200 nm. Des différences de taille de grains entre cellules ont incité certains auteurs (133) à distinguer des cellules, peu nombreuses, renfermant des grains de 300 à 400 nm, et d'autres, plus nombreuses, dont les grains ont une taille réduite de moitié. Mais il semble (132, 99) qu'il s'agisse bel et bien d'un même type de cellule dont les grains sont toujours plus petits dans l'estomac que dans l'intestin.

On a pu observer dans ces cellules, des microfilaments (127), des microvillosités (101, 127, 41) et des inclusions lipidiques (133).

Dans l'estomac, cette cellule serait localisée au tiers profond des glandes antrales plus fréquemment que des glandes fundiques.

Sa prolifération tumorale est à l'origine du syndrome carcinoïdien. De plus, on a extrait dans ce type de tumeur une enzyme kallicréine et une substance "prostaglandin-like" (86, 109), mais on ignore si ces produits sont présents dans la cellule EC normale.

2°) La cellule "G", cellule à gastrine

L'existence dans la muqueuse pylorique, de cellules endocrines morphologiquement et fonctionnellement différentes des cellules "EC", fut signalée lorsqu'on découvrit à côté de ces dernières, un grand nombre d'éléments argyrophiles non argentaffines présentant une basophilie masquée de type métachromatique (114, 115). A ces cellules, redécouvertes en microscopie électronique, fut suspectée l'élaboration de gastrine (117), du fait de la superposition de leurs localisations avec les localisations de la gastrine (13).

Ces cellules se laissent colorer par l'Hématoxyline au plomb ; elles sont argyrophiles selon les techniques de DAVENPORT, de GRIMELIUS 68, tandis que le SEVIER et MUNGER ne les colore pas (118). Ces aspects tinctoriaux furent à l'origine de controverses concernant la cellule G et sa fonction gastrino-sécrétrice (71, 72, 74). Mais pour la plupart des auteurs (81, 101), ces comportements cytochimiques sont les mêmes pour la cellule G et la cellule à gastrine qui ne représentent en fait, qu'un même type de cellule.

Après lyophilisation et traitement par la formaldéhyde, la cellule G ou cellule à gastrine peut présenter une fluorescence vert pâle chez le chat (97, 73, 72, 119, 81, etc...).

En microscopie électronique les caractères de la cellule à gastrine sont beaucoup plus sûrement identifiés, et les descriptions des auteurs sont assez semblables. Atteignant la lumière gastrique par un bouquet microvilleux (127, 41, 132), elle a une forme pyramidale ou ovalaire, un cytoplasme riche en filaments périnucléaires ou émanant du bouquet microvilleux.

Les grains de sécrétion sont ronds ; leur contenu a une densité très variable d'un grain à un autre ; ils mesurent environ 300 nm, pouvant atteindre 500 nm (40, 127).

Des cas d'augmentation du nombre de ces cellules associée à une augmentation de l'activité gastrinique ont été signalés (30, 42, 117). Les plus évidentes proliférations des cellules G ont été notées dans le pancréas et dans le duodénum, en rapport avec un syndrome de ZOLLINGER-ELLISON (131).

De très intéressants travaux expérimentaux viennent d'être effectués chez l'animal (40, 41) et chez l'homme (127), pour préciser les phases de la granulopoïèse et les modalités de l'excrétion de la gastrine ; sans doute parviendra-t-on par cette voie à une meilleure compréhension des images observées dans des états physiologiques et pathologiques.

II - CE QUI RESTE A DECOUVRIR

Il s'agit des précisions à donner à propos des trois derniers types cellulaires qui sont :

- la cellule "ECL" (entérochromaffine-like)
- la cellule "D"
- la cellule "A"

1°) La cellule "ECL"

Sont désignées "ECL", les cellules argyrophiles non argentaffines décrites au microscope électronique par CAPELLA, SOLCIA et VASSALO (16) chez le lapin (16) et chez le chat (125), retrouvées chez l'homme par les mêmes auteurs (118).

Situées surtout à la base des glandes fundiques mais aussi à d'autres niveaux (108), elles n'atteignent jamais la lumière ; elles sont peu répandues dans l'antre (99). Les contours de la cellule sont réguliers, sa forme en dôme. Bien que les correspondances entre la microscopie photonique et électronique soient difficiles, VASSALO, CAPELLA et SOLCIA (125) estiment qu'il s'agit de cellules ne renfermant pas la sérotonine, ne se colorant pas au bleu de Toluidine - HCL, colorées plus ou moins par l'hématoxyline au plomb, fortement imprégnées en technique de GRIMELIUS ou de SEVIER et MUNGER. Les cellules imprégnées selon la méthode de SEVIER et MUNGER et qui ne sont pas fluorescentes en technique de FALCK appartiendraient donc à ce groupe.

Les cellules "ECL" ainsi définies, diffèrent des cellules "enterochromaffin-like" de HAKANSON (54) par le fait que ces dernières, qui représentent toutes les cellules capables de capter et de décarboxyler un précurseur d'amine, incluent probablement une hétérogénéité d'éléments dont la cellule "G". Pour éviter une confusion de terminologie, certains auteurs actuels (132)

préfèrent aux termes "ECL cells", ceux de "cellules à grains en cible" plus caractéristique de ce type de cellules.

En microscopie électronique, on reconnaît ces cellules aux traits suivants : les grains de sécrétion de 150 à 300 nm, mais pouvant atteindre 500 nm (127), voire 800 nm (41), comprennent un mátériel peu dense, finement granuleux, séparé de la membrane limitante par un halo clair périphérique souvent très important (d'où l'aspect en grains à cible). Mais cet aspect caractéristique en cible ne serait pas constant (M.F. et L. Le BODIC, 132).

RUBIN (108) a observé des enclaves glycogéniques dans ces cellules.

On connaît mal la nature de l'hormone élaborée par cette cellule. Les caractères ultrastructuraux en cible des granules sécrétoires ont amené FORSSMANN et coll. (41) à rapprocher ces cellules des cellules chromaffines du système sympathique, et à penser qu'elles contenaient des catécholamines. Par ailleurs, on a signalé (8), chez le chat et le lapin, un faible pouvoir argento-réducteur, absent chez l'homme, pouvant évoquer la présence d'une amine. Chez le rat, ces cellules contiendraient de l'histamine (8), caractère très particulier qui n'est pas constaté dans les autres espèces.

Du point de vue pathologique, il semble que les carcinoïdes gastriques, qui sont habituellement agyrophiles non argentiques et différents des carcinoïdes intestinaux cliniquement et biologiquement (103) seraient constitués par ce type de cellules (rapport de SOLCIA en WIESBADEN : 22). Mais la description ultrastructurale des cellules des carcinoïdes gastriques rapportée par BLACK (10) ne correspond cependant pas à celle des cellules "ECL".

2°) La cellule "D"

Les cellules "D" furent individualisées par DAVIS (23) qui observant des cellules métachromatiques au bleu de Toluidine-HCL correspondant aux cellules "G", il s'aperçut de l'existence d'un type cellulaire métachromatique

mais ne se laissant pas colorer par la technique de DAVENPORT ni par les autres techniques d'argyrophilie (GRIMELIUS, SEVIER et MUNGER) permettant de détecter la cellule "G". Cette cellule qui est métachromatique au bleu de Toluidine - HCL mais ni aux techniques classiques d'argentaffinité (technique de MASSON) ni à celles d'argyrophilie, fut redécouverte par les auteurs italiens (22, 118) qui l'appelèrent "cellule X".

Elle correspondrait par ordre de fréquence au 2è type cellulaire dans la région antrale selon les auteurs anglais (96) et français (132), mais elle serait aussi fréquente dans le duodénum (118, 127, 133).

En microscopie électronique, la cellule "D" présente des analgies structurales avec la cellule "D" des îlots de LANGERHANS. Ces grains de sécrétion sont ronds, à contenu assez homogène, de densité souvent faible et étroitement enveloppés par une membrane d'aspect finement dentelé (127) ou discontinu (132). La taille de ces grains est d'environ 200 à 300 nm, parfois moins : 150 nm (41). Son cytoplasme renfermerait des microfilaments (132) et des microvillosités atteignant la lumière glandulaire (127).

CAPELLA, SOLCIA,et VASSALO (125) avaient distingué de la cellule "D" une cellule appelée "D1" du fait de certaines particularités structurales. Mais l'observation de cette cellule "D1" n'a pas été confirmée par d'autres auteurs (40, 99, 127) qui pensent par ailleurs, qu'il ne s'agit que d'un même type cellulaire.

Le rôle de la cellule "D" n'est pas actuellement défini avec certitude, mais selon l'hypothèse émise par certains auteurs (33, 133), la cellule "D" gastro-intestinale pourrait élaborer la sécrétine.

3°) La cellule "A"
****

En 1948, SUTHERLAND et DE DUVE (136) extraient de la muqueuse fundique du chien et du lapin un facteur hyperglycémique et glycogénolytique ayant les mêmes propriétés chimiques et biologiques que le glucagon pancréatique.

Cette substance est retrouvée par MACKMAN et SUTHERLAND en 1964 dans des extraits d'estomac, de duodénum, d'intestin et de colon humains, fait confirmé ensuite par d'autres auteurs (137).

Ces découvertes sont à l'origine de la description d'un type cellulaire caractérisé par des similitudes ultrastructurales avec la cellule "A" pancréatique et par une telle ressemblance morphologique qu'on lui proposa la sécrétion de l'entéroglucagon.

Il existerait de nombreuses cellules "A" dans la région fundique au même niveau que les cellules pariétales (127, 41), exceptionnellement observées par M.F. et L. Le BODIC et coll. (132). Elles sont les caractères tinctoriaux suivants (22) : Hématoxyline au plomb positive, et GRIMELIUS positif.

Au microscope électronique, la cellule "A" contient des grains ronds de grande taille puisqu'ils atteignent parfois 770 nm (132) ; des tailles avoisinant 150 nm ont cependant été signalées par VIGONI et coll. (127). Leur contenu est séparé de la membrane limitante par un halo clair périphérique en général étroit. Des microfilaments fréquemment en zone juxta-nucléaire ont été notés par certains auteurs (127).

Les différences de tailles de granules sécrétoires ont été, (semble-t-il), ici aussi, à l'origine de descriptions de types cellulaires distincts de la cellule "A" :

- cellules II et III par SASSAGAWA et coll. (133).
- cellules "A" et cellules"à petits grains" par LE BODIC et coll. (132).

S'appuyant sur l'étude photographique comparée des différents documents publiés, VIGONI et coll. (127), rapprochent le type II (cellule "A") au type III et ce dernier à la "cellule à petits grains", pensant qu'il pourrait s'agir de la même cellule à des stades de maturation ou de sécrétion différents. Si cette hypothèse arrivait à être confirmée, il existerait conformément aux résultats avancés à WIESBADEN, cinq types cellulaires dans la muqueuse gastrique, caractérisés par leurs aspects tinctoriaux (Tableau VII), leurs localisations et leurs caractères ultrastructuraux (Tableau VIII).

COLORATION		TYPES DE CELLULES				
		EC	G	ECL	D	A
HEMATOXYLINE AU PLOMB		+	+	+ -	?	+
BLEU DE TOLUIDINE - HCL		+	+	-	+	?
ARGENTAFFINITE		+	-	-	-	-
ARGYROPHILIE	GRIMELIUS	+	+	+	-	+
	DAVENPORT	+	+	-	-	-
	SEVIER et MUNGER	+	-	+	-	-
FLUORESCENCE EN TECHNIQUE DE FALCK		+ (jaune)	- (homme) + (vert pâle) (chat)	-	-	-

TABLEAU VII : Caractères tinctoriaux des cellules endocrines de l'estomac.

WIESBADEN	E C	A	D	E C L	G	
SOLCIA VASSALO CAPELLA (Chat)	E C 240 nm Fundus Antre (partie profonde des glandes) Sérotonine	A-like 200 nm Fundus ?	X 150-500 nm Antre +++ Fundus ?	E C L 300-350 nm Fundus ?	G 150-400 nm Antre (2/3 inférieur des glandes) Gastrine	
FORSSMAN ORCI PICTET et coll. (Rat)	Type I 200 nm Estomac Sérotonine	Type II 500 à 700 nm Estomac Glucacon ?	Type III 150 à 250 nm Fundus +++ Sécrétine ?	Type IV 300 à 800 nm Antre +++ Catécholamines ?	Type V 300 à 500 nm Antre +++ Gastrine	
PEARSE BUSSOLATI et coll. (Homme)	E C 200 nm Antre (partie profonde des glandes) Sérotonine		D 150 à 400 nm Antre-Fundus ?	E C L Fundus +++ Antre ?	G 200 nm Antre (collet des glandes) Gastrine	
SASSAGAWA et coll. (Homme)	E C 300 à 400 nm Pas de micro-villosités Fundus-Antre Sérotonine	III 80 à 150 nm Antre-Fundus ?	D-like 150 à 300 nm Antre-Fundus Sécrétine	E C L 250 à 350 nm Fundus ?	G 200 nm Fundus (partie profonde des glandes) Gastrine	II 250-350 nm Fundus ?
VIGONI RIBET et coll. (Homme)	E C 150 à 200 nm Estomac (sur toute la hauteur de la glande) Sérotonine	A 150 nm Fundus +++ Glucagon ?	D 300 nm microvillosités Fundus-Antre ?	E C L 200 à 600 nm Fundus +++ (1/3 profond des glandes) ?	G 300-500 nm microvillosités sans glyco-callix Antro-pylorique Gastrine	
M.F. et L. LE BODIC et Coll. (Homme)	cellule à sérotonine 200 nm Antre-Fundus (1/3 profond des glandes) Sérotonine	Cellule A 770 nm Exception-nelle dans l'estomac ?	D 250 nm Antre ?	cell. à grains en cible 150-300 nm Fundus (à la base des glandes) ?	cellule à gastrine 300 nm Estomac Gastrine	cellule à petits grains 115 nm microfilaments Fundus ?

TABLEAU VIII : Répertoire des travaux actuels sur des différents types ultrastructuraux des cellules endocrines gastriques.

QUATRIEME PARTIE

QUATRIEME PARTIE

PERSPECTIVES PATHOLOGIQUES

Ces perspectives pathologiques s'orientent vers deux directions:

- Confrontation (et compréhension) d'états dystrophiques ou "inflammatoires", en un mot : des dyspepsies gastriques.
- Discussion et précision des données d'ordre nosologique à propos des tumeurs dites "carcinoïdes".

I - CONFRONTATION ET COMPREHENSION D'ETATS DYSPEPTIQUES

A - Elles comprennent :

- L'inventaire et l'étude des cellules endocrines sur biopsies gastriques associant :

  - Des techniques de microscopie photonique sur coupes semi-fines de préférence après inclusion à l'épon et à l'araldite : recherche d'argentaffinité et d'argyrophilie ; réaction à l'hématoxyline, au plomb et au bleu de toluidine-HCL.

  - Des techniques d'immunofluorescence.

  - et des observations en microscopie électronique.

  L'inventaire cellulaire ainsi mené s'attachera tour à tour :

  1°) à identifier les types cellulaires les mieux connus : la cellule "EC" ou cellule à sérotonine, et surtout la cellule "G" ou cellule à gastrine dont la participation dans les états dyspeptiques est la plus constante (129). On appréciera

d'une part, les variations relatives de leur nombre par rapport au dosage radio-immunologique de la gastrine ; et d'autre part, les relations entre leur caractère granuleux ou dégranulé avec la pathologie du milieu environnant. Cette étude implique des notions de pathologie qualitative (connaissance de l'état normal et de ceux présumés hyper ou hypo actifs) ; et éventuellement des études semi-quantitatives.

2°) Quant à l'identification des autres types cellulaires, elle est soumise aux mêmes modalités d'inventaire, mais les déductions fonctionnelles et pathogéniques sont plus hypothétiques, le rôle de ces cellules n'étant pas connu avec certitude.

B - Le Contexte pathologique dans lequel s'effectue cet inventaire est représenté par :

1°) Les ulcères gastriques: la diminution des cellules endocrines et plus particulièrement des cellules à gastrine est notée par tous les auteurs (8, 132, 117, 129, etc...).

2°) Les gastrites atrophiques où au contraire l'augmentation du nombre des cellules "G" semble etre la règle (129).

3°) Le syndrome de ZOLLINGER-ELLISON : Maladie ulcéreuse avec hyperchlorhydrie basale très importante et hypergastrinémie. L'étude histologique de l'antre en immunofluorescence y montre une hyperplasie de cellules G richement granulées en ultrastructure.

4°) Des circonstances pathologiques diverses : anémie de BIEMER, acromégalie, phéochromocytomes, vitiligo, arthrite rhumatoïde, où l'hypergastrinémie associée incite à une étude qualitative et quantitative des cellules G (120)

II - LES TUMEURS ENDOCRINES DE L'ESTOMAC

Les problèmes nosologiques posés par ces tumeurs sont d'importance variable selon qu'il s'agisse des "carcinoïdes" gastriques ou de tumeurs relativement plus rares, de morphologie complexe, dont les attributs leur confèrent des nominations variées.

A - Les tumeurs carcinoïdes

Un inventaire morphologique aboutit à la distinction :

1°) De tumeurs endocrines monomorphes : habituellement appelées "carcinoïdes" par analogie avec les carcinoïdes intestinales (tumeur à cellule "EC" ou cellule à sérotonine). Peu d'études y ont été faites sur le plan immunologique et ultrastructural. Dans son rapport à WIESBADEN (22) SOLCIA signale que la cellule "ECL" pourrait être à l'origine des carcinoïdes gastriques, mais ce fait n'est pas confirmé par BLACK (10). Le diagnostic de carcinoïde gastrique est actuellement basé sur l'aspect et le mode de graupement de ses cellules, sans précision sur le type cellulaire endocrine.

Une place à part doit cependant être accordée aux proliférations tumorales des cellules "G" ou cellule à gastrine dites "gastrinomes" qui malgré le nombre restreint d'observations (5 observations signalées par POTET et coll., 135) sont identifiées avec certitude tant sur le plan immunologique que sur le plan ultrastructural.

2°) Les tumeurs endocrinoïdes de morphologie complexe

Il existe de surcroit quelques rares observations de tumeurs plus complexes où à côté des structures carcinoïdes bien identifiables sont développés des cordons ou des îlots cellulaires tumoraux plus polymorphes : on y trouve côte à côte, dans des proportions variées, des petites cellules granuleuses d'allure "carcinoïde" et des cellules de plus grande taille

à cytoplasme plus clair dont la signification n'est pas claire. Ces exemples sont encore trop rares, et surtout trop mal étudiés, pour autoriser la moindre conclusion. Il n'est toutefois pas interdit de penser que ces tumeurs puissent être le résultat du développement anarchique de plusieurs lignées de cellules endocrines. Nous possédons un exemple de ce type, où l'absence d'étude ultrastructurale et d'immunofluorescence manque cruellement.

B - Outre ce type de tumeurs ayant à des degrés divers des analogies morphologiques avec les tumeurs carcinoïdes, il existe dans la littérature des observations souvent anciennes étiquetées "tumeur à cellules basophiles", "chémodectomes" ou"paragangliomes". Il est très vraisemblable que certaines de ces tumeurs répondent en fait aux groupes que nous venons de décrire comme "tumeurs endocrines complexes". D'autres appartiennent possiblement aux tumeurs endocrines de l'estomac ; en particulier, ces tumeurs ayant un aspect de paragangliomes.

De surcroît, il convient de s'interroger sur la participation éventuelle des cellules endocrines de l'estomac dans certains types de carcinome gastrique de type entéroïde, plus ou moins différencié. De telles études n'ont jamais encore été entreprises de façon systématique ; elles apporteraient peut-être quelques lumières sur des discordances à l'étude de chymisme gastrique de certains cancers.

On mesure ainsi facilement l'étendue d'un programme de recherche systématique à des fins pratiques s'adressant à des cadres apparemment restreint de la gastrologie.

CONCLUSIONS

C O N C L U S I O N S

****

1°) Le présent travail a pour objectif une revue générale détaillée des cellules endocrines de la muqueuse gastrique.

2°) Depuis les travaux initiaux de KULTSCHITZKY et de P. MASSON, de nombreux auteurs ont identifié dans la portion antrale de la muqueuse gastrique des éléments de morphologie particulière dont l'un des caractères était un pouvoir d'argento-réduction (argentaffinité) ou d'argyrophilie. Actuellement, ces types cellulaires sont considérés comme identiques et responsables d'une fabrication de sérotonine.

3°) Cinq grands types de cellules endocrines peuvent être rencontrés dans la muqueuse gastrique, et définis par des critères morphologiques et histochimiques :

- la cellule "EC" ou cellule à sérotonine.
- la cellule "G" ou cellule à gastrine.
- la cellule "ECL".
- la cellule "A".
- la cellule "D".

Ces trois derniers types cellulaires étant présumés responsables de l'élaboration respective de l'histamine, du glucagon, de sécrétine, ... et peut être d'autres amines.

Cette classification aujourd'hui admise par tous les chercheurs a cependant été discutée pendant son élaboration.

Des distinctions en sous-groupes morphologiques reposant sur de simples variations de taille des granules sécrétoires, peuvent être la source de difficulté de compréhension pour les non initiés.

4°) L'unité de ce système endocrinien de la muqueuse gastrique est d'ordre fonctionnel et soutenue par des propriétés biochimiques et histochimiques : elles entrent à la fois dans le système A.P.U.D. (PEARSE) et dans le système endocrinien diffus.

5°) Ces diverses notions conduisent actuellement à une meilleure connaissance des tumeurs carcinoïdes et des carcinomes à cellules basophiles de l'estomac.

Il existe vraisemblablement, d'une part des tumeurs monomorphes :

- soit purement "carcinoïde", à cellule "EC",
- soit à cellule "G" ou "gastrinomes",

et d'autre part des tumeurs composites à cellules "EC", associées aux cellules "ECL", "A", ou "B", dans des proportions variables.

6°) Enfin l'appartenance de ces cellules au S.E.D. permet de mieux comprendre des associations morbides comme celle du syndrome de Llyod : polyadénomatose endocrinienne avec syndrome de ZOLLINGER-ELLISON.

Dans ce domaine de la pathologie, les progrès de nos connaissances sont liés à la mise en commun pluridisciplinaire des techniques d'investigations cliniques, biochimiques, et morphologiques : l'histochimie, la microscopie électronique, l'immunofluorescence y prenant une place de choix.

VU et PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 29 Mars 1976

Le PRESIDENT de THESE,

le Doyen,

M. GEINDRE

Professeur COUDERC

F O R M U L A I R E

****

COMPOSITION DE QUELQUES FIXATEURS

- Formaldéhyde 4 à 10 p. 100 dans tampon phosphate 0,1 M, pH 7,4.
- Glutaraldéhyde 4 à 6 p. 100 dans tampon phosphate 0,1 M, pH 7,4.
- Mélange formaldéhyde (2,5 p. 100) + glutaraldéhyde (25, p. 100) dans le tampon.
- Mélange G.P.A. de SOLCIA et coll. (1968) :
  - Glutaraldéhyde à 25 p. 100 ..... 1 vol.
  - Solution aqueuse saturée d'acide picrique (1,4 p. 100 environ) 3 vol.
  - Acétate de sodium ..... 1 p. 100

Se conserve à la température ordinaire.

- liquide de Helly (Zenker-formol), préparé extemporanément à partir de sa solution mère (5ml de formaldéhyde du commerce neutralisé pour 100 ml de solution mère).
- Bouin ordinaire.

METACHROMASIE AU BLEU DE TOLUIDINE, APRES HYDROLYSE ACIDE

(d'après SOLCIA et coll., 1968)

Fixation : G.P.A. de préférence.

Coupes déparaffinées et amenées à l'eau.

- Hydrolyse acide par HCl 0,2 N, à 60°, pendant 1 à 3 heures ou plus.
- Colorer par le bleu de toluidine, 0,01 p. 100, dans tampon acétate 0,2 M de Walpole, à pH 5.
- Monter à l'eau ou à la glycérine.

Granules : rouges (métachromasie) ou violets.

HEMATOXYLINE AU PLOMB

(d'après SOLCIA et coll., 1969)

Fixation : Helly de préférence.

- Dissoudre 0,2 g d'hématoxyline cristallisée Merck dans 1,5 ml d'alcool à 95° ; ajouter 10 ml de la stock solution au plomb. Diluer avec 10 ml d'eau distillée ; agiter fréquemment, pendant 30 minutes.
- Filtrer sur double filtre et compléter à 75 ml avec de l'eau distillée.
- Y plonger les coupes déparaffinées et amenées à l'eau, pendant 2 à 3 h, à 37°, ou 1 à 2 h à 45°. Laver dans l'eau chaude.
- Alcools, xylène, monter.

Stock solution au plomb :

Mélanger 50 ml de nitrate de plomb à 5p. 100 et 50 ml de solution aqueuse saturée d'acétate d'ammonium ; filtrer, et ajouter 2 ml de formaldéhyde à 40 p. 100 du commerce. La solution eau de roche se conserve plusieurs semaines.

Granules:bleus.

QUELQUES TECHNIQUES D'ARGYROPHILIE

A - REACTION DE GRIMELIUS (1968)

Fixation : Bouin.

Coupes déparaffinées et amenées à l'eau.

Les lames sont plongées dans la solution de nitrate d'argent, à l'étuve, à 60°, pendant 3 heures.

- Elles sont plongées directement dans le mélange réducteur, qui aura été lui aussi conservé à 60° pendant l'étape précédente.
- Quand la réaction s'est développée (quelques minutes), rincer à l'eau distillée, puis fixer (thiosulfate de sodium à 1 ou 2 p. 100) une minute.
- Désydrater, clarifier, monter.

Réactifs (préparation extemporanée) :

-- 50 mg de nitrate d'argent dans 100 ml du tampon suigant :

90 ml d'eau distillée

10 ml du mélange acide acétique o,2 M ..... 8 ml

acétate de sodium 0,2 M ..... 42 ml

-- mélange réducteur :

Hydroquinone 1 g .....

sulfite de sodium 5 g ..... dans 100 ml d'eau distillée

Réaction positive : granules noirs ou bruns.

B - REACTION DE DAVENPORT

- Coupes à la paraffine ou à la celloïdine ; les coupes à la celloïdine sont collées sur lames, les coupes à la paraffine étalées de la manière habituelle ; le collocionnage est pratiqué au moyen d'une solution à 1 ou 2 p. 100 (obtenue par dilution de la solution commerciale, à 5 %, de collodion au moyen d'un mélange à parties égales d'alcool absolu et d'éther) ; après immersion dans le collodion dilué, les coupes sont laissées à l'air jusqu'à demi-dessiccation, immergées dans de l'alcool à 80° ou dans le mélange alcool à 96°- formol

- Traiter, à l'obscurité et à 37° C, par la solution

nitrate d'argent	10 g
eau distillée	10 ml
acide nitrique N	05 ml
Alcool à 96°	90 ml

le nitrate d'argent étant dissous dans l'eau, les autres ingrédients ne devant être ajoutés qu'après dissolution complète ; les coupes séjournent dans ce bain jusqu'à teinte brune assez claire, le délai nécessaire pouvant aller d'une à 24 heures ;

- Rincer rapidement à l'alcool à 96° ;

- Réduire à la température du laboratoire, dans le mélange

Alcool à 96° ;.....	100 ml
Acide pyrogallique (pyrogallol)	5 g
Formol du commerce	5 ml

en maintenant les lames en mouvement ; le progrès de la réduction peut être contrôlé par un examen rapide au microscope, le délai moyen étant de deux minutes ; LILLIE (1954) signale que l'addition, au réducteur, de 100 mg de glucose prévient la formation de précipités ; 50 ml de réducteur suffisent pour la réduction d'une vingtaine de lames :

- Rincer dans deux ou trois bains d'alcool à 96° ;
- Déshydrater par l'alcool absolu, dissoudre la couche de collodion par un bain de quelques minutes dans un mélange, à parties égales, d'alcool absolu et d'éther ;
- Eclaircir à un hydrocarbure benzénique et monter au baume du Canada ou à une résine synthétique du commerce ; on peut aussi hydrater les coupes, virer à l'or et pratiquer une coloration de fond.

C - REACTION DE SEVIER ET MUNGER

Solutions à préparer

I - Nitrate d'argent à 10 p. 100 dans l'eau distillée.

II - Solution de nitrate d'argent à 20 p. 100 dans de l'eau distillée.

III - Solution de formol à 2 p. 100 (2 cc de formol à 40 p. 100 dans 98 cc d'eau).

IV - Solution de carbonate de sodium : 8 mg de solution de carbonate de sodium hydraté ($NA_2CO_3 10H_2O$), 30 ml d'eau distillée.

V - 1°) Dans 50 ml d'une solution de nitrate à 10 p. 100 , ajouter goutte à goutte, de l'hydroxyde d'ammonium à 28-30 p. 100 jusqu'à ce que le précipité noir formé disparaisse presque. Eviter une décoloration complète. Ceci est bien obtenu en ne mettant qu'une goutte d'hydroxyde d'ammonium à la fois et en agitant vigoureusement entre chaque goutte.

2°) Mélanger cette solution à la solution IV (carbonate de sodium). Agiter bien.

3°) Ajouter 25 gouttes d'hydroxyde d'ammonium ; agiter. La solution doit devenir cristal-clair. Filtrer dans un récipient d'Erlenmeyer- de 125 ml. Couvrir.

Fixation : Formol à 10 p. 100 ou Bouin.

1°) Mettre 40 ml de nitrate d'argent à 20 p. 100 dans un récipient sec de coplin ; laisser dans l'auvent (60° C) pendant 15 mn. Mettre les lames dans la solution d'argent tiède et laisser pendant 15 mn. La solution peut etre réutilisée plusieurs fois.

2°) Laver les lames à l'eau à travers 2 récipients de coplin, égoutter lentement et replacer les lames dans des récipients secs.

3°) Ajouter dans la solution V, 10 gouttes de formol à 2 p. 100 (solution III) ; agiter doucement en ajoutant. Verser rapidement sur les lames afin d'éviter une précipitation.

4°) Développer 5 à 30 mn jusqu'à ce que les lames deviennent jaune-or.

5°) Rincer abondamment dans l'eau distillée.

6°) Placer dans l'hypo à 5 p. 100 pendant 2 mn.

7°) Laver à l'eau

8°) Déshydrater dans l'alcool absolu. Nettoyer dans le xylène et monter.

C - REACTION DE MASSON-FONTANA

Fixation : Bouin

1°) Déparaffinage et lavage à l'eau distillée (2 heures).

2°) Traiter 36 à 40 h à l'obscurité et à l'abri de l'air par le liquide de FONTANA. (*)

3°) Rincer abondamment à l'aau distillée.

4°) Virer par le chlorure d'or à 0,1 p. 100 (quelques minutes) (facultatif)

5°) Fixer quelques minutes par l'hyposulfite de sodium à 5 p. 100.

6°) Rincer, coloration de fond au carmin aluné par exemple, monter au baume suivant la méthode habituelle.
Le virage de l'or (température 4° C) donne des préparations plus agréables,mais affaiblit l'intensité de la réaction.

(*) Préparation de liquide de FONTANA

- Ajouter goutte à goutte de l'ammoniaque à une solution de nitrate d'argent à 5 p. 100 jusqu'à ce que le précipité qui s'est formé se soit exactement redissout.

- On ajoute alors, goutte à goutte, une solution de nitrate d'argent à 5 p. 100 jusqu'à l'apparition d'un trouble persistant ; le liquide ne doit plus sentir l'ammoniaque; on le décante avant l'emploi.

B I B L I O G R A P H I E

1 - AURES D. ; HAKANSON R.
Histidine decarboxylase and DOPA decarboxylase in the stomac of the developing rat.
Experientia, 1968, 24, 666-667

2 - BARRY J.
La cellule argentaffine.
Thèse Med. Lyon, 1943, 9-165

3 - BARTER R. ; PEARSE A.G.E.
Detection of 5-hydroxytryptamine in mammalian enterochromaffin cells.
Nature, 1953, 172, 810

4 - BARTER R. ; PEARSE A.G.E.
Mammalian enterochromaffin cells as the source of serotonin (5-hydroxytrytamine).
J. Path. Bact., 1955, 69, 25-31

5 - BECKER V.
Ober den Zollinger-Ellison-Mechanismus.
Klin. Wochenschr., 1966, 44, 370-375

6 - BENDITT E.P. ; WONG R.I.
On the concentration of 5-hydroxytryptamine in mammalion enterochromaffin cells and its release by reserpine.
J. Exp. Med. , 1957, 105, 509-520

7 - BENDITT E.P. ; WONG R.L. ; ARASE M. ; ROEPER E.
5-hydroxytryptamine in mast cells.
Proc. Soc; Exp. Biol., 1955, 90, 303-304

8 - BERGER G. ; BARTHELEMY C. ; TABIB A.
La cytochimie fonctionnelle des cellules APUD et ses applications en pathologie.
Ann. Anat. Path., 1974, 19, 4, 371-398

9 - BIRKENHAGER J.
Acta Medica Scandinavica, 1963, 174, 5, 621-626

10 - BLACK W.C.
Enterochromaffin cell types and corresponding carcinoid tumors
Lab. Invest., 1968, 19, 473-486

11 - BLOCH C.E.
Anatomische untersuchungen uber der Magendarmkanal des Säuglings
Jb. Kinderheilk, 1903, 58, 121-174

12 - BOASS A. ; WILSON T.H.
Cellular localisation of gastrin intrinsic factor in the rat.
Amer. J. Phys., 1964, 206, 783-786

13 - BROOME A. ; FYRO B. ; OLBE L.
Localization of gastrin activity in the gastric antrum.
Acta Physiol. Scand., 1968, 74, 331-339

14 - BUSSOLATI G. ; PEARSE A.G.E.
Immunofluorescent localization of the gastrin secreting G cells in the pyloric autrum of the pig.
Histochemie, 1970, 21, 14.

15 - CAMERON A.J. ; PHILIPS S.F. ; SUMMERSKILL W.H.J.
Comparison of effects of gastrin, cholecystokinin-pancreozymin, secretin, and glucagon on human stomach muscles in vitro.
Gastroenterology, 1970, 59, 539-545

16 - CAPELLA C. ; SOLCIA E. ; VASSALO G.
Identification of six types of endocrine cells in the rabbit gastrointestinal mucosa.
Arch. Histol. Jap., 1969, 30, 479-495

17 - CARVALHEIRA A.F. ; WELSCH U. ; PEARSE A.G.E.
Cytochemical and ultrastructural observations on the argentaffin and argyrophil cells of the gastrointestinal tract in mammals, and their place in the APUD series of polypetide-secreting cells.
Histochemie, 1968, 14, 33-46

18 - CAVALLERO C. ; SOLCIA E. ; SAMPIETRO R.
Cytology of islet tumours and hyperplasia associated with the Zollinger-ellison syndrome.
Gut , 1967, 8, 172-177.

19 - CAVALLERO C. ; SOLCIA E. ; SAMPIETRO R.
Selective histochemistry of glucagon in the A cells of the pancreatic islets by indole methods.
In : Pharmacology of hormonal polypeptides and proteins, New-York : Plenum Press, 1968, 387-395

20 - CLARA M.
Uber die Entxicklung der basalgekörnten Zellen beim Menschen.
Z. anat. Entwickl. Gesch., 1934, 103, 131-139

21 - CORDIER R.
Recherches morphologiques et expérimentales sur la cellule chromo-argentaffine de l'épithélium intestinal des vertébrés.
Arch. Biol., 1926, 36, 427-463

22 - CREUTZFELDT W. ; GREGORY R.A. ; GROSSMANN M.E. ; PEARSE A.G.E. (Ed. 1970)
In : origin, chemistry physiology and pathology of the gastrointestinal hormones.
Int. Symp. Wiesbaden, Ectober 1969, Schattaner Verlag Stuttgart

23 - DAVIS J.C.
The relation between the pancreatic alpha cells and certain cells in the gastric mucosa.
J. Pathol. Bactériol., 1954, 67, 237-240

24 - DAWSON A.B.
Argentaffin cells of the gastric mucosa of the Rabbit, Guinea, Pig, Mouse and Hamster.
Anat. Rec., 1945, 91, 53-63

25 - DAWSON A.B.
Argentophile and argentaffin cells in gastric mucosa of Rat.
Anat. Rec., 1948, 100, 319-330

26 - DAWSON A.B. ; MOYER S.L.
Histogenesis of the argentophile cells of the proventriculus and gizzard of the chicken.
Anat. Rec. 1948, 100, 493-515

27 - DESCHNER E.E. ; LIPDIN M.
An autoradiographic study of the renewal of argentaffin cells in human rectal mucosa.
Exp. Cell. Res., 1966, 43, 661-665

28 - DIAS-AMADO L.
Sur l'existence de cellules argentaffines dans le tissu conjonctif des villosités intestinales.
C.R. Soc. Biol., 1924, 93, 1548-1549

29 - DRAPANOUS ,
Cité par PAGES A. dans :
"Tumeurs carcinoïdes. Bilan provisoire et perspective".
Biol. Med., 1967, n° 5

30 - EMAS S. ; FYRO B.
Antral gastrin activity in duodenal and gastric ulcers.
Gastroenterology 1964, 46, 1-7

31 - ENEMAR A. ; FALCK B. ; HAKANSON R.
Observations on the appearance of noradrenaline in the sympathetic nervous system of the chick embryo.
Development. Biol., 1965, 11, 268-283

32 - ERSPAMER V.
Richerche sperimentale sul significato biologica delle cellule enterocromaffini.
Arch. Fisiol. 1937,b, 37, 156-169

33 - ERSPAMER V. ; ASERO B.
Indentification of enteramine, the specific hormone of the enterochromaffin cell system, as 5-hydroxytryptamine.
Nature, 1952,b, 169, 800-801

34 - FALCK B. ; HAKANSON R. ; OWMAN ch. ; SJOBERG N.O.
Monoamines-storing cells of the enterochromaffin types in gastrointestinal tract of human fetus.
Acta Physiol. Scand. 1967, 71, 403-404

35 - FALCK B. ; HILLARP N.A. ; THIEME G. ; TORP A.
Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde.
J. Histochem. Cytochem. 1962, 10, 348-354

36 - FALCK B. ; HILLARP N.A. ; TORP A.
Some observations on the histology and histochemistry of the cromaffin cells probably storing dopamine.
J. Histochem. Cytochem. 1959, 7, 323-328

37 - FAUSTINI R.
The entereric distribution of 5-hydroxytryptamine (enteramine, serotonin) in some large domestic mammals and the appearance of 5-hydroxytryptamine and the enterochromaffin cell system in the embryonic Calf.
Amer. J. Vet. Res., 1955, 16, 397-400

38 - FEYRTER F.
Uber diffuse endokrine epitheliale organe.
Leipzig : Johann Ambrosius Barth, 1938, S. 1-62

39 - FEYRTER F.
Uber die peripheren endokrinen (parakrinen) Drüsen des Menschen.
Wilhelm Maudrich, Wien, Düsseldorf, 1954

40 - FORSSMANN W.G. ; ORCI L.
Ultrastructure and secretory cycle of the gastrin producing cell.
Z. Zellforsch, 1969, 101, 419-432

41 - FORSSMANN W.G. ; ORCI L. ; PICTET R. ; RENOLD A.E. ; ROUILLER C.
The endocrine cells in the epithelium of the gastrointestinal mucosa of the rat.
J. Cell. Biol. , 1969, 40, 692-715

42 - FORSSMANNN W.G. ; ORCI L. ; FROSSMANN W. ; ROUILLER Ch.
On the problem of the gastrin-producing-cell. In : Non-insulin-producing tumors of the pancreas.
(L. DEMLING and R. OTTENJANN) Eds. 1969, Stuttgart , Thienne , 82-85

43 - FRESEN O. ; HOLZKI J.
Morphologie, lokalisation und verhalten der basalgekörntenzellen in de schleimhaut von Magen und Duodenum des Menschen.
Z.Zellforsch. 1968, 90, 296-319

44 - FRIESEN S.R. ; BOLINGER R.E. ; PEARSE A.G.E. ; Mac GUIGAN J.E.
Serum gastrin levels in malignant Zollinger-Ellison syndrome after total gastrectomy and hypophysectomy.
Ann. Surg., 1970, 172, 504-521

45 - FUNK H.U., WEBER E., HEDINGER Ch. , HARDMEIER Th.
Virchows Arch. Path. Anat., 1966, 340, 4, 289-303

46 - GEYER G.
Zum Nachweis eines sauren Proteins in enterochromaffinen Zellen.
Acta Histochem. , 1968, 31, 219-221

47 - GHIDINI G.M.
Richerche embriologiche e sperimentali sulle cellule enterocromaffini nel pollo.
Anat. Anz., 1940, 89, 197-204

48 - GHIRINGHELLI F. ; BERTACCINI G.
Le cellule enterocromaffini, la 5-idrossitriptamina e acido 5-drossindolilacetico nel ratto trattato con colchicina.
Rend. Ist. Lombardo Sci. Cl. Sci.(B), 1961, 95, 156-166

49 - GILLMAN J.
The structure of the basal granular cell (argentaffine) in the human (Bantu) alimentary canal with special reference to the antianemic factor.
S. Afr. J. Med. Sci., 1942, 7, 144-159

50 - GREGORY G. ; HARDY P.M. , JONES D.S. ; KENNER G.W. ; SHEPPARD R.C.
The antral hormone gastrin : structure of gastrin.
Nature, 1964, 204, (4962), 931-934

51 - GREGORY R.A. ; TRACY H.J. ; AGARWAL E.L. ; GROSMANN M.I.
Aminoacid constitution of two gastrins isolated from Zollinger-Ellison syndrome.
Lancet, 1960, 1, 1045-1048

52 - GRIMELIUS L.
A silver nitrate stain for 2 cells in human pancratic islets.
Acta Soc. Med. Upsalien, 1968, 273, 243-270

53 - HAKANSON R.
New aspects of the formation and function of histamine, 5-hydroxytryptamine and dopamine in gastric mucosa.
Acta Physiol. Scand., 1970, (Suppl. 340), 134

54 - HAKANSON R. ; LILIA B. ; OWMAN Ch.
Properties of a new system of amine storing cells in the gastric mucosa of the rat.
Europ. J. Pharmacol., 1967, 1, 188-199

55 - HAMPERL H.
Uber die "gelben (chromaffinen)" Zellen im Epithel des Verdauungstraktes.
Z. Mikr. Anat. Forsch., 1925, 2, 506-535

56 - HAMPERL H.
Uber die "gelben (chromaffinen)" Zellen im gesunden und kranken Magendrams-chlauch.
Virchows Arch. Anat., 1927, 266, 509-548

57 - HEIDENHAIN R.
Untersuchungen über den Bau der Labdrüsen.
Arch. Mikr. Anat., 1870, 6, 368, 406

58 - HOEDEMARKER Ph.J.
Investigations of the site of production of Castle's gastric intrinsic factor.
Thèse, Université de Croningen, Netherlands, 1965.

59 - HOEDEMAKER Ph.J. ; ABELS J. ; WACHTERS J.J. ; ARENDS A. ; NIEWEG H.O.
Further investigations about the site of production of Castle's gastric intrinsic factor.
Lab. Invest., 1966, 15, 1163-1173

60 - KAPLAN, 1972,
Cité par A. PAGES dans:
"Le système endocrinien diffus"
Ann. Anat. Path., 1974, 19, 4, 336-352

61 - KENNY A.J. ; SAY R.R.
Glucagon-like activity extractable from the gastrointestinal tract of man and other animals.
J. Endocr., 1962, 25, 1-27

62 - KOBAYASHI S. ; FUJITA T. ; SASAGAWA T.
Electron microscope studies on the endocrine cells on the human gastric fundus.
Arch. Histol. Jap., 1971, 32, 429-444

63 - KULL H.
Die chromaffinen Zellen des Verdauungstraktes.
Z. Mikr. Anat. Forsch., 1925, 2, 163-200

64 - LEFRANC G. ; PRADAL G. ; L'HERMITE A.
Modifications de l'affinité tinctoriale de certaines cellules de l'estomac après administration d'un précurseur d'amine.
Ann. Histochim., 1971, 16, 235-242

65 - LEFRANC G. ; PRADAL G.
Les cellules endocrines des muqueuses digestives.
C.R. Assoc. Anat., Rapport au 56è Congrès, Nantes, 1971, 150, 1, 1-160

66 - LEFRANC G. ; PRADAL G. ; L'HERMITE A; DUBIN J.Ch. ; TUSQUES J.
Etude cytochimique et ultrastructurale des cellules non argentaffines de la muqueuse gastrique du lapin au cours de l'ontogénèse.
Ann. Histoch., 1974, 19, 3, 157-171

67 - LEFRANC G. ; PRADAL G. ; L'HERMITE A. ; DUBIN J.Ch. ; TUSQUES J.
Effets de la L-Dopa sur les cellules endocrines "GIC" de l'estomac au cours de l'ontogénèse chez le lapin.
Ann. Histoch., 1974, 19, 2, 119-130

68 - LEFRANC G. ; PRADAL G.; L'HERMITE A. ; TUSQUES J.
Sur l'argentaffinité et l'argyrophilie de certaines cellules endocrines des muqueuses digestives.
Ann. Histoch., 1975, 20, 1, 67-76

69 - LISON L.
Histochimie et cytochimie animales. Principes et méthodes.
III Edit., Gauthier-Villars, Paris, 1960

70 - LUSE S.A. ; LACY P.E.
Electron microscopy of a malignant argentaffin tumor.
Cancer, 1960, 13,(2), 334-346

71 - MAC GUIGAN J.E.
Gastric mucosal intracellular localization of gastrin by immunofluorescence.
Gastroenterology, 1968, 55, (3), 315-327

72 - MAC GUIGAN J.E. ; GREIDER M.H.
Réponse à : "On the staining of the gastrin cell" par SOLCIA E. ; CAPELLA C. VASSALLO G. , (Letter to Mc GUIGAN see p. 794).
Gastroenterology, 1971, 61, 5, 795-796

73 - MAC GUIGAN J.E. ; GREIDER M.H.
Correlative immunochemical and light microscopic studies of the gastrin cell of the antral mucosa.
Gastroentology, 1971, 60, 2, 223-236

74 - MAC GUIGAN J.E. ; GREIDER M.H. ; GRAWE L.
Staining characteristics of the gastrin cell.
Gastroentology, 1972, 62, 959-969

75 - MANES J.L. ; TAYLOR H.B.
Thymic carcinoid in familial multiple endocrine adenomatosis.
Arch. Path. (Chicago), 1973, 95, 4, 252-255

76 - MARTIN
Cité par A. PAGES dans :
"Le système endocrinien diffus".
Ann. Anat. Path., 1974, 19, 4, 336-352

77 - MASSON P.
La glande endocrine de l'intestin chez l'homme.
C.R. Acad. Sc., 1914, 158, 59-61

78 - MELMON, 1965
Cité par A. PAGES dans :
"Le système endocrinien diffus".
Ann. Anat. Path., 1974, 19, 4, 336-352

79 - MILHAUD G. ; CALMETTES C. ; JULIENNE A. ; THARAUD D. ; BLOCH-MICHEL H. ; CAVAILLON J.P. ; COLIN R. ; MOUKHTAR M.S.
Calcium parathyroid hormone and the calcitonin.
Proc. IV parathyroid conférence.
Excerpta med., Amsterdam, 1972.

80 - MITSCHKE H.
Vergleichende immunhistologische und cytochemische untersuchungen der gastrinzellen beim Menschen.
Virch. Arch. (Pathol. Anat.), 1971, 353, 4,347-359

81 - MITSCHKE H. ; BECHER M.
Zur Cytopathologie der disseminierten endokrinen Zellen des Magens bei Gastritis, Ulcus und Magencarcinom.
Virchows Arch. Abt A, 1973, 358, 81-98

82 - MONESI V.
The appearance of enterochromaffin cells in the intestine of the chick embryo
Acta Anat., 1960 a, 41, 97-114

83 - MONESI V.
Differentiation of argyrophil and argentaffin cell in organotypic cultures of embryonic chick intestine.
J. Embryol. Exp. Morph., 1960 b, 8, 302-313

84 - NICHOLS D.B. ; CHENG H. ; LEBLOND C.P.
Variability of the shape and argentaffinity of the granules in the entero-endocrine cells of the mouse duodenum.
The J. Histoch. Cytoch., 1974, 22, 10, 929-944

85 - O'NEAL L.W. ; KIPNIS D.M. ; LUSE S.A. ; LACY P.E. ; JARETT L.
Secretion of various endocrine substances by ACTH-secreting tumors.
Cancer (Philad), 1968, 21, 6, 1219-1231

86 - OATES J.A. ; MELMON K. ; SJOERDSMA A. ; GILLESPIE L. ; MASON A.S.
Release of a kinin peptide in the carcinoid syndrome.
Lancet I ; 1964, 514-517

87 - ORCI L. ; FORSSMANN W.G. ; ROUILLER C.
Electron microscopy of the intestinal endocrine cells. Comparative study.
Fourth Europ. Conf. on Electr. Microsc. Rome, 1968, S.D. BOCCIARELLI Ed.
Tipographia poligotta Vaticana, Rome, 2, 369-370

88 - ORCI L. ; PICTET R. ; FORSSMANN W.G. ; RENOLD A.E. ; ROUILLER Ch.
Ultrastructural evidence for glucagon producing A-CELLS in the gastro-intestinal mucosa of the rat.
Proc. 6 th. Congr. Int. Diabetes Feder., 1967

89 - PAGES A.
Essai sur le système des "cellules claires" de FEYRTER.
Montpellier : P. DEHAN, 1955.

90 - PAGES A.
Tumeurs carcinoïdes : bilan provisoire et prospective.
Biol. Med. (Paris), 1967, 56, 5, 421-453

91 - PAGES A. ; MARTY C. ; BALDET P. ; PERALDI R.
Le syndrome neurofibromatose-carcinome médullaire thyroïdien-phéochromocytome.
Arch. Anat. Path., 1970, 18, 137-142

92 - PAGES A.
Les carcinoïdes digestifs et leur parenté pathologique. C.R. Symposium sérotonine et pathologie digestive. (Wallon, édit.), Vichy, 1968.

93 - PAGES A.
Le système endocrinien diffus.
Ann. Anat. Path., 1974, 19, 4, 335-352

94 - PEARSE A.G.E.
Histochemistry theoretical and applied.
II a Ed. J. et A. Churchill Ltd, London, 1960

95 - PEARSE A.G.E.
Common cytochemical properties of cells producing polypeptide hormones with particular reference to calcitonin and the C cells.
Vet. Rec., 1966 a, 79, 587-589

96 - PEARSE A.G.E.
The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept.
J. Histochem. Cytochem., 1969, 17, 303-313

97 - PEARSE A.G.E. ; BUSSOLATI G.
Immunofluorescence studies of the distribution of gastrin cells in different clinical states.
Gut, 1970, 11, 646-648

99 - PEARSE A.G.E. ; COULLING I. ; WEAVERS B. ; FRIESEN S.
The endocrine polypeptide cells of the human stomach, duodenum et jejunum.
Gut, 1970, 11 (8), 649-658.

100 - PEARSE A.G.E.
The endocrine polypeptide cells of the APUD series (structural and functional correlations).
Mém. Soc. Endocr., 1971, 19, 543-556.

101 - PEARSE A.G.E. ; BUSSOLATI G.
The identification of gastrin cells as G cells.
Virchows Arch. Abt A, 1972, 355, 99-104

102 - PENTILLA A. -
Histochemical reactions of enterochromaffin cells and the 5-hydroxytryptamine content of the mammalian duodenum.
Acta Physiol. Scand., 1966, 69, (Suppl. 281), 1-77

103 - PENTTILA A. ; MUSTAKALLIO A.
Monoamines oxidase activity as related to 5-hydroxytryptamine stores in the chicken duodenum during develòpment.
Acta histochem., 1968, 31, 1-13

104 - POLAK J.M. ; PEARSE A.G.E. ; GRIMELIUS L. ; BLOOM S.R.
Growth-hormone release-inhibiting hormone in gastrointestinal and pancreatic D cells.
The Lancet, 1975, May 31, 1220-1222

105 - PRADAL G. ; LEFRANC G. ; TUSQUES J.
Etude critique des distinctions tinctoriales effectuées parmi les cellules endocrines de la muqueuse fundique du lapin.
Histochemistry, 1974, 38, 307-318

106 - RATZENHOFER M.
Contribution à la biologie des cellules endocrines (organe à cellules claires de Feyrter dans le tube digestif) (d'après des recherches sur l'estomac de lapin).
Klin. Wschr. Dtsch., 1966, 44, (3), 109-115

107 - ROSAI J. ; HIGA E.
Mediastinal endocrine neoplasm, of probable thymic origin related to carcinoid tumor. Clinico-pathologic study of 8 cases.
Cancer (Philad), 1972, 29, 4, 1071-1074

108 - RUBIN W. ; GERSHON M.D. ; ROSS D.L.
Electron microscope radioautographic identification of serotomin-synthesizing cells in the mouse gastric mucosa.
J. Cell. Biol., 1971, 50, 399-415

109 - SANDLER M. ; KARIM S.M.M. ; WILLIAMS E.D.
Prostaglandins in amine-peptide-secreting tumours.
Lancet II, 1968, 1053-1055

110 - SAKAR et ISLER
Cité par A. PAGES dans :
Le système endocrinien diffus.
Ann. Anat. Path., 1974, 19, 4, 336-352

111 - SEVIER A.C. ; MUNGER B.I.
A silver method for paraffin sections of neural tissue
J. Neuropath. Exp. Neurol., 1965, 24, 130-135

112 - SIMARD L.C. ; VAN CAMPENHOUT E.
The embryonic development of argentaffin cells in the chick intestine.
Anat. Rec., 1932, 53, 141-159

113 - SINGH I.
The depletion of the granules of argyrophile cells of Dog duodenum by reserpine.
Z. Zellforsch, 1970, 107, 111-118

114 - SOLCIA E. ; SAMPIETRO R.
Cytologic observation on pancreatic islets with reference to some endocrine-like cells of the gastrointestinal mucosa.
Z. Zellforsch., 1965 a, 68, 689-698

115 - SOLCIA E. ; SAMPIETRO R.
Osservazioni sulla basofilia delle cellule artentofile e di quelle enterocromaffini.
Riv. Istol. Norm. Patol. Ital., 1965 b, 11, (4), 265-278

116 - SOLCIA E. ; VASSALLO G ; CAPELLA C.
Selective staining of endocrine cells by basic dyes after acid hydrolysis.
Stain Technol., 1968, 43, (5), 257-263

117 - SOLCIA E. ; VASSALO G. ; CAPELLA C.
Studies on the G cells of the pyloric mucosa, the probable site of gastrin secretion.
Gut, 1969, 10, 379-388

118 - SOLCIA E. ; VASSALLO G. ; SAMPIETRO R.
Endocrine cells in the antro pyloric mucosa, of the stomach.
Z. Zellforsch, 1967, 81, 474-486

119 - SOCIA E. ; CAPELLA C. ; VASSALLO G.
On the staining of the gastrin cell.
Gastroenterology, 1971, 61, 5, 794-795

120 - TAKOR-TAKOR ; PEARSE A.G.E. Cité par PAGES A.
Le système endocrinien diffus.
Ann. Anat. Path., 1974, 19, 4, 335-352

121 - TEHVER J.
Uber die enterochromaffinen Zellen der Haussäugetiere.
Z. Mikrosk. Anat. Fors., 1930, 21, 462-496

122 - TELIB M. ; RAPTIS S. ; SCHRODER E. ; PFEIFFER E.F.
Serotonin and insulin release in vitro.
Diabetologia, 1968, 4, 253-256

123 - TORVIK
Cité par A. PAGES dans :
Le système endocrinien diffus.
Ann. Anat. Path., 1974, 19, 4, 336-352

124 - TRIER J.S.
Morphology of the epithelium of small intestine.
In : Handbook of Physiol., Sect. 6, Alimentary canal, 3, Intestinal absorption, Ed. Ch. F. CODE, Washington, 1968, 1125-1175

125 - VASSALLO G. ; SOLCIA E. ; CAPELLA C.
Light and electron microscopic identification of several types of endocrine cells in the gastrointestinal mucosa of the cat.
Z. Zellforsch., 1969, 98, 333-356

126 - VIALLI M.
Histology of the enterochromaffin cell system.
In : Handbook of experimental pharmacology, 1966, 19, 1-65
Springer ed. : Berlin, Heidelberg, New-York

127 - VIGONI F.
Etude ultrastructurale des cellules endocrines de l'estomac.
Thèse, Toulouse, 1971

128 - WALSCH J.H. ; MORTON I. ; GROSSMAN Ph.D.
Gastrin
The New-England J.of Med., 19 Juin 1975, 1324-1334

129 - WALSCH J.G. ; MORTON I. ; GROSSMAN Ph.D.
Gastrin.
The New-England J.of Med., 1975, 26 Juin, 1377-1384

130 - WILLIAMS E.D. ; SANDLER M.
The classification of carcinoïd tumours.
Lancet, 1963, I, 238-239

131 - ZOLLINGER R.M. ; ELLISON E.H.
Primary peptic ulceration of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas.
Ann. Surg., 1955, 142, 709-728

ADDENDUM

132 - M.F. et L. LE BODIC
Les cellules endocrines de l'estomac chez l'homme.
Ann. Anat. Path., 1974, 19, 4, 353-370

133 - KOBAYASHI S. , FUJITA T. , SASAGAWA T.
The endocrine cells of human duodenal mucosa.
An electron microscope study.
Arch. Histol. Jap., 1970, 31, 477-494

134 - NABEYAMA A. , MURATA F. , MATSUDA H. , OGATA T.
Ultrastructural classification of endocrine like cells in the mucosa of human stomach.
Tohoku J. Exp. Med., 1971, 103, 17-47

135 - POTET F. , CONSTANTIN-VOILLEMOT N.
La cellule à gastrine dans l'estomac
Ann. Anat. Path., 1974, 19, 4, 399-412

136 - SUTHERLAND E.W., DE DUVE C.H.
Origin and distribution of the hyperglycemic glycogenolytic factor of the pancreas.
J. Biol. Chem., 1948, 175, 663-674

137 - UNGER R.H., EISENTRAUT A.M., SIMS K. , Mc CALL M.S., MADISON L.L.
Sites of origin of glucagon in dogs and humans.
Clin. Res., 1961, 9, 53

*

* *

S O M M A I R E

INTRODUCTION 1

PREMIERE PARTIE : HISTORIQUE DES CELLULES NEURO-ENDOCRINES DU TUBE DIGESTIF 3

I - Identification de la cellule "argentaffine" et de son rôle neuro-endocrinien 3

II - Rattachement de la cellule au S.E.D. 4

III - Intégration de la cellule au système "A.P.U.D." 6

IV - Essai d'identification des différents types cellulaires 6

DEUXIEME PARTIE : GENERALITES SUR LE SYSTEME ENDOCRINIEN DIFFUS 9

CHAPITRE I - ASPECTS MORPHOLOGIQUES ET TOPOGRAPHIQUES 9

I - Topographie 9

II - Morphologie 10

A - En microscopie optique 10

B - En microscopie électronique 10

III - Rapports avec les nerfs et les vaisseaux 12

CHAPITRE II - GENESE ET RENOUVELLEMENT 13

I - Apparition au cours de l'ontogenèse 13

II - Provenance embryologique 14

A - Théorie entoblastique 15

B - Théorie mésoblastique 15

V - Régulation du S.E.D. : le rôle de la STH 34

CHAPITRE V -ASPECTS TINCTORIAUX 36
****

I - Revues générales 36

A - La fixation .....36..

1°) délai de fixation 36

2°) choix du fixateur 37

B - Les différents aspects histochimiques et tinctoriaux 39

1°) La basophilie 39

a) Définition et signification histochimique 39

b) Le "système des cellules claires de FEYRTER" et le problème de la basophilie "masquée" 39

2°) Affinité aux techniques détectant les amines biogènes 40

a) coloration cellulaire par les réactions histochimiques de groupe 40

α) → rappel biochimique 40

β) → les réactions histochimiques de groupe 40

b) Détection et individualisation cellulaire par les méthodes en fluorescence. 43

α) → Généralités : les bases biochimiques de la réaction 43

β) → les différentes méthodes utilisées : 43

* méthode "F.I.F." 43
* procédé indirect : "A.P.U.D. - F.I.F." 43
* autres procédés 44

C - Théorie ecto-mésoblastique à partir de la crête neurale (A. PAGES) 15

1°) Mise en place embryologique du S.E.D. 17

2°) Implications pathogéniques (morphologique et fonctionnel) 17

III - Renouvellement 19

CHAPITRE III - ASPECTS CYTOCHIMIQUES 21
****

Les propriétés "A.P.U.D."

A - Les caractéristiques "A.P.U.D." proprement dites 21

B - Réactions de groupes des amines biogènes 22

C - autres considérations enzymologiques : Etudes critiques 22

CHAPITRE IV - ASPECTS FONCTIONNELS 26
****

I - Nature des hormones sécrétées 26

A - Les amines biogènes, établissement d'un modèle structural à partir des données "A.P.U.D." 26

B - analyse structurale fine et bilan provisoire ... 27

1°) les substances bien individualisées 27

2°) substances d'élaboration probable 28

II - Rôles des différents secteurs du S.E.D. 29

III - Notions de cycle sécrétoire 32

Type de description : la cellule "G" ou cellule à gastrine 32

IV - Influences hormonales réciproques entre les différents secteurs du S.E.D. 34

c) Capacité réductrice des cellules du S.E.D. 44

Généralités 44

Définition de l'argentaffinité 44

Spécificité de la réaction argentaffine 45

Remarque : l'argyrophilie 45

Signification des réactions d'argentation appliqué sur le secteur digestif du S.E.D. 47

Conclusions 47

II - Valeurs cytologiques des différents caractères tinctoriaux des cellules du S.E.D. 48

A - Les réactions argentiques 48

1°) l'argentaffinité 49

2°) l'argyrophilie 49

B - La basophilie et les réactions de groupe des amines biogènes 50

C - Les réactions de fluorescence 50

D - Apport de la microscopie électronique et de l'immunofluorescence 51

III - Intérêt histopathologique 52

TROISIEME PARTIE : Des différents types cellulaires composant le secteur gastrique du S.E.D. 53

I - Les certitudes 53

A - La cellule "EC" 53

B - La cellule "G" ou cellule à gastrine 54

II - Ce qui reste à découvrir 56

A - La cellule "ECL" et sa fonction 56

B - La cellule "D" : description, fonction
correspondance avec les cellules "D1",
les"cellules à petits grains". 57

C - La cellule "A" : description, fonction
correspondance avec les types II et III
de SASSAGAWA et coll. 58

QUATRIEME PARTIE : Perspectives pathologiques 62

I - Confrontations et comprehension d'états dyspeptiques 62

A - L'inventaire et l'étude des cellules endocrines sur
biopsies gastriques 62

B - Contexte pathologique d'étude 63

II - Les tumeurs endocrines de l'estomac 64

A - Les tumeurs carcinoïdes 64

B - Autres tumeurs 65

CONCLUSIONS 67

FORMULAIRE 69

BIBLIOGRAPHIE 75

BIBLIOTHEQUE INTERUNIVERSITAIRE
GRENOBLE
MÉDECINE-PHARMACIE

- S E R M E N T D' H I P P O C R A T E -

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine,

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.