

## LES MANIFESTATIONS OCULAIRES DES TROUBLES PRIMITIFS DU MÉTABOLISME DES LIPIDES. ÉTUDE CLINIQUE, GÉNÉTIQUE ET ANATOMO-PATHOLOGIQUE

A. FRANCESCHETTI

D. KLEIN

J. BABEL

Les lipidoses ou thésaurismoses lipidiques constituent un groupe d'affections systématisées, caractérisées par un trouble primitif du métabolisme des graisses aboutissant à une surcharge de lipides dans la plupart des organes. Suivant la constitution chimique des substances accumulées dans les tissus, on peut distinguer trois types principaux: les *lipidoses à phosphatides*, dont les formes les mieux connues sont l'idiotie amaurotique familiale et la maladie de Niemann-Pick; les *lipidoses à cérebrosides*, représentées par la maladie de Gaucher; les *xanthomatoses*, parmi lesquelles nous comptons les formes hypercholestéremiques, normocholestéremiques (en particulier la maladie de Hand-Schüller-Christian) et les hyperlipémies idiopathiques.

Chacun de ces groupes correspond à un tableau anatomique et histologique distinct, bien que leur symptomatologie clinique puisse donner lieu à des entités morbides assez variées. La participation prépondérante du système nerveux central et de l'œil aux processus morbides des différentes lipidoses représente un des aspects les plus importants de leur pathologie. Tous ces groupes, à l'exception de la maladie de Hand-Schüller-Christian, sont également intéressants à cause du rôle primordial que joue l'hérédité comme facteur étiologique.

Parmi les *formes apparentées* aux lipidoses, nous discuterons la *protéinoase lipidique* (Urbach-Wiethe) et la *polydystrophie de Pfaundler-Hurler* (gargoylisme).

---

Relatório apresentado ao XIX Congresso Internacional de Oto-Neuro-Oftalmologia, reunido em São Paulo (Brasil), em 11-17 de junho de 1954, subordinado ao 1º tema oficial: *Distúrbios do metabolismo dos lipides em Oto-Neuro-Oftalmologia*.

Trabalho da Clínica Oftalmológica da Faculdade de Medicina de Genève, Suíça (Prof. A. Franceschetti).

- I. *Lipidoses à phosphatides*:
  1. Idiotie amaurotique familiale.
  2. Maladie de Niemann-Pick.
- II. *Lipidoses à cérébrosides* (maladie de Gaucher).
- III. *Xanthomatoses*:
  1. Xanthomatoses primitives du type hypercholestérimique.
  2. Xanthomatoses du type normo-cholestérimique (maladie de Hand-Schüller-Christian; xanthomatoses isolées du squelette; granulome éosinophile).
  3. Hyperlipémie essentielle familiale (Bürger-Grütz).
  4. Manifestations lipidiques au niveau des paupières, du globe et de l'orbite.
- IV. *Formes apparentées aux lipidoses*:
  1. Protéïnose lipidique (Urbach-Wiethe).
  2. Polydystrophie de Pfaundler-Hurler (gargoylisme).

## LIPIDOSES A PHOSPHATIDES

1. **L'idiotie amaurotique familiale.**

Il existe deux types principaux dans le groupe de l'idiotie amaurotique familiale: 1 — *le type infantile* (Tay-Sachs); 2 — *le type juvénile* (Vogt-Spielmeyer; Batten-Mayou). Comme autres variétés, on peut en outre distinguer: 3 — *le type infantile tardif* (Jansky-Bielschowsky); 4 — *le type adulte* (Kufs) et *présénile* (van Bogaert et Borremans); 5 — *le type congénital* (Norman et Wood).

1. *Type infantile* (maladie de Tay-Sachs).

En général, la maladie frappe les enfants dans la seconde moitié de la première année et évolue progressivement vers la mort entre la 2ème et la 3ème année de la vie. Elle est caractérisée par une régression considérable des fonctions intellectuelles et psychomotrices de l'enfant (démence, apathie, somnolence), par une amaurose avec l'image pathognomonique d'une tache rouge cerise entourée d'un foyer grisâtre dans la fovéa et, dans le stade avancé, une atrophie optique, et par des troubles neurologiques sous forme de crises épileptiformes, d'hyper- ou hypotonie musculaire et de paralysies. La maladie est surtout observée chez des enfants de race juive.

*Historique* — L'ophtalmologiste anglais Waren Tay en 1881 et le neurologue américain Bernard Sachs en 1887 ont, les premiers, attiré l'attention sur une affection survenant dans la première enfance, caractérisée par démence et amaurose progressives, accompagnées de paralysies et de convulsions, et par une lésion maculaire pathognomonique. Les mêmes auteurs eurent aussi l'occasion de constater le caractère familial de la maladie: Tay signale, en 1884, l'atteinte de deux frères de son cas princeps et Sachs rapporte, en 1896, l'observation de la maladie chez la sœur de son cas original.

Depuis ces travaux l'intérêt pour cette curieuse et cruelle maladie a toujours été grand, comme le prouve l'abondante littérature qui, déjà en 1905, comprenait une cinquantaine de publications cherchant à approfondir la symptomatologie oculaire, neurologique et psycho-motrice de l'affection, à en décrire les lésions histologiques et à étudier le rôle étiologique du facteur héréditaire. Avec la description fondamentale de l'image histopathologique que Schaffer (dès 1905) caractérisa comme une dégénérescence "utriculaire" du système nerveux central, l'idiotie amaurotique infantile devenait une entité morbide distincte, aussi bien définie du point de vue clinique qu'anatomopathologique. Toutefois, l'hypothèse pathogénique de Schaffer d'un "gonflement primitif de l'hyaloplasme" et de précipitations secondaires de lipides dans les cellules ganglionnaires, ainsi que sa théorie d'une participation élective du feuillet ectodermique au processus morbide, sont aujourd'hui généralement abandonnées.

La description par F. E. Batten (1903) et Mayou (1904), par Vogt et Spielmeyer (1905), et par Oatman (1911), d'une *forme juvénile* à évolution plus lente, doit être considérée comme une nouvelle étape dans l'étude de cette affection. En comparant son image histologique avec celle de l'idiotie amaurotique infantile, les auteurs se sont bientôt rendu compte que les altérations cellulaires ne différaient que par une moindre intensité. Peu après, une forme intermédiaire entre ces deux types, appelée *forme infantile tardive* (Bielschowsky), et une *forme adulte* (Kufs) furent ajoutées aux autres types, dont elles présentaient les mêmes lésions ganglionnaires.

Un nouveau chapitre de recherches pathogéniques sur l'idiotie amaurotique s'ouvrit avec la découverte de la forte ressemblance qui existe entre la symptomatologie neurologique et oculaire de la maladie de Tay-Sachs et celle de la maladie de Niemann-Pick.

En 1916, Knox, Wahl et Schmeisser décrivent une maladie de Niemann-Pick chez deux sœurs (en la confondant encore avec la maladie de Gaucher), dont l'une présentait une image ophtalmoscopique analogue à la maladie de Tay-Sachs. Mais ce furent surtout les travaux de Pick et Bielschowsky (1927, 1928) qui démontrèrent, sur la base d'observations cliniques et histologiques très détaillées, la relation étroite existant entre le type infantile de l'idiotie amaurotique et la maladie de Niemann-Pick. Ainsi, l'idiotie amaurotique infantile, considérée originalement comme un processus d'ordre purement nerveux dû, d'après Sachs, à un arrêt du développement cérébral, ou, d'après Schaffer, à une hérédodégénérescence (abiotrophie), devenait l'expression d'un trouble du métabolisme des lipides, apparenté ou identique à la dyslipidose phosphatidique de Niemann-Pick.

Par la suite, deux conceptions se formèrent, que l'on peut appeler école *uniciste* et école *dualiste*. Pour les unicistes, les maladies de Tay-Sachs et de Niemann-Pick ne sont que des localisations différentes d'un même trouble métabolique fondamental. Pour les dualistes, il s'agit de deux affections distinctes qu'il faut séparer. La discussion de ce problème est actuellement encore à l'ordre du jour.

*Relation entre l'idiotie amaurotique familiale et la maladie de Niemann-Pick* — La conception des unicistes (Bielschowsky, Spielmeyer, Marinesco, Kufs, Ostertag, etc.) se base tout d'abord sur la ressemblance de l'image neurologique et en particulier de l'aspect du fond d'œil dans les deux maladies, la tache rouge cerise étant présente dans 60% des cas de maladie de Niemann-Pick environ (Videbaek, 1949). Au point de vue anatomique, la plupart des auteurs ont constaté la même morphologie et la même ubiquité des lésions ganglionnaires dans la maladie de Niemann-Pick, avec des différences quantitatives et topographiques (Knox, Wahl et Schmeisser,

1916; Hamburger, 1927-Bielschowsky, 1928; Corcan, Oberling et Dienst, 1927; Berman, 1928; Hassin, 1930; Sobotka, Epstein et Lichtenstein, 1930; Smetana, 1930; Kilchherr, 1930; Poncher, 1931; Waskowitz, 1931; Spielmeier, 1933; Davison et Jacobson, 1936; Baumann-Klenk-Scheidegger, 1936; Letterer, 1936; Ley, 1940; Globus, 1942; Didion, 1949; Knutti, 1950; Driesen, 1953). D'autre part, on a pu mettre en évidence, dans des cas d'idiotie amaurotique infantile, infantile tardive, juvénile et même adulte, des cellules spumeuses du type Pick en quantité variable dans quelques organes viscéraux (Sjövall, Schob, Marinesco, op den Winkel, Kufs<sup>c,d</sup>).

La thèse dualiste s'appuie premièrement sur quelques différences dans l'aspect neurologique de la maladie de Niemann-Pick. Il manquerait les contractures cloniques et toniques, l'hypertonie généralisée et les réflexes d'attitude de Magnus et de Kleyjn.

Au point de vue histologique, les lésions cellulaires dans le cervelet du Niemann-Pick diffèrent dans leur aspect de celles du Tay-Sachs (Feyrter). Dans la maladie de Niemann-Pick, on observe un gonflement des cellules de Purkinje, qui contiennent une substance finement spumeuse, tandis que la couche granuleuse est exempte de dépôts lipidiques. On trouve en outre une atteinte des éléments mésodermiques du cerveau et des cellules spumeuses. Dans la maladie de Tay-Sachs par contre, c'est la couche granuleuse qui est atteinte et le mésoderme est intact.

Dans le domaine ophtalmologique, les dualistes insistent tout d'abord sur le caractère facultatif de la lésion maculaire (60% des cas seulement). Rintelen (1935) et Didion (1950) soulignent en outre que l'image rétinienne de la maladie de Niemann-Pick se distingue de celle de l'idiotie amaurotique par l'absence de l'atrophie du nerf optique et des fibres nerveuses, et que, d'autre part, l'amaurose est d'origine centrale.

Klenk a de plus démontré une différence chimique entre les substances thésaurisées dans les deux maladies. Il a pu isoler dans le cerveau de plusieurs cas de Tay-Sachs un glucolipide dénommé "ganglioside", contenant de l'acide neuraminique, substance différente de la sphingomyéline, bien que voisine, constituant la majeure partie des phosphatides dans la maladie de Niemann-Pick. Le ganglioside se trouve à l'état normal dans les cellules nerveuses (0,3 mgr%) et il est augmenté plus de 10 fois dans la maladie de Tay-Sachs (4-8 mgr%). Dans les cerveaux de Niemann-Pick par contre, cette substance n'est que légèrement augmentée (1,5 mgr%).

Il est difficile pour le moment de concilier les points de vue de ces écoles opposées. Pour arriver à une conclusion, il serait désirable d'approfondir à l'avenir les recherches dans les deux maladies en examinant, dans les cas d'idiotie amaurotique, plus particulièrement les organes viscéraux et au contraire, dans la maladie de Niemann-Pick, le cerveau.

Nous pensons cependant que l'apport de la génétique peut contribuer à une synthèse entre ces opinions contraires. Dans cet ordre d'idées, notons déjà les faits suivants, qui parlent en faveur d'une interprétation uni-

génétique: 1) les deux maladies sont caractérisées par une incidence familiale et une prédilection pour la race juive; 2) l'âge de manifestation est environ le même et l'évolution clinique est très semblable dans les deux affections; 3) l'existence de formes mixtes, dont le cas de Hamburger-Bielschowsky est un exemple indiscutable; 4) il n'existe pas d'autres affections hérédo-familiales, à part les maladies de Tay-Sachs et de Niemann-Pick, dans lesquelles on rencontre cet aspect pathognomonique du fond d'œil; 5) les différences cliniques, histologiques et chimiques dans les deux lipidoses sont plutôt de nature quantitative, ce qui s'explique par un processus d'intensité et de localisation probablement variable. Dans l'idiotie amaurotique, on constate l'accentuation du processus dans le système nerveux central, avec manifestation faible, mais indéniable, dans les organes viscéraux; dans la maladie de Niemann-Pick, c'est le système réticulo-endothélial et les parenchymes des organes qui sont atteints avant tout. On est donc en droit d'admettre qu'il s'agit de *deux biotypes différents*, provenant d'un même trouble fondamental du métabolisme des lipides.

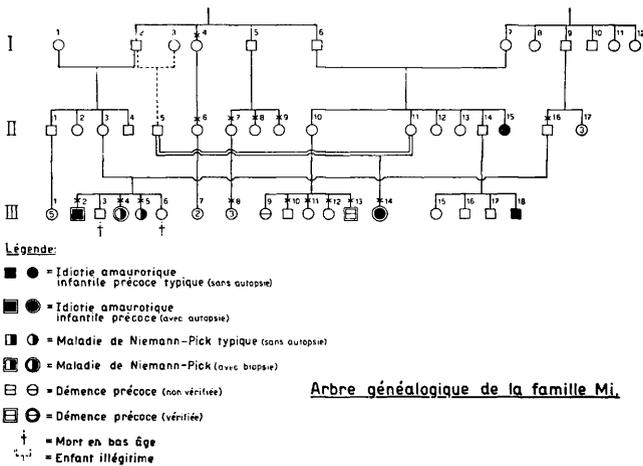


Fig. 1 — Manifestation simultanée de maladies de Tay-Sachs et de Niemann-Pick dans la même famille (d'après L. van Bogaert, 1934 et communication personnelle).

Une origine génotypique commune aux maladies de Tay-Sachs et de Niemann-Pick a été mise en évidence pour la première fois dans un arbre généalogique de van Bogaert (1934), dans lequel on rencontre ces deux formes dans la même fratrie (fig. 1). Ces deux maladies sont si rares qu'il est peu probable que ce soit là une simple coïncidence. Toutefois, tant que nos connaissances ne sont pas plus amples dans ce domaine, il faudrait maintenir le terme de maladie de Niemann-Pick pour les cas avec prédominance viscérale et réserver le nom d'idiotie amaurotique familiale pour les cas où le système nerveux central est le siège principal de l'affection.

*Observation personnelle d'un cas de maladie de Tay-Sachs.* Ho., Nicole, née le 7-12-1952 (Pol. n° 7912-53). *Anamnèse familiale* — Famille d'origine libano-syrienne. Pas de consanguinité des parents, père (II/7) et mère (II/13 de l'arbre généalogique) en bonne santé. Grand-père paternel (I/1) atteint de diabète depuis l'âge de 35 ans. Pas d'autres maladies dans les antécédents familiaux. La petite malade (III/7) est la cadette de 4 enfants; les 3 autres frères et sœurs (III/4-6) sont bien portants. Pas d'affection dans une fratrie de la famille, comptant 3 enfants (III/1-3) et provenant du mariage d'un frère de la mère (II/9) avec une sœur du père (II/5) de notre malade (fig. 2). *Anamnèse personnelle* — Grossesse normale. Enfant née à

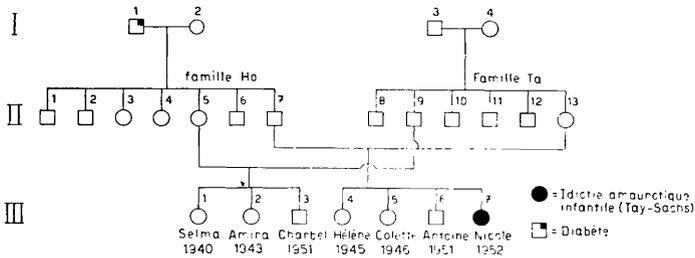


Fig. 2 — Arbre généalogique de la famille Ho-Ta., d'origine libano-syrienne.

terme. Poids à la naissance 3.700 gr. L'enfant s'est développée normalement jusqu'à l'âge de 6 à 7 mois. À cette époque, les parents s'inquièrent peu à peu de ce que ses jambes étaient faibles, qu'elle ne pouvait pas encore s'asseoir et que sa vivacité diminuait. En outre, elle montrait une hypersensibilité marquée au bruit. L'enfant a fait plusieurs angines.

La petite malade nous a été envoyée par le Prof. Sobhy, Le Caire, avec le diagnostic de maladie de Tay-Sachs. Entrée à la Clinique Ophtalmologique de Genève, le 16-10-1953. *Examen ophtalmologique* — Enfant en bon état général. Réaction des pupilles à la lumière un peu lente. Motilité oculaire normale. Milieux transparents. Fond d'œil: papille bien délimitée et très pâle. Les vaisseaux qui sortent de la papille semblent un peu congestionnés. Au niveau de la région maculaire des deux côtés, on constate une zone gris-blanc irrégulière, montrant dans le centre fovéolaire une tache rouge foncé, aspect typique de la maladie de Tay-Sachs. *Status général* (Dr. Martin du Pan) — Poids 8.350 gr. L'enfant repose étendue sur le dos; elle est calme, réagit bien au bruit et sursaute même si le bruit est fort. Peau rose, bien vascularisée. Pannicule adipeux moyen. Tonus musculaire faible (fig. 3). L'enfant est incapable de s'asseoir ou de se tenir assise seule. Squelette normalement conformé. Ganglions lymphatiques pas augmentés. Crâne aplati en arrière. Grande fontanelle fermée. Thyroïde pas augmentée de volume. Thorax symétrique. Cœur: bruits réguliers, bien frappés. Poumons: auscultation et percussion, rien de particulier. Abdomen souple et indolore. Le foie dépasse le rebord costal de 2 cm. La rate atteint le rebord costal. Extrémités: libres, peut mouvoir ses membres. Réflexes: cutanés abdominaux incertains, patellaires et achilléens présents, mais faibles; bicipitaux et tricipitaux vifs. Babinski négatif.

La formule sanguine est normale. Les autres examens du sang (phosphates, calcium, cholestérol) ne révèlent rien d'anormal. Les réactions de Wassermann et de Kahn sont négatives. L'analyse chimique du sérum ne permet pas de déceler un trouble du métabolisme général des lipides. Une

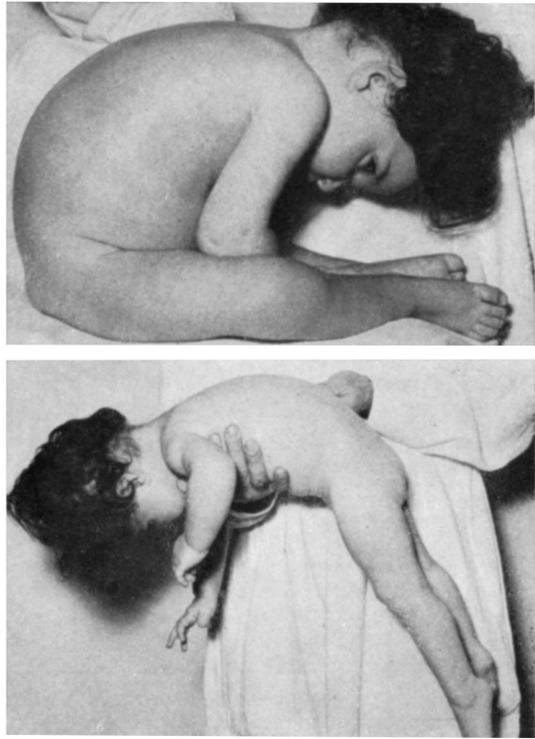


Fig. 3 — Ho., Nicole, fillette d'une année, atteinte de maladie de Tay-Sachs: hypotonie généralisée, incapable de se tenir assise seule et de lever la tête; tenue sur la main, l'enfant ne peut faire aucun mouvement de redressement.

ponction médullaire montre l'absence de signes d'une thésaurismose; par contre, la ponction du foie révèle une stéatose avec de grosses cellules adipeuses (Prof. Rutishauser). La *radiographie du crâne* montre un crâne en tour. *Audiogramme* (Dr. Russbach) — Oreilles d'aspect normal. Conduits perméables. Tympan entiers, légèrement déprimés, brillants. En bouchant alternativement les oreilles, on obtient facilement le réflexe cochléo-palpébral, en provoquant des bruits d'intensité moyenne. Avec les diapasons de fréquences diverses, on obtient des réactions de la tête que la petite patiente oriente vers la source sonore. L'audition est donc probablement normale. *Examen psycho-moteur* (Prof. Rey) — Gros déficit intellectuel aggravé par la diminution de la vision.

*L'enregistrement simultané de l'électroencéphalogramme et de l'électrorétinogramme* n'a été fait jusqu'à maintenant que dans un cas de Bjelkhagen (garçon de 15 ans, de parents juifs et consanguins). Pour Bjelkhagen, qui a enregistré l'électrorétinogramme selon la technique de Karpe, la courbe présente une onde b subnormale (0,16 millivolte au lieu de 0,33 en moyenne chez le normal). Ceci montre que les fonctions périphériques paraissent moins touchées que les centrales et que la rétine fonctionne encore de façon satisfaisante. Quant à l'électroencéphalogramme, dans le cas de l'auteur suédois, il est franchement pathologique et met en évidence une dysrythmie très marquée et une prédominance des basses fréquences.

Nous avons pu examiner à deux reprises notre malade, sous ces deux aspects (fig. 4).

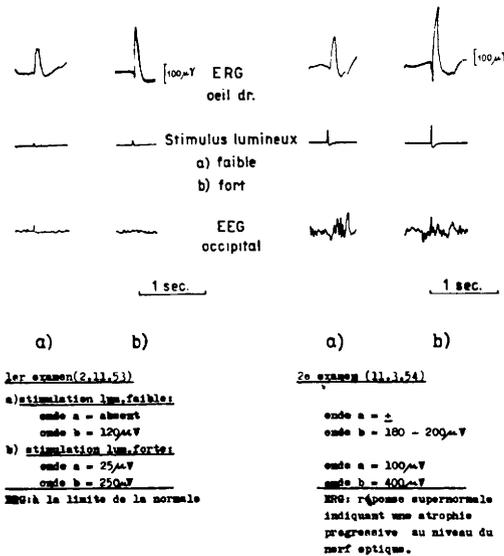


Fig. 4 — Enregistrement simultané de l'EEG et de l'ERG de la région occipitale chez notre patiente atteinte de la maladie de Tay-Sachs, à l'âge de 11 et de 15 mois. La comparaison des deux enregistrements à l'intervalle de 4 mois montre une fonction normale de l'épithélium sensoriel rétinien, par contre l'accentuation du processus dégénératif au niveau du nerf optique.

**Electro-encéphalogramme** (Dr. Monnier, Genève) — L'activité électrique des régions postérieures du cerveau (pariéto-occipitales et temporo-occipitales) est anormalement faible, parce que les rythmes alpha et pré-alpha de la région occipitale font défaut. Chez l'enfant normal de cet âge, l'un de ces deux rythmes fondamentaux est toujours présent. Les rythmes lents 4-7 c/s qui, chez l'enfant normal du même âge, prédominent dans la région occipitale, sont ici trop peu abondants. Il existe cependant un rythme 6 c/s assez bien systématisé dans les régions pariétales, surtout à droite, et antéposé, ainsi qu'on l'observe habituellement dans les retards de développement cérébral. Les épreuves de stimulation lumineuse confirment la non-réceptivité des appareils thalamo-occipitaux. L'éclairement ne provoque pas d'action nette sur les activités électriques du cerveau.

**Electro-rétinogramme** (Dr. Dieterle), enregistré au moyen de l'électro-encéphalographe d'Offner en utilisant comme électrode le verre de contact de Henkes; les réponses ont été cherchées pour deux intensités lumineuses différentes. L'examen du 2-11-1953 a montré une bonne réponse rétinienne, de même importance aux deux yeux; avec la stimulation lumineuse faible, l'onde a (négative, attribué à des phénomènes d'inhibition) n'apparaît pas, l'onde b a une amplitude de 120 microvolts; à l'éclairage intense, l'onde a apparaît (25-30 microvolts), tandis que l'onde b atteint 250 microvolts à droite et 300 à gauche; ceci est une réponse excellente indiquant une bonne réceptivité des éléments sensoriels et un bon fonctionnement de leurs synapses. Le 11-3-1954 les résultats en sont un peu différents: aux intensités de stimulation faibles, l'onde b atteint 180 microvolts à droite, 150 à gauche; aux intensités fortes, l'onde a est de 100 et de 50 microvolts, l'onde b de 400 aux deux yeux. Il s'agit donc d'une réponse supernormale, qui peut probablement s'expliquer par la progression de l'atrophie optique. On sait en effet, depuis Karpe, qu'une atrophie du nerf optique a pour conséquence une augmentation des potentiels rétinien, en particulier de l'onde b.

Les résultats de ces deux examens simultanés de l'EEG et de l'ERG chez cette enfant montrent que l'amaurose ne peut pas simplement être attribuée à l'atteinte de la rétine, ce qui est d'ailleurs confirmé par la présence des réflexes pupillaires. Très probablement il s'agit également d'une atteinte des centres visuels.

L'enfant fut transférée le 18-11-1953 à la Clinique infantile de Zurich (Prof. G. Fanconi), où les constatations suivantes furent faites: légère hypertonie musculaire, énorme hypersensibilité à la moindre excitation extérieure, avec tressaillement; réflexe de Moro négatif; les réflexes tendineux (bicipitaux, tricipitaux, patellaires et achilléens) sont très vifs, avec des zones hyperreflexogènes; Babinski négatif; Rossolimo present; Gordon et Oppenheim négatifs; Bechterew positif; Chvostek négatif. La ponction du cerveau (région frontale gauche) permet de déceler des cellules ganglionnaires très gonflées et bourrées de fines vacuoles, typiques de la maladie de Tay-Sachs.

*Évolution* — Le 3-2-1954, l'enfant est de nouveau amenée à Genève. L'état général est toujours bon. Au point de vue neurologique, on note une certaine régression: hypertonie manifeste des membres, mais encore hypotonie du tronc; réflexe de défense plantaire à gauche net, avec Babinski positif; à droite, le réflexe de défense plantaire n'existe pas, le Babinski est négatif; réflexe de préhension positif\*.

*Résumé* — Fillette de 10 mois, d'origine libano-syrienne. Deux sœurs et un frère de la malade bien portants. Pas de consanguinité des parents. Développement normal de l'enfant jusqu'à six mois. Puis se manifestent une faiblesse des jambes, une diminution de la vivacité et une hypersensibilité au bruit. À l'examen ophtalmoscopique, on remarque une tache rouge au niveau de la région maculaire, entourée d'une zone gris-blanc irrégulière, et une papille très pâle. Au point de vue général, on note une hypotonie musculaire généralisée, incapacité de s'asseoir ou de se tenir assise seule et des réflexes tendineux faibles aux membres inférieurs. La radiographie montre un crâne en tour. L'examen psycho-moteur révèle un gros déficit intellectuel. L'absence des rythmes alpha et pré-alpha à l'électro-encéphalographie de la région occipitale indique une hypofonction de la région postérieure du cerveau. L'électrorétinographie montre au premier examen un résultat normal et, après un intervalle de quatre mois, une réponse supernormale, parlant en faveur d'une atrophie optique. Une ponction du cerveau met en évidence des cellules ganglionnaires ballonnées, contenant de fines vacuoles. *Diagnostic*: maladie de Tay-Sachs typique.

## 2. Type juvénile (Vogt-Spielmeyer; Batten-Mayou).

Cette forme débute à l'époque de la deuxième dentition et se termine fatalement vers la 15ème et la 17ème année. L'aspect ophtalmoscopique est moins caractéristique que dans l'idiotie amaurotique infantile. En général, il s'agit d'une lésion maculaire ressemblant à la dégénérescence juvénile ou à une rétinite pigmentaire périphérique plus ou moins typique. L'affection ne montre aucune prédilection raciale.

Après un développement normal jusqu'à l'âge de 4 à 8 ans environ, on constate une démence progressive, une baisse de la vision, des crises épi-

\* L'enfant a succombé à sa maladie le 5-4-1955, donc à l'âge de 26 mois. L'examen anatomo-pathologique des yeux et du système nerveux central est en cours.

leptiformes et des symptômes extrapyramidaux se manifestant par une position rigide et courbée du corps avec marche à petits pas et propulsion.

La diminution de l'intensité du processus pathologique dans l'idiotie amaurotique juvénile doit probablement être mise en relation avec la position de l'âge de manifestation de la maladie. Plus l'action du facteur pathogénique survient tard au cours de la différenciation du système nerveux central, moins les altérations sont prononcées. En effet, plus la manifestation du processus est tardive, plus la dégénérescence de la rétine a tendance à s'éloigner du centre vers la périphérie.

En même temps, l'uniformité et la stéréotypie du tableau clinique caractéristique de l'idiotie amaurotique infantile sont remplacées par une symptomatologie atypique et plus variable dans l'idiotie amaurotique juvénile. Ainsi, le fond d'œil de la forme juvénile présente en général une rétinite pigmentaire et, dans les formes adultes, les lésions rétiniennees ne sont qu'exceptionnelles. De même, le processus pathologique, ubiquitaire dans la forme infantile, présente des modifications cérébrales plus circonscrites, pouvant laisser quelques territoires plus ou moins indemnes de dégénérescence lipidique.

Malgré les altérations morphologiques similaires dans les deux types d'idiotie amaurotique, on n'a pas encore établi si les deux formes doivent être considérées comme des variantes du même processus ou si elles représentent deux entités différentes. La majorité des auteurs se prononcent en faveur de la théorie uniciste. D'autres, comme Sjögren, Wyburn-Mason, se rallient à la théorie dualiste.

On pourrait conclure de façon plus certaine à une relation étroite entre ces deux types si la preuve d'une manifestation intra-familiale simultanée pouvait être apportée. De telles observations sont cependant assez rares.

Higier (1896, 1906) a décrit une fratrie de cinq enfants, dans laquelle le cadet, âgé de 13 mois, présentait le tableau clinique d'une maladie de Tay-Sachs avec l'image pathognomonique d'une tache maculaire rouge, tandis que les troubles cérébelleux et le retard mental d'une sœur aînée, âgée de 9 ans, correspondaient plutôt à la symptomatologie de l'idiotie amaurotique juvénile. Deux autres frères et sœurs ne montraient qu'une atrophie du nerf optique.

Une deuxième observation vient de Walter (1918). D'une union consanguine sont issus cinq enfants, dont trois atteints d'une idiotie amaurotique un peu atypique (sans lésions oculaires et sans amaurose, mais vérifiée anatomiquement chez l'un d'eux). Chez l'aîné, l'affection débuta vers la fin de la première année et le garçon vivait à 29 ans encore dans un état de démence complète. Chez le deuxième enfant, une fille encore en vie à 24 ans, la maladie avait commencé à 6 ans (retard mental, crises épileptiformes). Chez la troisième sœur, morte à 27 ans, la maladie avait apparu à l'âge de 2 ans (démence, dysarthrie).

Une idiotie amaurotique infantile se prolongeant jusqu'à l'âge juvénile a été récemment observée par Jervis (1952). Il s'agit d'un enfant unique, de parents juifs non consanguins, chez lequel une régression des facultés mentales avait commencé à l'âge de 5 mois. À 18 mois, le garçon présentait une tache rouge cerise à la macula, ainsi que des opacités cornéennes, suivies plus tard par une cataracte totale et une rigidité musculaire progressive. Le malade mourut à l'âge de 11 ans.

L'examen histologique mettait en évidence des altérations des cellules nerveuses caractéristiques (ballonnement des corps cellulaires, mais pas des dendrites) accompagnées d'une hémosidérose cérébrale du *type Hallervorden-Spatz*, ainsi qu'une dégénérescence des cellules ganglionnaires de la rétine. La cornée et le cristallin ne montraient pas de surcharge lipidique.

Villani (1933) a également décrit une idiotie amaurotique infantile atypique chez trois enfants de la même famille (2 frères âgés de 9 et 1 an et demi, une sœur de 7 ans). Ils présentaient une idiotie, une hypertonie des membres, une tache rouge-foncé entourée d'un foyer grisâtre à la macula, avec atrophie du nerf optique et, en outre, des *opacités cornéennes* punctiformes diffuses. D'après une communication de cet auteur en 1949, les 3 enfants étaient encore en vie à cette époque (donc aux âges respectifs de 26, 19 et 24 ans), dans un état d'idiotie, de cécité et paralysie complètes. Les cornées montraient une opacité intense.

Nous devons à Wyburn-Mason (1943) un travail très approfondi, mettant en lumière les relations étroites existant entre les différentes formes d'idiotie amaurotique. Dans la famille L. (avec les cas 4, 5 et 6), il décrit une famille d'origine anglaise, sans consanguinité, comptant six enfants parmi lesquels une fille, âgée de 17 ans (cas 4), était atteinte d'une forme infantile avec tache rouge cerise typique à la macula, ayant commencé à l'âge de 9 mois. Chez un frère (cas 5), âgé de 7 ans et présentant également l'aspect typique de la macula, les premiers troubles étaient apparus à 12 mois. Le frère cadet (cas 6), mort à 2 ans et demi, présentait au premier examen fait à l'âge de 5 mois le complexe clinique d'une forme infantile typique, cependant avec atrophie optique seule. On constata en outre une *spléno-hépatomégalie* nette.

Cette observation de la famille L. est particulièrement intéressante parce qu'elle montre que la forme infantile peut occasionnellement s'étendre sur la période juvénile. Comme dans le cas de Walter, la lésion maculaire typique est remplacée par une atrophie du nerf optique. La présence d'une spléno-hépatomégalie chez le dernier enfant fait en outre penser à une éventuelle association avec une lipidose du type Niemann-Pick.

Un autre exemple de cet auteur est également très instructif (famille J.) : Il s'agit d'une famille anglaise, également non consanguine, dans laquelle le premier cas, une fille, présenta les symptômes initiaux vers 2 ans et demi environ, avec lésion maculaire typique. Ce cas, vérifié par Greenfield et Nevin (1933), doit être classé parmi les formes infantiles tardives. Chez le frère cadet (cas 7 de Wyburn-Mason), l'affection avait commencé à 10 mois et le fond d'œil montrait la tache rouge cerise typique. L'examen histologique de ce cas, décédé à 3 ans, révéla les mêmes altérations que celui de Greenfield et Nevin. Nous sommes donc ici en présence de la *manifestation simultanée d'une forme infantile et d'une forme infantile tardive* dans la même famille.

Une troisième observation de cet auteur (famille Ha.) nous donne un exemple de la rencontre intra-familiale simultanée d'une *forme adulte* et d'une *forme infantile*. Dans une famille aryenne non consanguine, on observait chez la mère (âgée de 40 ans, cas 8) des crises épileptiformes généralisées, apparues pour la première fois à l'âge de 31 ans. Depuis lors, une démence progressive s'installa, nécessitant l'hospitalisation dans un asile. Vers 34 ans, la vue baissa et l'examen révéla une atrophie du nerf optique. Parmi les trois enfants de cette malade, la deuxième fille (morte à 9 mois, cas 9) présentait une idiotie amaurotique typique avec lésion maculaire pathognomonique, constatée à 4 mois. Chez la sœur cadette (cas 10), âgée de 10 ans, on ne notait qu'un léger retard mental, cependant une tache rouge cerise typique des deux côtés, sans atrophie optique, et la vision était de 6/18 à l'œil droit et de 6/24 à gauche. Deux ans plus tard, la vision était de

6/24 des deux côtés, l'aspect des papilles était toujours normal, mais la tache rouge de la macula avait disparu et était remplacée par une zone blanche réticulée.

Il se dégage de ces observations: que l'idiotie amaurotique infantile peut se trouver associée, dans la même famille, aussi bien avec la forme infantile tardive qu'avec la forme adulte; que l'idiotie amaurotique infantile peut parfois se prolonger dans la phase juvénile; que la tache rouge cerise peut être parfois remplacée par une atrophie optique simple; qu'il existe des cas d'idiotie amaurotique infantile sans démence notable; que la tache rouge maculaire peut disparaître au cours de l'évolution de la maladie et ne doit pas nécessairement être accompagnée d'une atrophie optique secondaire.

Il paraît un peu paradoxal que Wyburn-Mason, sur la base de ses observations, estime que la forme infantile est indépendante de la forme juvénile, bien qu'il ait lui-même trouvé une rencontre simultanée de la forme infantile avec une forme adulte même (qu'il considère comme une "forme infantile prolongée"), tandis qu'il admet une relation étroite entre la maladie de Tay-Sachs et celle de Niemann-Pick. Nous pensons au contraire que ces cas mettent bien en évidence la relation profonde existant entre les différents types qui, à notre avis, ne sont que des manifestations phénotypiques variables d'un même trouble fondamental. Le fait que l'on rencontre rarement différents types dans la même famille s'explique par la tendance qu'ont toutes les affections hérédodégénératives à maintenir un biotype déterminé et constant pour chaque famille, et ne peut donc pas servir d'argument contre la parenté de ces types.

Des indices en faveur d'une relation étroite doivent surtout être recherchés: a) dans la ressemblance du processus morbide des deux affections; b) dans le fait qu'on peut rencontrer occasionnellement dans la forme juvénile des lésions maculaires ressemblant à l'idiotie amaurotique infantile (Rogalski, Mayou, Ichikawa, Pesme et Verger, Wolfsohn, Junius), tandis qu'elle peut manquer dans des cas d'idiotie amaurotique infantile (Apert, P. E. Weber, Hassin et Parmelee, Walter, Wyburn-Mason); c) dans l'existence d'un type infantile tardif avec une image ophtalmoscopique ressemblant tantôt au type infantile et tantôt au type juvénile, servant ainsi de lien entre les deux formes.

### **Histologie pathologique des idioties amaurotiques.**

#### **1. Forme infantile.**

a) *Système nerveux central* — À l'examen microscopique du cerveau, on constate des altérations caractéristiques et ubiquitaires des cellules ganglionnaires. Elles ont un aspect ballonné ou piriforme (dégénérescence utriculaire de Schaffer) et contiennent dans la zone protoplasmique de fines granulations lipidiques et des vacuoles. Les dendrites sont déformés, irréguliers. Le noyau est presque toujours excentrique; le réseau fibrillaire interne a disparu, tandis que le réseau externe est déplacé vers la périphérie. On note en outre une démyélinisation et une prolifération de la névroglie avec augmentation considérable du nombre et du volume des astrocytes.

L'architecture du cortex cérébelleux présente également des modifications considérables, consistant surtout en un ballonnement des cellules de Purkinjé et de leurs dendrites, qui leur donne un aspect rameux, en bois de cerf, très caractéristique. On remarque en plus une raréfaction de la couche granulaire.

b) *Rétine* — Comme l'examen ophtalmoscopique, l'étude histologique des yeux dans les diverses formes d'idiotie amaurotique permet de distinguer nettement la forme infantile des types juvéniles ou tardifs, tout en mettant en évidence une parenté très étroite entre eux.

La première description histologique d'une maladie de Tay-Sachs (T. Collins, 1897) a montré d'emblée l'essentiel des lésions. Les cas assez nombreux étudiés par la suite n'ont pas modifié sensiblement cette première description et n'y ont apporté que des changements de détail.

Les altérations essentielles consistent en une dégénérescence générale des cellules ganglionnaires sur toute l'étendue de la rétine, avec un maximum dans la région maculaire. Ces cellules, comme celles du cerveau ou du cervelet, subissent une dégénérescence utriculaire. Un grand nombre d'entre elles sont détruites, si bien que, vers la fovéa, la couche des cellules ganglionnaires est réduite à 2-3 assises cellulaires au lieu de 6 à 10; dans les cas où l'on a noté paradoxalement un épaissement de cette couche, il s'agit probablement d'artéfacts (coupes obliques). Les cellules sont gonflées, soufflées, leur protoplasme, légèrement colorable en rose par l'éosine, est occupé par un fin réseau; on y voit souvent des vacuoles de taille variable; les corps de Nissl sont détruits. Le noyau, le plus souvent excentrique, présente des altérations de son contenu chromatinique; il est fréquemment en pycnose. Ces cellules contiennent en abondance une substance colorée en noir par l'hématoxyline au fer, en gris par l'acide osmique, en noir par les colorants des lipoïdes (Smith-Dietrich). Le Soudan III la colore en jaune ou orange pâle, coloration très différente de celles des graisses neutres. Il n'est pas possible, par des méthodes électives, de déterminer de quelle nature sont les lipides ainsi mis en évidence. On peut seulement dire que ces substances sont extrêmement peu solubles, puisqu'on les retrouve sur des coupes faites en celloidine même sans traitement préalable au bichromate de potasse (qui insolubilise les graisses). Dans le cas de Greenfield, la coloration de ces substances par la technique de l'acide per-iodique (Hotchkiss) montre qu'il s'agit de glycoprotéines ou de glycolipides. Rappelons ici que l'analyse chimique ne met pas toujours en évidence des substances identiques dans les divers organes d'un même sujet et que la rate, par exemple, peut différer du cerveau par la nature de sa surcharge lipoïdique.

On retrouve fréquemment des cellules chargées de lipides d'aspect identique aux cellules ganglionnaires, dans la couche plexiforme interne et parfois, en plus petit nombre, dans la granuleuse interne (Clément et coll., Dolcet-Buxères, Hagedoorn, McMillan, cas personnel). Il peut s'agir, pour une partie d'entre elles, de cellules gliales (Dolcet-Buxères parle d'hyperplasie des cellules de Muller), mais on admet plus volontiers que ce sont surtout les cellules horizontales d'association qui sont ainsi dégénérées. Hagedoorn pense que s'il s'agissait de lipophages, on devrait en trouver surtout dans la région la plus touchée, c'est-à-dire au centre de la rétine, alors qu'elles sont aussi nombreuses à la périphérie.

Outre ces cellules en dégénérescence utriculaire, il existe dans la granuleuse interne un certain nombre de cellules bipolaires, dont les noyaux sont pycnotiques ou fragmentés, donc aussi en voie de destruction. Les couches plexiforme et granuleuse externes sont le plus souvent indemnes. Dans de rares observations cependant, il a été noté une destruction portant également sur les couches externes (Eleonskaya).

Il en est de même pour les cônes et les bâtonnets, qui sont remarquablement conservés; il est probable que dans les cas où l'on signale leur destruction partielle dans la région centrale (Clément, Savini-Castano, Szymanski), il s'agisse fréquemment d'autolyse cadavérique (Leber). L'épithélium ne présente pas d'altérations, de même que la choroïde et le reste du globe; seul Eleonskaya mentionne une atrophie choroïdienne.

Un point qui a prêté à controverse est l'existence d'un œdème des couches plexiformes et surtout de la couche de Henle. Cet œdème est décrit par un certain nombre d'auteurs (Poynton, Parson et Holmes, Clément et coll., Collins, Hagedoorn, Mohr, Schuster, Szymanski, Werncke), qui le rendent responsable de la coloration grisâtre de la rétine maculaire. Il est certain que dans un certain nombre de cas, les lacunes constatées dans les plexiformes sont la conséquence soit d'autolyse cadavérique, soit d'artefacts de fixation. En effet, dans bien des cas où la fixation a été faite dans de bonnes conditions, il n'en est pas fait mention (Verhoeff, Leber, Greenfield, Holden, Mac Millan, cas personnel), de sorte que son existence n'est pas prouvée incontestablement. La prolifération gliale, lorsqu'elle existe, est minime.

La couche des fibres nerveuses présente parfois, à côté de l'œdème, quelques signes de dégénérescence, mais ceux-ci sont difficiles à voir et à interpréter. En revanche, cette dégénérescence est facilement mise en évidence dans le nerf optique par les colorations de la myéline (plages de démyélinisation) et par la prépondérance des cloisons conjonctives. Cette atrophie optique est presque constante.

Un phénomène que Hagedoorn est seul à signaler est la présence, dans les gaines du nerf optique, de nombreux lipophages, dont il pense trouver l'origine dans le liquide céphalo-rachidien, et qui seraient, selon lui, les témoins de la destruction et de la dégénérescence lipidique des cellules ganglionnaires du cerveau.

*Cas personnel* (Examen histologique des yeux du cas de Bamatter et Sierro, étudié du point de vue de l'histochimie par Wildi; ce dernier a constaté la présence de substances du type gauchérien, cérébrosides, dans le cerveau). Enfant mort à 26 mois. Les globes ont été fixés au formol, puis au bichromate de potasse et inclus en celloïdine. Coloration à l'hématoxyline-éosine, van Gieson, Soudan III, Smith-Dietrich, hématoxyline au fer et Hotchkiss. Le globe est bien conservé et ne présente presque pas de phénomène d'autolyse (particulièrement au niveau des cônes et des bâtonnets qui sont en bon état partout). Les altérations constatées dans ce cas

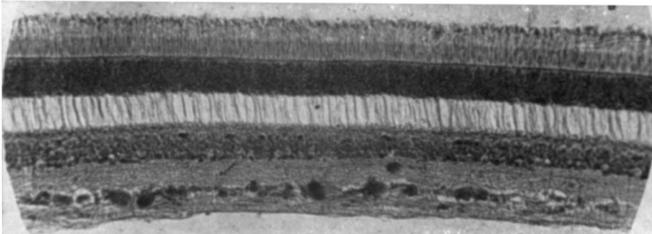


Fig. 5 — Examen histologique des yeux de Claude Mi. (Pol. N° 4347/47), mort à 26 mois d'une maladie de Tay-Sachs. Cas personnel, publié au point de vue clinique par F. Bamatter et A. Sierro (1949) et vérifié anatomiquement par Wildi (1950). Coloration des lipoides selon Smith-Dietrich: présence de grosses cellules ganglionnaires chargées de lipides; rares cellules dans la couche plexiforme interne.

ne diffèrent pas de celles que l'on a décrites antérieurement: destruction d'un grand nombre de cellules ganglionnaires sur toute l'étendue de la rétine; dégénérescence utriculaire avec noyau refoulé à la périphérie, souvent en pycnose, protoplasme colorable en rose très pâle par l'éosine. Au Soudan, coloration jaune diffuse du corps cellulaire; au Smith-Dietrich, coloration en bleu-noir d'une substance qui occupe presque tout le corps cellulaire (fig. 5). Les colorations de Hotchkiss (acide per-iodique) et à l'hématoxyline au fer, qui ont été faites sur des coupes conservées depuis plusieurs années, n'ont pas donné de renseignements utilisables. Des cellules vacuolisées à contenu lipoidique se trouvent en petit nombre dans la plexiforme interne et dans la granuleuse interne; pour la première de ces couches, il s'agit sans doute de cellules ganglionnaires émigrées, pour la seconde de cellules d'association. Il n'y a pas de gliose, pas d'œdème appréciable des diverses couches; aucune altération des couches externes ni du reste du globe ne peut être mise en évidence. Le nerf optique a des cloisons épaissies, mais la myéline est assez bien imprégnée.

## 2. Forme juvénile.

a) *Système nerveux central* — Les cellules ganglionnaires montrent le même aspect de dégénérescence utriculaire que l'on rencontre dans la forme infantile. Les cellules sont gonflées et chargées d'une masse granuleuse détruisant les fibrilles. Les dendrites sont en général normaux. Les cellules névrogliques sont augmentées en nombre. Contrairement à l'ubiquité des altérations ganglionnaires dans la forme infantile, on constate une accentuation du processus dans certains territoires, en particulier dans le cortex cérébral et cérébelleux et dans le système extrapyramidal (surtout au néostrié, Sjövall), tandis que d'autres endroits restent plus ou moins indemnes.

b) *Rétine* — La première description des lésions rétinienne, faite par Stock chez les malades de Spielmeyer, insiste surtout sur la destruction des cônes et des bâtonnets, considérée comme phénomène primaire, auquel succède une prolifération et une migration de l'épithélium pigmentaire, si bien que l'image finale est celle d'une rétinite pigmentaire; avec quelques différences cependant, portant avant tout sur le comportement des vaisseaux qui, à part quelques oblitérations capillaires, ne sont pratiquement pas touchés dans les idioties amaurotiques tardives, alors que leurs lésions sont constantes dans la rétinite pigmentaire habituelle. Les lésions commencent par le centre, où elles atteignent leur maximum, et s'étendent vers la périphérie; cette évolution est également l'inverse de celle de la rétinite pigmentaire dans sa forme classique. On peut, à partir de la périphérie, suivre l'évolution des lésions; à une bande étroite encore indemne d'altérations fait suite une zone où seul l'article externe des bâtonnets est dégénéré; les lésions s'étendent ensuite à l'article interne, puis au corps cellulaire. Le stade final est une atrophie de toutes les couches rétinienne, dont seule est relativement bien conservée la granuleuse interne; il n'y a pas d'œdème.

À l'encontre de ces premières découvertes, Ichikawa insiste sur l'atteinte importante des vaisseaux, qui sont dans ses cas le plus souvent rétrécis ou oblitérés; en outre, il signale une chromatolyse des noyaux des cellules ganglionnaires et leur dégénérescence vacuolaire. Cette atteinte des cellules ganglionnaires, nous la retrouvons dans la plupart des cas décrits par la suite (Harbitz, Rönne, Bielschowsky, Dide et coll., Torrance, Holmes et Paton, Greenfield et Nevin, Givner et Roizin, Bird, Greenfield), de sorte que l'on peut distinguer dans les lésions rétinienne des idioties amaurotiques tardives deux ordres de phénomènes: 1) la dégénérescence primitive (abiotrophie) de l'épithélium sensoriel, avec les conséquences qui en résultent, c'est-à-dire l'atrophie des diverses couches rétinienne, l'amincissement de toute la rétine suivi d'une réaction gliale et de migration des cellules de l'épithélium pigmen-

taire. On note parfois une oblitération des capillaires par le pigment (Stock, Rönne), mais sauf Ichikawa, pas d'autres lésions vasculaires; 2) la dégénérescence utriculaire des cellules ganglionnaires et leur surcharge par des corps lipoidiques, comme dans la maladie de Tay-Sachs, mais peut-être moins massive et moins fréquente.

Ce fait, joint à l'absence d'œdème de la rétine et à l'atrophie habituelle des diverses couches de la rétine, explique que l'on ne voie pas en général à l'ophtalmoscope la tache rouge cerise habituelle du Tay-Sachs. Dans cette dernière affection, seul le cas d'Eleonskaja présentait une atrophie rétinienne diffuse. Ce cas pourrait donc peut-être représenter un pont entre les 2 types infantile et juvénile.

Il existe d'un cas à l'autre, dans l'étendue et l'importance des lésions rétinienne, une grande variabilité qui ne se laisse pas expliquer par l'inégale durée de la maladie dans les cas observés, mais est plus probablement due à des conditions génétiques un peu différentes. C'est ainsi que deux malades de Greenfield (cas 2 et 3, ce dernier âgé de 28 ans), ne présentaient pas de lésions à l'ophtalmoscope, mais au microscope seulement une surcharge lipoidique des cellules ganglionnaires et une discrète destruction du neuro-épithélium autour de la fovéa.

### 3. *Forme infantile tardive (Jansky; Bielschowsky).*

Cette forme survient entre la première et la deuxième année de vie et ne montre pas de prédilection raciale. Elle a surtout été étudiée par Bielschowsky (1914-1921), Torrance (1922), Hassin (1926), Marinesco (1930), Richter et Parmelee (1935), Greenfield et Nevin (1933, réexaminé par Wyburn-Mason, 1943), Abely et Puech (1949), Haddenbrock (1950). Elle doit être considérée comme une forme de transition entre les deux formes précédentes. La présence d'une tache rouge à la macula est rare, plus fréquente est une rétinite pigmentaire. La symptomatologie comporte une démence progressive avec des signes cérébelleux et une amaurose. L'évolution est plus lente que dans la forme infantile, mais plus rapide que dans la forme juvénile.

### 4. *Formes adultes et préséniles.*

Ces formes sont les moins fréquentes. Elles se manifestent à un âge relativement avancé (généralement vers 28 à 45 ans) par une régression des facultés intellectuelles et des crises épileptiformes. Les signes oculaires manquent habituellement ou sont représentés par des lésions rétinienne du type périphérique. C'est en général l'examen histologique seulement qui permet de poser le diagnostic exact. Des observations entrant dans cette catégorie ont été publiées par Kufs (1925, 1927), Meyer (1931), van Bogaert et Borremans (1937), Hallervorden (1938), Wagner (1949) et van Bogaert (1952).

### 5. *Forme congénitale.*

Norman et Wood (1941) ont décrit une forme particulière d'idiotie amaurotique chez une fillette morte à 17 jours, ressemblant à la forme in-

fantile, mais différant de celle-ci par son caractère congénital et les réactions histo-chimiques du lipide intra-cellulaire.

À l'examen anatomo-pathologique du cerveau, on observa une microencéphalie et une forte atrophie du cervelet et des olives. L'étude histologique mit en évidence une dégénérescence lipidique des cellules ganglionnaires, avec insolubilité des inclusions intra-cellulaires, et une gliose astrocytaire avec des dépôts lipidiques des cellules névrogliques. Au niveau de la matière blanche du cerveau et du cervelet, on constata des dépôts cristallins extra-cellulaires massifs de cholestérol. Dans les organes viscéraux (rate, foie, nodules lymphatiques, glandes surrénales), on découvrit également des cellules bourrées de lipides biréfringents.

Une sœur cadette du cas original de Norman et Wood, morte à 7 semaines et présentant la même symptomatologie, a été récemment observée par Brown, Corner et Dodgson (1954). À l'examen ophtalmoscopique, on constata une atrophie bilatérale du nerf optique, et une absence presque complète des vaisseaux rétiniens. Comme chez sa sœur, les altérations histologiques du cerveau ressemblaient beaucoup à celles de l'idiotie amaurotique infantile, mais s'en distinguaient par les dépôts cholestériniques dans la substance blanche. On nota également dans ce cas des cellules chargées de lipides dans les organes (rate, poumons, thymus, reins, glandes, surrénales). L'anamnèse de cette famille, mise au point par Brown et coll., n'a révélé ni consanguinité des parents ni ascendance juive. Parmi les neuf enfants, la deuxième et la huitième fille étaient atteintes, une autre fille était morte d'une atélectasie dans les premières 24 heures de vie, et six autres enfants étaient normaux. Un frère et une tante du père souffraient de troubles mentaux.

*L'hérédité de l'idiotie amaurotique infantile* — Le caractère hérédo-familial de l'affection a été observé déjà par Waren Tay et par B. Sachs. La collection des cas de la littérature par Falkenheim (1901) comprend déjà 64 cas, parmi lesquels 37 cas répartis dans 13 familles et 27 cas isolés, et Apert, en 1908, a pu rassembler 82 observations, dont 31 appartenant à 10 familles. Une analyse génétique très approfondie des cas publiés a été entreprise par Slome (1933) qui, au moyen de méthodes statistiques, arriva à la conclusion que le pourcentage d'atteints correspondait assez bien à la proportion mendélienne de 25% pour un caractère récessif. Quant à la répartition des sexes, il notait un léger excédent de filles atteintes, cependant non significatif au point de vue statistique.

Il nous a paru intéressant de comparer les données statistiques fournies par Slome sur la base des cas publiés de 1881 à 1930 avec le matériel de la littérature à partir de cette époque jusqu'à maintenant. Nous avons appliqué la méthode de réduction de Weinberg-Just: rapport entre le nombre des atteints (x) et le nombre total de la fratrie (p), avec élimination des cas princeps (probands), d'après la formule 
$$\frac{\sum (x - 1)}{\sum (p - 1)}$$
.

Nous avons pu rassembler 64 fratries\*, avec un total de 222 frères et sœurs, dont 99 atteints, ce qui donne, après déduction des 64 probands suivant la méthode de réduction, le rapport  $22,2\% \pm 2,8\%$ . Ce chiffre correspond donc assez bien au chiffre théorique de Mendel pour l'hérédité récessive (25%). Par la même méthode, utilisée pour le matériel de Slome, nous obtenons 88 fratries avec 316 frères et sœurs, dont 130 atteints, d'où le rapport  $18,4\% \pm 2,7\%$ , donc un chiffre assez rapproché du nôtre.

Ensuite, nous avons comparé le taux de consanguinité des cas de Slome avec celui de notre matériel. Le pourcentage de consanguinité des parents

était, d'après cet auteur, de 23,0-30,9% dans les familles juives, de 55,6 à 66,7% dans les familles aryennes, et en moyenne de 27,6 à 36,5%.

Notre série comprend au total 104 fratries, parmi lesquelles nous comptons 59 fratries juives, 39 aryennes et 6 d'origine indéterminée. Sur les 59 fratries juives, 11 sont de parents consanguins (18,6%) et des 39 fratries aryennes, 13 proviennent de mariages consanguins (33,3%); le taux moyen de consanguinité est de 24,5%. Il ressort de cette confrontation que le taux de consanguinité que nous avons calculé pour les familles juives atteintes est assez proche de celui de Slome, tandis qu'il est considérablement inférieur à celui de cet auteur pour les familles aryennes. Nous constatons donc une augmentation de la fréquence des cas non consanguins parmi les familles aryennes atteintes, qui pourrait être en relation avec une fréquence accrue du gène pathologique, c'est-à-dire des hétérozygotes latents dans la population, depuis une vingtaine d'années. Cette conclusion est corroborée par la proportion des cas aryens par rapport aux cas juifs, qui est nettement supérieure aux chiffres correspondants de Slome. Le matériel de cet auteur donne un pourcentage de 85,8% (109 cas) de familles juives et 14,2% (18 cas) de familles aryennes. Dans notre statistique (98 familles), le taux de familles juives est de 60,2% (59 familles) et celui des cas aryens de 39,8% (39 familles). Nous relevons donc une augmentation considérable de la fréquence des cas aryens dans la littérature récent, ce qui concorde assez bien avec la situation en Suisse notamment, où les cas observés sont presque exclusivement d'origine aryenne (tableau 1).

	Consanguinité			Fréquence	
	Familles juives	Familles non juives	Total	Cas juifs	Cas non juifs
1884-1933					
Statistique de Slome .....	23,0%	55,6%	27,6%	85,8%	14,2%
1934-1954					
Statistique personnelle .....	18,6%	33,3%	24,5%	60,2%	39,8%

Tableau 1 — Etude statistique sur la consanguinité et la fréquence relative de la maladie de Tay-Sachs.

Quant à la répartition des sexes, nous n'avons pas pu noter la prévalence de l'un ou l'autre (63 hommes atteints pour 63 femmes, 17 de sexe inconnu). Dans les cas de Slome, il y avait un léger excédent de femmes, cependant non significatif du point de vue statistique.

L'idiotie amaurotique infantile suit donc le mode d'hérédité récessive, démontré par l'incidence familiale et la fréquence élevée de consanguinité chez les parents des atteints.

\* Ces 64 familles recueillies dans la littérature sont citées en détail dans la thèse de Melle. M. A. Ktenidès: "Sur l'hérédité de l'idiotie amaurotique infantile", thèse de Genève, 1954.

Toutefois, plusieurs arbres généalogiques ont été publiés qui suggèrent plutôt un mode dominant irrégulier (Falkenheim, 1901, réexaminé par Rochlinsky, 1924; Goldfeder, 1927 [fig. 6]; Kingdon et Russel, 1897, étudié à nouveau par Stewart en 1929 [fig. 7]; Wyburn-Mason, 1943).

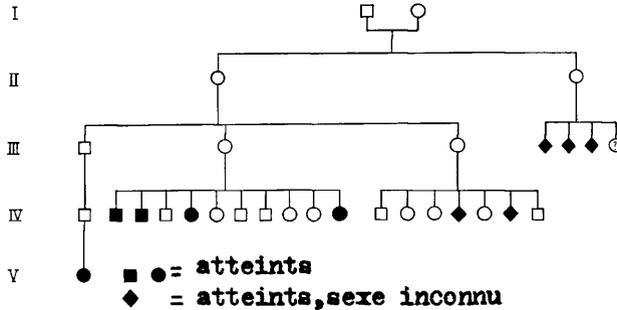
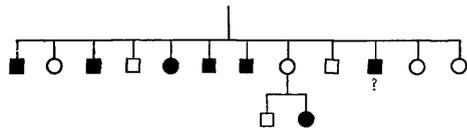


Fig. 6 — Hérité dominante irrégulière de la maladie de Tay-Sachs (d'après Goldfeder, 1927).

*L'hérité de l'idiotie amaurotique juvénile et tardive* — L'hérité de l'idiotie amaurotique juvénile a été mise en évidence grâce aux investigations systématiques de Sjögren en Suède, s'étendant à 115 cas répartis dans 59 familles. La consanguinité des parents était très élevée (25,4%). Les calculs statistiques pour la détermination du mode d'hérité donnaient un résultat correspondant assez bien à la valeur théorique de 25%, indiquée par Mendel pour la récessivité (d'après la méthode de réduction:  $26,2 \pm 2,8\%$ ). Les hétérozygotes montraient une tendance à l'agglomération dans certains foyers.

Fig. 7 — Hérité dominante irrégulière de la maladie de Tay-Sachs (d'après Kingdon et Russel, 1897, et Stewart, 1929).



En ce qui concerne les autres formes d'idiotie amaurotique, le mode récessif d'hérité est en général également observé.

2. La maladie de Niemann-Pick.

La maladie de Niemann-Pick (splénomégalie lipidique, histiocytose lipidique, lipidose phosphatidique, sphingomyélinose histiocytique) est une affection familiale apparaissant dans les premiers mois de la vie, dans laquelle non seulement le système réticulo-endothélial (foie, rate, nodules lymphatiques, moëlle osseuse), mais aussi le tissu parenchymateux de tous les organes (système nerveux central, rétine, glandes endocriniennes, muscles, etc.) sont ubiquitairement envahis par un processus de dégénérescence lipidique. La substance caractéristique est surtout formée de phosphatides, en particulier de sphingomyéline. Les éléments histologiques caractéristiques sont les cellules spumeuses de Pick, remplies de dépôts lipidiques. Comme

pour la maladie de Gaucher, on suppose qu'une trouble primitif du métabolisme intra-cellulaire est à l'origine du processus.

La maladie est rare; on compte 73 cas jusqu'à 1949 (Videback). Elle montre une certaine prédilection pour la race juive (d'après Videbaek, 1949, on note 29 juifs, 26 non juifs et 18 de race indéterminée). La proportion des sexes est presque égale: 34 hommes pour 35 femmes, 3 de sexe inconnu).

*Historique* — Cette affection a été décrite pour la première fois par Niemann en 1914, chez une fillette de 18 mois, née d'israélites polonais. Des cas semblables, mais classés encore dans la maladie de Gaucher, furent publiés par Knox, Wahl et Schmeisser en 1916 (diagnostic rectifié dans la même année par Mandelbaum et Downey) et par Siegmund en 1921. Son autonomie nosologique fut définitivement établie par Pick (1924, 1926). Par la suite, les particularités furent approfondies, notamment par des recherches chimiques: Bloom et Kern (1927) et Sobotka, Epstein et Lichtenstein (1930) constatèrent une augmentation des phospholipides dans le foie et la rate; Klenk en 1934 identifia la substance augmentée comme une sphingomyéline. La manifestation de la maladie à l'âge adulte fut prouvée pour la première fois chez deux frères de 29 et 33 ans au point de vue anatomo-pathologique par Rutishauser (1942) et Dusendschon (1946), et, au point de vue génétique, par Pfändler (1946, 1953).

*Clinique* — L'affection débute dans la règle entre le 2ème et le 5ème mois, par une régression du développement physique et psychique, des troubles nutritifs et respiratoires, une protrusion de l'abdomen, une pigmentation jaune-brunâtre de la peau, ainsi qu'une apathie et une cachexie progressives. On constate une hépato-splénomégalie de dimension parfois extrême (fig. 8) et une tuméfaction des nodules lymphatiques. L'image clinique se complique très tôt de signes neurologiques: hypotonie, spasticité des membres et hyper-réflexie. On observe également une baisse progressive de la vision et le développement d'une surdité complète. L'affection aboutit en général à la mort au cours de la deuxième année de vie.

La biopsie des organes (rate, foie, moëlle osseuse) montre de grosses cellules claires, transparentes, spumeuses, remplies de vacuoles et contenant des lipides. L'analyse du sang indique une lipémie importante avec augmentation du taux des graisses, du cholestérol et de ses esters. Sur 33 cas examinés à l'ophtalmoscope, 20 (60%) ont présenté une tache maculaire rouge cerise semblable à celle observée dans la maladie de Tay-Sachs (Videback, 1949).

*Histologie* — L'histologie des lésions rétiniennes n'est connue que par 3 cas, qui tous présentaient la tache maculaire rouge-cerise commune au Tay-Sachs et à de nombreux cas de Niemann-Pick: un de Goldstein et Wexler, incomplet parce que les colorations des lipoides n'ont pas été faites; un de Rintelen, chez une fillette de 27 mois; un de Didion concernant deux jumeaux probablement univitellins, décrits au point de vue clinique par Freudenberg, dont l'un mourut à 16 mois et l'autre à 32 mois.

Goldstein et Wexler signalent une dégénérescence vacuolaire des cellules ganglionnaires, comme dans le Tay-Sachs; une vacuolisation des cellules des couches granuleuses, des cellules pigmentées et vacuolaires dans la choroïde; des histiocytes vacuolisés autour des vaisseaux scléreaux et épiscléreaux; enfin des cellules dégénérées dans un ganglion épiscléral. Rintelen insiste aussi sur l'importance de la dégénérescence utriculaire des cellules ganglionnaires et met en évidence leur surcharge lipidique (Soudan, rouge écarlate), avec pycnose et destruction des corps de Nissl. Cependant, ce qui différencierait

le Tay-Sachs du Niemann-Pick est que, dans le Niemann-Pick, on n'observe pas de diminution du nombre des cellules ganglionnaires, que leur charge lipéidique est moindre et qu'il n'y a pas d'atrophie optique. Rintelen signale un œdème des couches plexiformes et granuleuses internes périmaculaires et une légère prolifération gliale; quelques cellules gliales sont gonflées et renferment des lipéides; les couches externes sont indemnes, de même que le reste du globe. On note seulement quelques cellules à granulations lipidiques dans le tissu épiscléral. Dans l'iris, dégénérescence hydropique des cellules de l'épithélium pigmentaire comme dans le diabète.

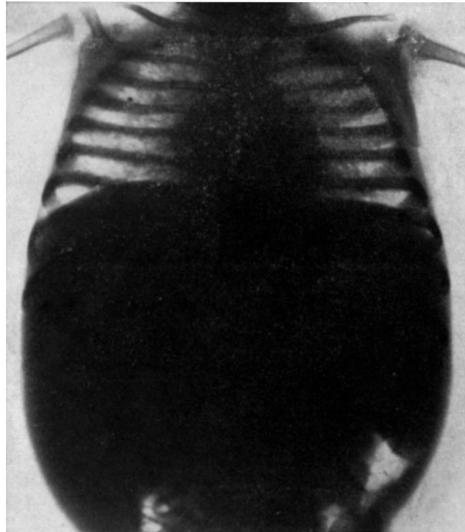


Fig. 8 — Radiographie d'un garçon âgé d'un an, atteint de maladie de Niemann-Pick (d'après U. Pfändler, 1953); agrandissement énorme des ombres hépatique et splénique; épaissement de la trame pulmonaire par surcharge lipidique.

Les deux cas de Didion sont intéressants parce que, concernant deux jumeaux décédés à des âges différents, ils permettent de montrer que les lésions, une fois constituées, ne paraissent pas évoluer notablement, ni cliniquement ni anatomiquement. Comme dans le cas de Rintelen, les cellules ganglionnaires sont soufflées, colorables en jaune au Soudan, et contiennent quelques cristaux biréfringents; elles ne sont pas diminuées en nombre et il n'y a pas d'atrophie optique.

Ces différences purement quantitatives dans les lésions histologiques oculaires semblent insuffisantes pour distinguer, sur cette seule base, les maladies de Niemann-Pick et de Tay-Sachs.

*Hérédité* — Bien que le caractère héréditaire de l'affection soit prouvé par sa manifestation familiale et une atteinte concordante dans un cas de jumeaux univitellins (fig. 9), son mode de transmission n'est pas encore déterminé. La consanguinité des parents, suggérant une hérédité récessive, ne semble pas jouer un rôle important dans les cas publiés jusqu'à maintenant (Sobotka et al., 1930; Tow et Wechsler, 1933; Videbaek, 1952). Dans le cas de Karelitz (cit. par Rothstein et Welt, 1941), il existait une consanguinité "unilatérale", les grands-parents du côté maternel étant cousins germains. D'autre part, la preuve d'une transmission dominante directe ne peut pas être apportée, étant donné le caractère létal de cette affection.

De ce fait, la famille de Niemann-Pick adulte examinée par Rutishauser, Dusendschon et Pfändler revêt un grand intérêt scientifique, puisqu'elle per-

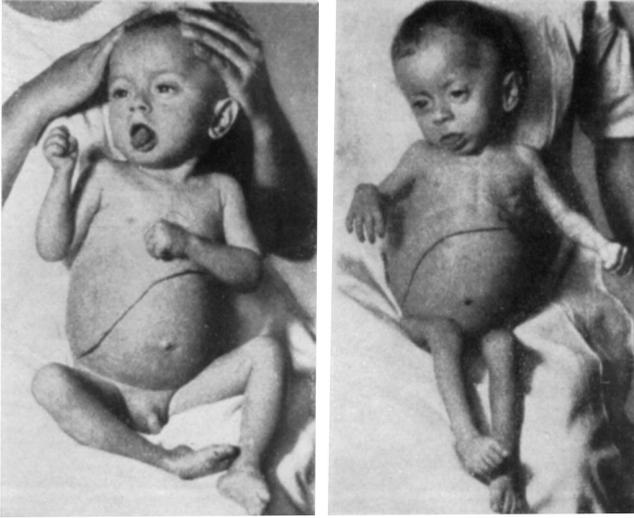


Fig. 9 — Maladie de Niemann-Pick chez deux jumeaux univitelins âgés de 1 an et 4 mois (d'après E. Freudenberg, 1937).

met, par des recherches biochimiques et génétiques, de se prononcer sur le mode éventuel d'hérédité. Ainsi, Pfändler (1946) a entrepris dans cette famille une analyse différentielle des lipides du sang, aussi bien dans la descendance que chez les collatéraux des cas princeps. Il a pu mettre en évidence chez quelques-uns une altération pathologique de la proportion des différents lipides et conclure, chez ces sujets, à un trouble métabolique latent et à la dominance irrégulière de l'affection. Cependant, nous tenons à mentionner que les conclusions de Pfändler ont été contestées par Thannhauser (1950), qui n'accorde pas aux déviations lipidiques dans le sérum, trouvées par Pfändler, une valeur pathognomonique permettant de les considérer comme microsymptômes de la maladie. D'autres recherches devraient donc être entreprises, en particulier un examen histologique et chimique des organes de ces cas "latents", qui seul pourrait nous renseigner sur l'existence de cette lipidose sous une forme occulte.

Parmi les anomalies congénitales parfois associées à la maladie de Niemann-Pick, Videbaek (1949) a pu rassembler les suivantes, citées dans la littérature: spina bifida (Knox et Ramsey, 1932), hypospadias (Druss, 1932), malformations des doigts (Bloom, 1925), hydrocéphalie (Reeves et Anderson, 1941). Plusieurs fois les enfants présentaient une tache mongoloïde (Schiff, 1926; Berman, 1928; Hess, 1928; Lederer, 1928; Schaferstein, 1931; Merksamer et Kramer, 1939). Dans un cas de Rössle, étudié par Jenny (1930), l'affection était accompagnée d'une kératomalacie et d'un prolapsus de l'iris.

#### LIPIDOSES A CÉRÉBROSIDES

##### **Maladie de Gaucher.**

L'affection est caractérisée par un trouble métabolique systématisé de l'appareil réticulo-endothélial avec dépôts de cérébrosides (cérasinge) dans

les cellules réticulaires. Cliniquement, on peut distinguer une *forme juvénile bénigne et chronique*, débutant dans la seconde enfance et une *forme aiguë et létale*, se développant chez le nourrisson.

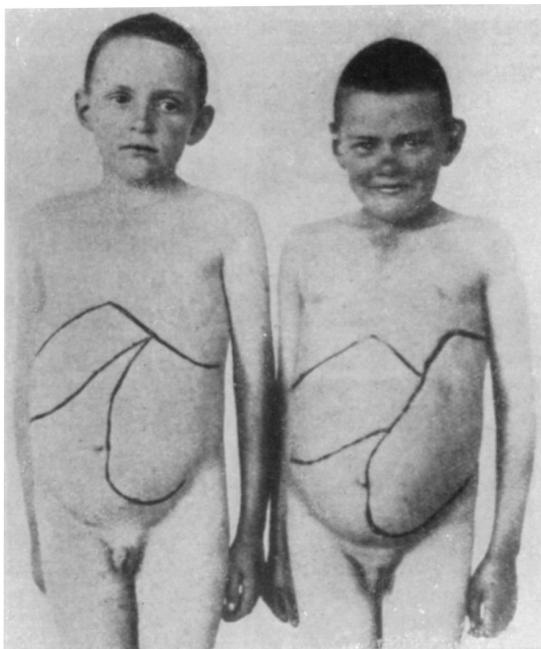


Fig. 10 — Maladie de Gaucher chez deux frères âgés de 10 et de 16 ans. Vérification anatomique chez le cadet, à gauche sur la photo (d'après E. Ruppner, 1940).

Dans la *forme chronique*, on note une hypertrophie énorme de la rate (fig. 10), modérée du foie, une pigmentation brunâtre de la peau, surtout au niveau des joues (fig. 11) et aux parties exposées à la lumière, ainsi qu'une atteinte osseuse avec fractures spontanées. Le myélogramme et le spléno-gramme révèlent de grosses cellules claires, souvent multiloculaires, chargées de lipides. Les seules manifestations cliniques décelables au point de vue oculaire sont de petites formations brunâtres (fig. 11) qui occupent la région où se trouvent habituellement les pinguécules; la lésion qui les constitue en est cependant différente, car au lieu d'être formées de tissu hyalin et élastique, elles contiennent des cellules gauchériennes, dont le contenu lipidique n'a toutefois pas pu être mis en évidence (East et Savin). Une autre manifestation, cliniquement muette mais constatée à l'examen histologique, est la présence dans la choroïde de cellules gauchériennes, le plus souvent séparées les unes des autres par une trame fine, bien qu'elles forment des amas entre les vaisseaux (Redslob et Géry). Parmi les symp-

tômes cliniques accessoires figurent une diathèse hémorragique avec anémie, leucopénie et thrombopénie. Reich, Seife et Kessler (1951) ont observé dans un cas (cas 17) un œdème de la rétine avec des hémorragies.

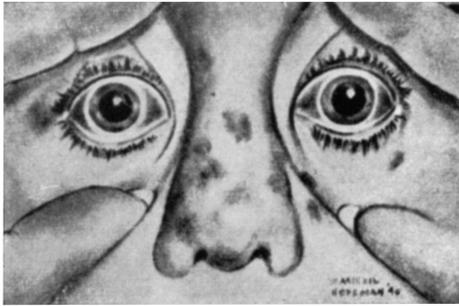


Fig. 11 — Maladie de Gaucher: épaissement cunéiforme et pigmentation de la conjonctive au niveau des angles internes et externes des yeux (d'après S. J. Thannhauser, 1950).

La *forme infantile aiguë* se manifeste déjà dans les premiers mois de la vie et se distingue par son tableau neurologique, qui est au premier plan (syndrome de "décortication progressive", Oberling et Woringer, 1927). L'ensemble clinique comporte une altération grave de l'état général (perte de poids, refus d'alimentation, apathie), des troubles neurologiques (état de spasticité progressive allant vers une rigidité musculaire extrême, avec opisthotonos, trismus, strabisme paralytique, dysphagie et laryngospasme) et une hypertrophie splénomégalique.

*Historique* — La maladie fut décrite pour la première fois par Philippe-Charles E. Gaucher en 1882, dans sa thèse: "De l'épithéliome primitif de la rate". Collier (1895), Bovaird (1900) et Brill et coll. (1901-1913) décrivent des cas familiaux de l'affection. Schlagenhauer (1907) reconnut le caractère systématisé de la maladie, qui atteint tous les organes hématopoétiques. La forme infantile aiguë a été isolée par Oberling et Woringer (1927) et Woringer (1934) dans une famille avec cinq enfants atteints.

Lieb (1927, 1929) et Epstein et Lorenz (1930) ont déterminé la substance de surcharge comme un cérébroside (cérasine). Aghion (1934), Halliday et coll. (1940), Klenk (1940), Danielson et coll. (1942), Polonowski (1942) et d'autres ont pu montrer que le lipide thésaurisé dans la rate est un gluco-cérébroside, ou un mélange de gluco et de galacto-cérébroside (Ottenstein, Schmidt et Thannhauser, 1948), contrairement au galacto-cérébroside trouvé normalement dans le système nerveux central et (en quantité minime) dans le système réticulo-endothélial.

Tandis qu'on a observé jusqu'à nos jours environ 250 cas de maladie de Gaucher juvénile, la forme infantile aiguë est plus rare et l'on en compte 43 cas jusqu'à 1949 (Giampalmo). Un cas de *maladie de Gaucher congénitale*, combinée avec une érythroblastose et une ichthyose, a été décrit par Girgensohn et Südhof (1954).

*Anatomie pathologique* — Chez l'adulte, les dépôts lipidiques se cantonnent dans le foie, la rate, les nodules lymphatiques et la moelle osseuse. Chez le nourrisson, ces lésions sont plus étendues (aussi dans les poumons, les reins, le thymus, les amygdales et surtout dans le système nerveux central). On observe cependant, au contraire de l'idiotie amaurotique et de la mala-

die de Niemann-Pick, des altérations neuro-ganglionnaires qui n'ont en général aucun caractère spécifique. Les lésions frappent surtout les cellules pyramidales. Les cellules sont rétractées, densifiées, comme "mcmifiées", et en partie vacuolisées. Les grains de Nissl semblent conglomérés et remplissent tout le corps cellulaire. La forme des noyaux est irrégulière, souvent pycnotique (Rusca, 1920; Reber, 1924; Oberling et Woringer, 1927; Hamperl, 1929; Jenny, 1930; Moncrieff, 1930; Köhne, 1939; de Lange, 1939; Schairer, 1942 et 1948; Giampalmo, 1946). Mis à part le cas de Debré et coll. (1951), dans lequel est signalée la présence exceptionnelle de cellules de Gaucher dans les tuniques périvasculaires cérébrales, on n'a pas rencontré de cellules de Gaucher dans le système nerveux.

Le cas de Bird (1948), concernant un garçon de 11 ans atteint d'une maladie de Gaucher, offre un intérêt particulier par les *altérations ganglionnaires du type de l'idiotie amaurotique infantile*. Il s'agit d'un enfant dont le développement fut normal jusqu'à 7 ans. À cette époque, on remarque une régression lente des capacités intellectuelles et l'apparition de crises de petit mal. Les nodules lymphatiques cervicaux sont palpables, la rate est élargie, les réflexes sont exagérés. Le fond d'œil est normal. Le malade meurt six mois après l'examen clinique. Le diagnostic de maladie de Gaucher fut vérifié par la présence de cellules de Gaucher dans la rate, les glandes surrénales, les nodules lymphatiques et le foie. L'examen histologique révèle une atteinte diffuse du cerveau, prédominant dans l'écorce frontale et le centre moteur, avec gonflement des cellules et dépôts intra-cellulaires de grains lipidiques, comme dans l'idiotie amaurotique. Le cervelet montre une atrophie de la couche granuleuse, mais pas de tuméfaction des cellules de Purkinje. Les réactions histochimiques correspondaient à celles de la substance gauchérienne.

Dans un cas de Eyb (1952), dont seul un résumé a paru, on a trouvé chez un enfant de 3 ans, atteint d'une maladie de Gaucher infantile, une dégénérescence périnaculaire, analogue à l'altération du fond d'œil dans la maladie de Tay-Sachs.

Ces cas permettent d'établir un lien entre la maladie de Gaucher et l'idiotie amaurotique et représentent le pendant du cas de Bamatter et Sierro, vérifié par Wildi où, chez un enfant atteint d'idiotie amaurotique infantile typique et présentant des altérations ganglionnaires caractéristiques de la dégénérescence utriculaire, la substance de surcharge du cerveau était constituée surtout de cérasine.

*Hérédité* — Jusqu'à maintenant 250 cas de maladie de Gaucher ont été publiés, dont un tiers présentaient une incidence familiale (Groen, 1948). Des cas apparaissant dans deux générations d'une famille ont été observés par Rettig, 1909 (père et fille), Bychowski, 1911 (père et trois enfants), Fleischhacker et Klima, 1936 (deux frères et leur tante maternelle), Groen, 1948 (deux familles atteintes dans deux générations, une famille avec atteinte de deux fratries dont les pères étaient frères). En outre, Anderson (1933) a décrit une famille dans laquelle cinq sœurs et probablement aussi leur grand-mère et deux grand-tantes paternelles étaient affectées.

L'affection semble donc suivre en général le mode dominant irrégulier, hypothèse corroborée par l'incidence familiale, qui est en moyenne de 40% dans les fratries atteintes. Dans certains cas, on peut également observer une antéposition et une aggravation de la maladie dans la deuxième génération (Groen), ainsi qu'une mortalité dans quelques familles atteintes. Il n'y a ni prédilection raciale ni prévalence de sexe dans cette affection (d'après Atkinson, 50 hommes pour 50 femmes).

On a réussi, par le myélogramme, à dépister des cellules de Gaucher chez quelques membres apparemment sains de familles atteintes. Ce fait est particulièrement important pour le dépistage des formes abortives et frustes,

puisqu'il permet d'expliquer la dominance irrégulière de cette affection et de faire un pronostic pour les descendants (Fleischhacker et Klima, Groen et coll.). Morgans a même décrit une telle forme fruste, sans splénomégalie, à travers quatre générations successives.

Le mode récessif d'hérédité a été mis en évidence par Nash Herndon et Pender (1950) dans une famille Noire comptant cinq cas répartis dans cinq fratries, dont les parents étaient, dans quatre des branches, des cousins issus de germains.

Pour la maladie de Gaucher infantile aiguë, Stransky a rapporté, avec Daus-Lawas (1949) et Conchu (1951), l'observation de deux familles où l'un des parents était atteint d'une forme fruste, dépistée par la présence de cellules gauchériennes dans le myélogramme, ce qui parle également en faveur du mode dominant irrégulier d'hérédité du type infantile.

#### LES XANTHOMATOSES

Les lipidoses discutées jusqu'ici représentaient des entités cliniques, anatomo-pathologiques et génétiques bien définies, quoiqu'elles posent encore assez de problèmes au point de vue pathogénique.

Avec les *xanthomatoses* nous avons affaire à un groupe d'affections dont les multiples formes cliniques, les variations bio-chimiques et anatomo-pathologiques, ainsi que le manque de données génétiques rendent difficile une interprétation univoque et une classification adéquate. C'est le mérite de Thannhauser, ainsi que de Froehlich, de l'école de van Bogaert, d'avoir mis un certain ordre dans ces variétés cliniques diverses, qui diffèrent aussi bien en quantité et en qualité, que du point de vue localisation et évolution du processus, allant de légères lésions cutanées jusqu'à des formations xanthomateuses généralisées graves.

En nous basant sur la classification de Thannhauser (1950), nous pouvons établir le schéma suivant pour les xanthomatoses essentielles primitives (tableau 2) :

Entre les différentes manifestations du même groupe, toutes les formes de combinaison et de transition peuvent exister, tandis qu'il est plutôt exceptionnel de rencontrer des combinaisons de manifestations d'un groupe à l'autre.

##### 1. Xanthomatose primitive du type hypercholestérolémique.

Dans ce groupe, les lésions reconnaissables au premier coup d'œil sont celles des téguments, localisées aux paupières (xanthélasmes) et à la peau (xanthomes tubéreux et plans).

*Historique* — Le xanthélasme palpébral est déjà mentionné par Rayet en 1836 sous le nom de "plaques jaunâtres des paupières". Addison et Gull, en 1851, décrivent les xanthomes tubéreux et plans généralisés de la peau et soulignent l'aspect caractéristique des cellules xanthomateuses. Pick et Pincus (1908-1910) déterminèrent le contenu de ces grosses cellules claires comme une substance biréfringente, le cholestérol. Chauffard, Laroche et

	Lésions cutanées	Autres troubles systématisés
1. Xanthomatose primitive du type hypercholesté-rémique	xanthélasma xanthomes tubéreux et plans	xanthomes des tendons xanthomes endocardiovas-culaires hypercholesté-rémie fami-liale (forme fruste de xanthomatose essentielle) cholestérinose cérébro-ten-dineuse (van Bogaert-Scherer-Epstein)
2. Xanthomatose primitive essentielle du type nor-mocholesté-rémique	xanthomes dissémi-nés (xanthélasmes par-fois aux paupières) ou lésions pseudo-pétéchiales	diabète insipide xanthomatose osseuse (gra-nulome éosinophile de l'os) syndrome de Hand-Schül-ler-Christian xanthomatose osseuse gé-néralisée forme centrale ataxo-spas-modique (van Bogaert-Scherer-Epstein)
3. Hyperlipémie idiopathi-que essentielle: a) forme infantile fami-liale b) forme adulte	xanthomes éruptifs secondaires xanthomes éruptifs secondaires	hépato-splénomégalie occasionnellement accom-pagnée d'hépato-spléno-mégalie et de glycosurie

Tableau 2

Grigaut (1920) ont comparé les formations xanthomateuses avec la précipitation des tophi dans la goutte. L'affection a été appelée pour cela "goutte lipidique" par Bürger (1934). (Déjà chez le malade de Carry, 1879, qui avait présenté dès l'âge de 7 ans une xanthomatose cutano-tendineuse typique et qui appartenait à une famille atteinte d'une affection "goutteuse" semblable, l'affection avait été confondue avec une goutte.)

La manifestation héréditaire de la xanthomatose cutanée et tendineuse fut déjà notée dans les observations de Poensgen (1883), Lehzer et Knauss (1884), Török (1893), Thibierge (1894), puis confirmée dans un grand nombre de travaux ultérieurs démontrant sa transmission à travers trois, même quatre générations successives (Froehlich, 1951).

*Xanthomes tubéreux et plans* (fig. 12) — Les sièges de prédilection des xanthomes cutanés sont les faces extérieures des coudes et des genoux, les fesses et la face dorsale des mains, où ils se manifestent de façon len-

tement progressive sous l'aspect de petits nodules jaune-orange ou de tumeurs de la grandeur d'une noix ou d'un œuf.

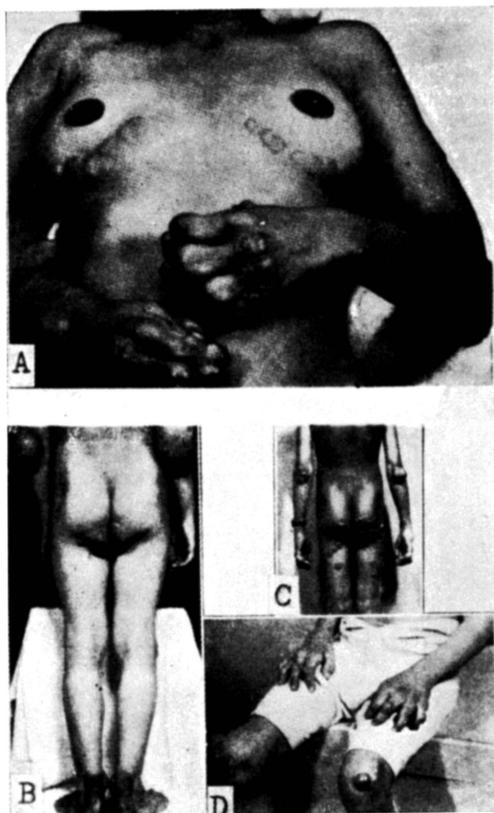


Fig. 12 — Xanthomatose tubéreuse et cardio-vasculaire familiale, avec consanguinité des parents. A, 2ème enfant morte brusquement à 23 ans (II/2 de la fig. 13); B, 4ème enfant mort à 18 ans (II/4); C, 5ème enfant mort à 14 ans (II/5); D, 6ème enfant à l'âge de 11 ans et demi (d'après Bloom, Kaufman et Stevens, 1942).

Aux lésions cutanées s'associent fréquemment des nodules intra-tendineux, localisés de préférence au bord interne du tendon d'Achille et aux gaines tendineuses des mains. Dans la moitié des cas de xanthomatose cutano-tendineuse, on rencontre un xanthélasme palpébral, siégeant autour de l'angle interne des paupières et, avec environ la même fréquence, aussi un arc sénile de la cornée (gérontoxon), apparaissant vers l'âge de 30 à 40 ans.

*Xanthomatose cardiovasculaire* — Le processus xanthomateux peut parfois s'étendre à l'endocarde, aux valvules du cœur, à la racine de l'aorte et aux vaisseaux coronaires. Ces lésions cardio-vasculaires sont d'une grande importance clinique, parce qu'elles peuvent entraîner des troubles fonctionnels graves, tels que des crises sténocardiques, de l'angine de poitrine (Müller, 1939; Alvord, 1949, et d'autres), et provoquer parfois la mort subite d'individus relativement jeunes par suite d'une occlusion coronaire. Ainsi,

Arning (1910) décrit une famille avec xanthomatose chez la mère et cinq enfants dont trois moururent subitement à l'âge de 16, 21 et 26 ans. Siegmund (1938) cite le cas de deux sœurs atteintes, décédées brusquement à l'âge de 5 et 7 ans. Dans la famille décrite par Bloom, Kaufman et Stevens (1942), quatre des sept enfants atteints moururent aux âges respectifs de 23, 18, 14 et 6 ans et demi. Des cas d'exitus brusque, par suite d'une localisation cardio-vasculaire des xanthomes, ont été aussi signalés par Lehzen et Knauss (1889), Gwynne (1905), Hess (1934), Harbitz (1936), Thannhauser et Magendantz (1938), Montgomery et Osterberg (1938), Polano (1941) et d'autres. Svendsen (1940), Montgomery (1940), Duchosal et Rutishauser (1943) ont également souligné l'association fréquente de xanthomatose tubéreuse avec une angine de poitrine, entraînant la mort à un âge peu avancé. Behaegel (1932), Barker (1939) et Montgomery (1940) ont en outre relevé une claudication intermittente, due à la localisation du processus xanthomatoux au niveau de l'aorte abdominale et des artères périphériques.

**Hérédité** — Anna Fasold, en 1924, fut la première à entreprendre une étude génétique systématique de la xanthomatose cutano-tendineuse, qui fut élargie et mise au point en 1933 par Cockayne. Ces auteurs ont trouvé 54 familles dans la littérature, avec une transmission à travers quatre générations dans 4 familles, à travers trois générations dans 7 familles, deux générations dans 25 familles et une manifestation familiale seule dans 18 familles. La proportion entre atteints et non atteints était de 98 contre 111, correspondant assez bien au chiffre théorique de 50% de Mendel, ce qui parle en faveur d'une transmission dominante nette. La répartition des sexes dans les fratries était de 70 hommes pour 77 femmes, différence non significative au point de vue statistique.

Fasold avait déjà attiré l'attention sur l'irrégularité occasionnelle de la transmission; il arrive en effet qu'un des parents ayant des enfants atteints de xanthomatose cutanée ne présente qu'une hypercholestérimie, sans affection cutanée. S'appuyant sur de telles données, Schmidt, Cockayne et d'autres envisagent la possibilité que cette hypercholestérimie représente le facteur génétique fondamental, qui serait transmis comme trait autosomique dominant régulier.

Cette hypothèse a été confirmée par les recherches biochimiques de plusieurs auteurs, qui procédèrent à une analyse systématique des lipides du sang dans les familles atteintes (Lane et Goodman, 1935; Thannhauser et Magendantz, 1938; Svendsen, 1940; Bloom et coll., 1942; Duchosal et Rutis-

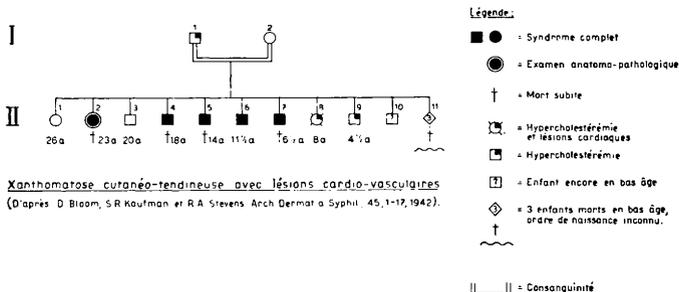


Fig. 13

hauser, 1942; Boas et Adlersberg, 1945; Alvord, 1949; Schick et Sperry, 1949; Stecher et Hersh, 1949; et d'autres).

Une manifestation concordante d'une xanthomatose tubéreuse familiale chez des jumeaux univitellins a été signalée par Bruins (1953).

Le facteur hypercholestérolémique peut donner lieu à une grande variété phénotypique. Il a la possibilité soit de se manifester sous la forme xanthomateuse cutano-tendineuse, sans ou avec lésions cardio-vasculaires, soit de se réduire à un xanthélasme palpébral seul, soit encore de rester limité à une hypercholestérolémie.

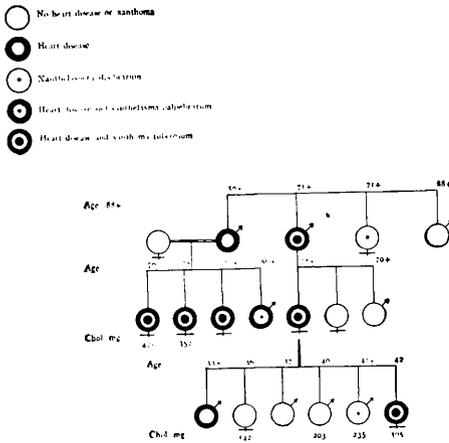


Fig. 14 — Arbre généalogique d'une famille atteinte de xanthomatose tubéreuse et cardio-vasculaire (d'après C. Müller, 1939).

Selon les investigations de Wilkinson, Hand et Fliegelmann (1948) dans les domaines génétique et biochimique, ayant pour base l'étude d'une famille de 270 membres, l'hypercholestérolémie (sans lésions cutanées) doit être considérée comme la forme hétérozygote et la xanthomatose tubéreuse comme la forme homozygote. L'affection se transmettrait donc suivant le mode dominant incomplet. Cette théorie expliquerait en même temps la manifestation de formes graves et l'augmentation du nombre d'enfants malades dans les familles dont les parents étaient consanguins (Bloom et coll., fig. 13) ou les deux phénotypiquement atteints (Thannhauser, fig. 15).

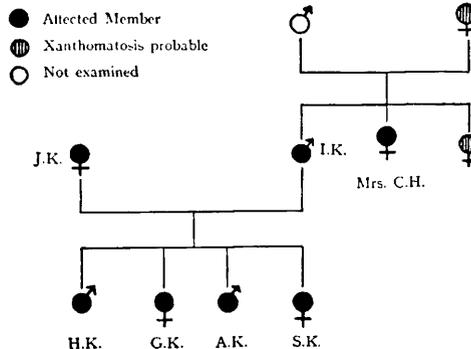


Fig. 15 — Xanthomatose tubéreuse et tendineuse chez les parents et les quatre enfants (d'après S. J. Tannhauser, 1950).

Histologiquement, les xanthomes trouvés dans la forme hypercholestérémique sont différents de ceux du type normocholestérémique, car les cellules spumeuses existent déjà dans la première phase de la formation xanthomateuse et sont entourées de tissu fibro-vasculaire.

*Cholestérinose cérébrale* — Van Bogaert, Scherer et Epstein (1937) ont décrit une affection survenue dès l'âge de 12 ans chez un homme de 36 ans, qui consistait en un syndrome neurologique lentement progressif associé à une xanthomatose cutano-tendineuse. L'affection était caractérisée par des signes cérébello-pyramidaux ressemblant à ceux d'une sclérose amyotrophique latérale, par une paralysie pseudo-bulbaire, des myoclonies vélo-palato-laryngées, une débilité mentale, une cataracte radiaire, des xanthélasmes palpébraux bilatéraux et une xanthomatose tendineuse. Il n'y avait pas d'hypercholestérémie.

L'autopsie révéla, dans le cerveau, des dépôts massifs de graisse avec des cristaux de cholestérol localisés en particulier dans la matière blanche des hémisphères du cervelet et dans les pédoncules cérébraux. On notait en outre une dégénérescence des cellules de Purkinje et d'une partie des cellules de la corne antérieure. Au point de vue génétique, il est intéressant de relever une affection semblable chez une cousine paternelle du malade, également en combinaison avec une cataracte, toutefois sans xanthomatose tendineuse.

Des cas analogues ont aussi été décrits par Schneider (1936), Guillain et coll. (1942), Giampalmo (1951) et Vinditti (1950).

Mentionnons encore l'"*heredopathia atactica hemeralopica polyneuritiformis*", à transmission récessive autosomique simple, décrite par Refsum (1946, 1949, 1952) et qui a été également observée par d'autres auteurs (Reese et Baretta, 1950; Clark et Critchley, 1951). Cliniquement, cette affection est caractérisée par une rétinite pigmentaire atypique avec héméralopie et rétrécissement du champ visuel, par une polynévrite chronique avec parésie progressive des parties distales des extrémités, par une ataxie et d'autres symptômes cérébelleux. Le résultat des examens anatomo-pathologiques de Cammermeyer (1946) fait penser que *cette entité appartient aux lipidoses cérébrales*. Comme nous l'avons fait remarquer dans notre rapport sur les dégénérescences tapétorétiniennes au Congrès International d'Ophthalmologie de Londres (1950, p. 172-179), cette entité sert de lien entre les dégénérescences cérébro-rétiniennes d'une part, et les dégénérescences tapétorétiniennes associées aux hérédotaxies d'autre part.

## 2. Xanthomatoses du type normo-cholestérémique.

A. *Maladie de Hand-Schüller-Christian (xanthomatose cranio-hypophysaire)* — La maladie de Hand (1893, 1921)-Schüller (1915)-Christian (1919, 1920) représente la mieux étudiée de ce groupe; on compte environ 350 publications. La triade classique consiste en l'association de lacunes crâniennes multiples avec exophtalmie et diabète insipide. Cette symptomatologie résulte d'un processus infiltratif diffus des os et de la dure mère au

niveau de la selle turcique qui conduit à une compression de l'hypophyse et de son voisinage d'une part, et qui, d'autre part, lorsqu'il atteint l'orbite, provoque une exophtalmie. Il est plus rare que le processus soit localisé primitivement dans l'hypophyse et sa tige, ou dans les gaines formées par la dure mère du nerf optique, ou qu'il soit limité au niveau de l'orbite seule (Knapp, Oberhoff, Behr, Zwergius).

L'affection s'observe en général dans l'enfance (le plus fréquemment entre 3 et 5 ans), mais des manifestations à l'âge adulte ou même sénile ont été décrites (environ 20% des cas). La maladie frappe plus souvent les garçons que les filles.

Le processus débute par une polydipsie et une déformation crânienne suivies, à un intervalle assez variable, d'une exophtalmie tout d'abord unilatérale, puis atteignant souvent aussi le globe opposé. La palpation révèle au niveau des endroits déformés des pertes de substance plus ou moins étendues, avec absence de toute résistance osseuse, et une modification de la forme du crâne sous l'effet de la pression, qui justifie le terme de "crâne en gelée".

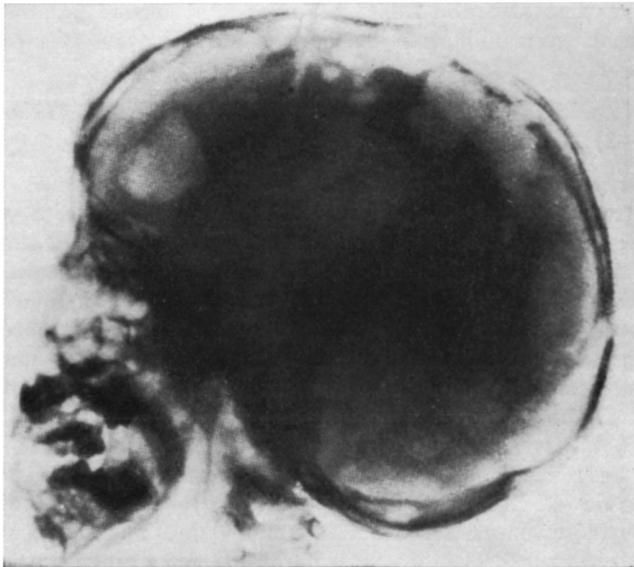


Fig. 16 — Maladie de Hand-Schüller-Christian: lacunes crâniennes multiples en "carte géographique" (d'après C. Casuccio, 1949).

La radiographie met en évidence une image caractéristique du crâne, qui présente des lacunes osseuses ovalaires arrondies (fig. 16), parfois aussi des lésions au niveau du fémur, du bassin et dans d'autres parties du squelette. Une biopsie des lacunes permet de déceler des cavités plus ou moins

volumineuses, remplies d'une masse jaunâtre, formée de tissu granulomateux et de cellules xanthomateuses contenant des lipides biréfringents. Le foie, la rate, les nodules lymphatiques, les poumons et d'autres organes peuvent aussi être affectés.

On remarque souvent une atteinte de la peau, sous forme soit de xanthélasmes palpébraux, soit d'un eczéma du cuir chevelu du type dermatite séborrhéique, soit de lésions cutanées disséminées sur tout le corps, consistant en xanthomes papuleux ou en une éruption hémorragique; Gottron, et Lane et Smith ont pu démontrer le caractère granulomateux de ces lésions. Comme symptômes secondaires, on peut observer chez les enfants des troubles de la croissance, de l'infantilisme, de la surdité, une stomatite et gingivite avec chute des dents, des troubles neurologiques (hypertension crânienne, ataxie, paraplégies, paralysie des nerfs crâniens). Le degré d'extension du processus et la prédominance de l'une ou l'autre localisation produisent un grand polymorphisme du tableau clinique.

L'analyse sanguine permet de constater, dans environ la moitié des cas, une hypercholestéramie, en général de degré modéré.

L'*exophtalmie*, symptôme cardinal de la maladie, qui existe dans 40% des cas, rend l'affection tout particulièrement intéressante du point de vue ophtalmologique. Cette protrusion, accompagnée en général d'un abaissement des globes et d'un élargissement des fentes palpébrales, donne aux petits malades l'aspect caractéristique de "tête de grenouille". L'exophtalmie peut être uni- ou bilatérale, de degré assez variable, et peut donner lieu, dans les formes prononcées, à des luxations spontanées ou accidentelles des globes (Alberti, 1924; Vampré et coll., 1930, 1937). Comme conséquence de l'exophtalmie, il a été observé une kératite par lagopthalmos avec ulcération et fonte purulente de l'œil (Wheeler, 1934; Merritt et Paige, 1933). Il est intéressant de constater que malgré la protrusion souvent considérable des yeux, la motilité oculaire est en général conservée.

La majorité des processus xanthomateux localisés à l'orbite appartiennent à la maladie de Hand-Schüller-Christian. Ils représentent tantôt l'une des localisations d'un processus granulomateux étendu aussi à d'autres organes; tantôt, au contraire, il n'existe pas d'autres foyers décelables cliniquement (Oberhoff, Elschmig, Faber, Feigenbaum et Sondermann, Knapp, Nover et Goebel), de sorte que le diagnostic de ces formes monosymptomatiques peut sembler discutable (voir chapitre orbite, p. 137).

Parmi les autres manifestations oculaires de la maladie, il faut citer tout d'abord les *xanthélasmes*, fréquents et parfois très étendus dans les derniers stades évolutifs de l'affection et dont l'histologie ne diffère guère de celle des xanthélasmes banals. Des lésions granulomateuses circulaires de la région palpébrale ont été décrites par Chester (1930, cas 1) et une tuméfaction xanthomateuse considérable des paupières fut signalée par Thiel et Treixler (1953). Une atteinte de la conjonctive palpébrale et bulbaire a été relevée par Plaut et Rudy (1933; masses jaunâtres sous-conjonctiva-

les), par Gottron (1942) et par François (1952). Dans le cas de Gottron, la cornée semble également avoir été atteinte (fig. 21), bien que ceci ne soit pas mentionné par l'auteur. Une infiltration lipidique de la cornée a été observée par Jaensch (1934), Grancini (1940) et van der Hoeve (1948). Il s'agit ici de tumeurs envahissant une partie du stroma cornéen et qui se développent également en saillie. L'examen histologique de ces cas montre la présence de nombreuses cellules spumeuses contenant des lipides biréfringents, à côté d'un tissu de réaction inflammatoire banal. Benedek a décrit des plaques jaunes de la sclérotique, qui n'ont cependant pas été examinées au microscope. Enfin, Jaensch a donné la description d'une néoformation épipapillaire qui représente probablement aussi une localisation du processus xanthomateux. Il en serait de même dans un cas d'Offret, pour autant que l'on puisse considérer ses cas d'histiocytomes comme des maladies de Hand-Schüller-Christian; l'examen histologique mit en évidence une pseudo-tumeur inflammatoire du pôle postérieur chez une malade atteinte d'une tumeur orbitaire histiocytaire évoluant depuis de nombreuses années et contenant des cellules spumeuses. La stase papillaire, consécutive soit à l'hypertension intracrânienne, soit à la tumeur orbitaire, est un phénomène réactionnel non spécifique. La présence de dépôts xanthomateux dans la *région maculaire* a été constatée par Lyon et Marum (1929). Des hémorragies et des exsudats rétinien ont été mentionnés par Heath (1933), cependant sans description détaillée d'un cas. Une *stase papillaire* a été rencontrée par Chiari (1931), Wheeler (1931), Junius (1932), Vlavianos (1932), Frihmann-Dahl et Forsberg (1933) et Kleinberg (1940); une *névrite optique* par Alberti (1924), Plaut et Rudy (1933), Cavara (1934) et Knapp (1934); une *atrophie optique primitive* par Röth (1934). Behr (1937) a fait une étude très approfondie sur les relations de cause à effet entre l'hypertension crânienne due à la présence de dépôts xanthomateux d'une part et la manifestation d'exophtalmie et de lésions du nerf optique d'autre part.

*Histologie* — L'évolution des éléments xanthomateux de la maladie de Hand-Schüller-Christian a été bien étudiée du point de vue histologique par Gottron dans les lésions cutanées. Le premier symptôme serait une augmentation de la perméabilité capillaire, avec ralentissement de la circulation. Au microscope, on constate des hémorragies par diapédèse, de petites dimensions. À un stade ultérieur, les cellules périvasculaires prolifèrent, formant de petits amas, dans lesquels apparaissent également des cellules à protoplasme pâle, légèrement éosinophile, d'assez grande taille. Ultérieurement seulement, ces cellules peuvent prendre l'aspect spongiocytaire; elles s'accompagnent d'une infiltration lympho-plasmocytaire et parfois éosinophile. Le stade suivant est marqué par la transformation fibreuse de ces lésions, d'où les spongiocytes peuvent disparaître. Il semble donc bien, pour la peau, que la surcharge lipidique soit secondaire à un processus touchant tout d'abord les capillaires et provoquant une réaction cellulaire.

Dans l'*orbite*, il n'est évidemment pas possible de suivre l'évolution de ces lésions. On les constate lorsqu'elles sont constituées depuis longtemps et elles sont alors caractérisées par la présence de cellules spumeuses en grand nombre, avec surcharge lipidique confirmée (graisses biréfringentes) et accompagnées de cellules de la série conjonctive: lympho et plasmocytes, éosinophiles, réaction fibroblastique (Wheeler, Heath, Dietrich, Rogers). Cependant, Mme. Bégaux-van Boven signale, dans un xanthome fronto-orbitaire

chez un homme de 57 ans, des hémorragies capillaires dans le tissu granulomateux. Les cellules spumeuses sont le plus souvent en amas, mais réparties irrégulièrement. Enfin, la réaction cicatricielle peut être très dense, comme dans tout processus granulomateux de longue durée (Nover et Gobel). Tout l'ensemble de ces lésions a un caractère plus granulomateux que tumoral. Comme modalité particulière à l'orbite, il faut citer la présence de follicules lymphatiques, si communs dans tout processus orbitaire pathologique (tumeur ou pseudo-tumeur).

B. *Xanthomatoses isolées (solitaires ou multiples) du squelette* — Une xanthomatose osseuse, sans localisation cranio-hypophysaire, a été décrite par Chester (1930), Snapper et Parisel (1933), et d'autres; on compte actuellement une quarantaine d'observations (voir Casuccio, 1949; Léger, Ducroquet et Léger, 1949). L'atteinte peut se présenter à un seul os ou toucher plusieurs parties du squelette, en particulier les os longs. Radiologiquement, on constate une ou plusieurs géodes à contours circulaires. Contrairement à l'ostéite fibro-kystique de Recklinghausen, le processus, bien que parfois de localisation multiple, n'est jamais généralisé. Le crâne en particulier, au niveau des pariétaux, montre quelquefois des zones de raréfaction. L'affection peut se trouver associée à une xanthomatose cutanée, formée par une éruption de papules, nodules, ou par un xanthélasme des paupières.

Certaines formes intermédiaires de la xanthomatose du squelette font une transition avec la maladie de Hand-Schüller-Christian: association avec une exophtalmie bilatérale (Grünwald, 1935), une exophtalmie unilatérale avec diabète insipide (Snapper, 1938, cas 4), un diabète insipide (Léger, Ducroquet et Léger, 1949), des lacunes craniennes secondaires à une atteinte du squelette (French, 1938). En outre, l'observation de Snapper et Parisel d'une xanthomatose osseuse associée à une puberté précoce et une pigmentation cutanée, qui fut vérifiée par biopsie comme granulomatose lipidique, permet d'établir un certain rapport avec l'ostéose fibro-kystique d'Albright.

Différentes théories ont été avancées sur l'origine des xanthomatoses osseuses. Pour Rowland, Pick, Bürger, Atkinson, Benedetti et d'autres, il s'agit d'un trouble généralisé du métabolisme du cholestérol, au cours duquel les lipides sont déposés dans le système réticulo-endothélial, provoquant une réaction hyperplasique de ce système. La plupart des auteurs se rallient cependant à la conception de Thannhauser, Letterer, Siwe, Gottron et Peters, selon laquelle l'affection serait de nature granulomateuse primitive. La présence de cellules xanthomateuses surchargées d'esters de cholestérol est considérée par ces auteurs comme un phénomène secondaire à la prolifération réticulo-endothéliale.

La xanthomatose cranio-hypophysaire du type Schüller-Christian, comme les xanthomatoses osseuses solitaires et multiples, se rapproche ainsi du granulome éosinophile de l'os. Cette conception d'une pathogénie commune s'impose par la ressemblance de l'aspect radiologique et histologique des lésions, par l'association occasionnelle d'un diabète insipide et d'un granu-

lome éosinophile (Thoma, Ackermann, Love et Fashena, Léger et coll., Garahan et coll., Ponseti), ainsi qu'inversement par la combinaison d'une maladie de Schüller-Christian et d'un granulome éosinophile (Jaffé et Lichtenstein, 1940; Suarez, 1950).

*Hérédité* — Malgré le grand nombre de travaux, le rôle étiologique d'un facteur héréditaire n'a pas pu être mis en évidence pour le groupe des affections du type normo-cholestéremique. Van Decken rapporte le cas de deux jumeaux bivittellins, âgés de 15 mois, atteints d'une maladie de Schüller-Christian atypique (lacunes osseuses de l'occipital, pas d'exophtalmie et pas de diabète insipide, augmentation du foie et de la rate). Herzenberg décrit un cas de maladie de Schüller-Christian dont la sœur aînée était également atteinte. Par contre, Jones a relevé une atteinte discordante dans une paire de jumeaux univittellins.

C. *Granulome éosinophile (ou histiocytaire) de l'os* — Depuis la description de cette entité clinique et anatomo-pathologique par Jaffé et Lichtenstein et par Otani et Ehrlich en 1940, le nombre de publications sur cette affection ne cesse d'augmenter chaque année et dépasse aujourd'hui la centaine. L'affection peut survenir à tout âge, mais se manifeste de préférence l'âge infantile et juvénile; elle prédomine dans le sexe masculin. Les os plats et la voûte du crâne sont surtout atteints, plus rarement les os longs. En règle générale, l'affection n'atteint qu'un os. Une exophtalmie par atteinte de l'orbite, pouvant faire penser à un épidermoïde, a été observée dans les cas de Gross et Jacox (1942) et de Wheeler (1945).

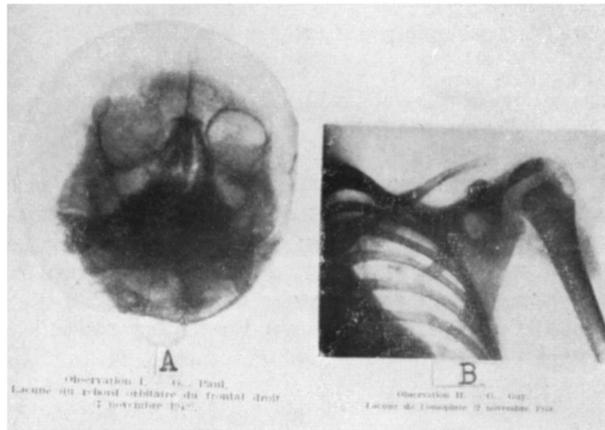
La présence d'une lésion est remarquée par une douleur et une tuméfaction plus ou moins prononcée à cet endroit. La radiographie révèle une lacune osseuse ovalaire, bien délimitée (fig. 17). L'examen histologique montre un tissu de granulation jaune-brunâtre, contenant de nombreux histiocytes et éosinophiles. L'évolution est toujours bénigne; l'affection est très radiosensible et facilement curable. La guérison a lieu par la formation d'un tissu fibreux, remplacé plus tard par de l'os nouveau.

Des localisations à la région orbitaire, à partir des os, ont été signalées par Gross et Jacox, Fasiani, Wheeler, Campbell-Wilder, Walthard et Zuppinger, Ferrante et Moro, Beller et Kornblueth. Deux cas seulement sont localisés exclusivement aux tissus mous de l'orbite (Babel; François, Rabaey et Debeir): dans ce dernier cas, on trouvait entre les éosinophiles de grandes cellules histiocytaires irrégulières à cytoplasme vacuolisé contenant des inclusions (forme de passage possible avec la maladie de Hand-Schüller-Christian); dans le premier cas (Babel), de telles formations n'existaient pas, le processus était dominé cliniquement par des phénomènes inflammatoires assez importants, et histologiquement par l'infiltration presque exclusive d'éosinophile; guérison rapide à la suite d'un traitement antibiotique institué pour une bronchopneumonie.

Comme dans la maladie de Hand-Schüller-Christian, l'hérédité ne semble pas jouer un rôle étiologique déterminant. Frischknecht a noté, dans son cas, la présence d'un hirsutisme familial.

La seule observation familiale que nous ayons pu trouver dans la littérature est celle rapportée par Creyssel, Jeune, Feroldi et Bonnet (1951). Il s'agit de deux frères, âgés de 7 ans et demi et de 11 ans (fig. 17). Dans les antécédents, on relève que le grand-père paternel est décédé d'un ostéosarcome à 48 ans. Le cadet (obs. 1, fig. 17-A) se plaignait de douleurs discrètes dans la région sourcilière droite en juillet 1949; on constata une tuméfaction de la grosseur d'une petite noix sur le rebord orbitaire supérieur. Une

Fig. 17 — Manifestation familiale d'un granulome éosinophile chez deux frères, âgés de 7 ans et demi (obs. 1, A) et de 11 ans (obs. 2, B).



radiographie révélait une lacune osseuse au sommet de l'orbite, sans signe de réaction osseuse secondaire; les radiographies du squelette ne mirent en évidence aucune autre lésion; lors de l'intervention, on découvrit une cavité remplie d'un tissu brunâtre, dans lequel se voyaient, à l'examen histologique, des polynucléaires et des histiocytes contenant de nombreuses granulations éosinophiles; quatre mois après l'intervention (curetage de la cavité), l'os s'avérait presque totalement reconstruit. Le frère aîné indiquait des douleurs discrètes dans l'épaule gauche vers la mi-septembre 1949; la constatation radiologique d'une lacune orbitaire chez son frère incita les parents à faire une radiographie qui révéla une lacune solitaire au-dessous de la crête de l'omoplate gauche; lors de l'intervention, on remarqua une cavité à cet endroit, qui contenait un tissu jaune-brunâtre comme chez son frère; l'examen histologique montra un tissu de granulation avec réaction histiocytaire importante; quatre mois après l'intervention, il ne persistait qu'une petite tache claire au lieu de l'ancienne cavité, et un an après l'opération, toute trace de lacune avait disparu. En résumé, on constate une manifestation presque simultanée d'un granulome éosinophile chez deux frères, avec localisations différentes, chez l'un au rebord orbitaire du frontal droit, chez l'autre dans l'omoplate gauche, qui présentait chez chacun la même évolution favorable. Basés sur cette évolution simultanée de lésions osseuses chez deux frères, les auteurs plaident en faveur de l'origine infectieuse, probablement virale, de l'affection.

Le problème de la classification nosologique a soulevé deux interprétations différentes. Pour les uns (Wallgren, Mallory, Jaffé et Lichtenstein, Thannhauser, Curtis et Cawley, Green et Farber, Schajowicz et Polak et d'autres), le granulome éosinophile ne serait que la première étape dans l'ordre de gravité croissante des réticulo-endothélioses. La maladie de Hand-Schüller-Christian devrait être éliminée du cadre des thésaurismoses lipidi-

ques et placée comme variété intermédiaire du même processus réticulo-histiocytaire fondamental. La *maladie de Letterer-Siwe* se manifestant dans la première année de vie et caractérisée par un état subfébrile avec anémie, splénomégalie, tuméfaction des nodules lymphatiques et purpura, constituerait dans ce groupe la forme aiguë à évolution rapide et mortelle.

Pour d'autres auteurs, tels que Siwe, Salazar de Sousa, Creyssel et coll. et d'autres, il est encore prématuré de conclure que ces trois entités représentent trois stades évolutifs du même processus de base, malgré certaines analogies dans les tableaux cliniques et anatomo-pathologiques. Du moins faudrait-il attribuer à la maladie de Letterer-Siwe une pathogénie et une position nosologique différentes (Letterer, 1948; Siwe, 1949).

### 3. Hyperlipémie essentielle familiale avec hépato-splénomégalie (Bürger-Grütz).

Les signes caractéristiques de ce trouble métabolique, en général observé dans l'enfance, sont une élévation isolée ou prédominante du taux des graisses neutres du sérum, qui rend celui-ci lactescent, accompagnée d'hépatosplénomégalie (fig. 18), d'éruptions xanthomateuses cutanées, et de crampes abdominales avec nausées et vomissements, rappelant une crise d'appendicite aiguë. L'examen ophtalmoscopique révèle souvent une lipémie rétinienne. Une vingtaine d'observations sont connues jusqu'à présent.

D'après une communication personnelle à Thannhauser (citée par Davidson et coll., 1951), Dunphy a observé dans un cas d'hyperlipémie idiopathique avec une augmentation des graisses neutres 40 fois supérieure à la normale, une kératite récidivante avec exsudat graisseux à chaque accès. Après la guérison de la kératite, une cicatrice cornéenne d'aspect lactescent subsista.

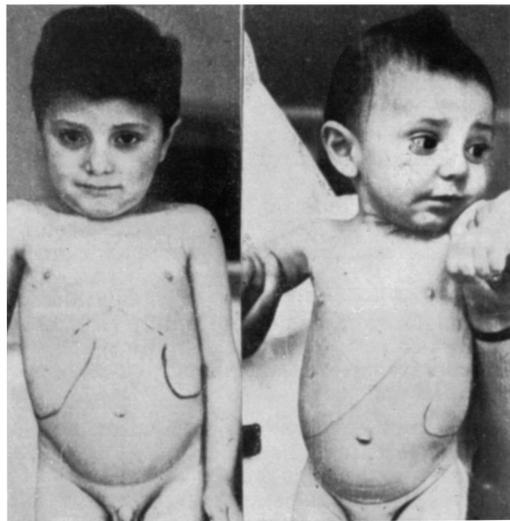


Fig. 18 — Hyperlipémie idiopathique familiale avec hépato-splénomégalie. Consanguinité des parents. A gauche, Domenico, 3 ans; à droite, Michele, 5 mois (d'après E. Grasso et M. Negri, 1951).

*Hérédité* — Des cas familiaux ont été décrits par Holt et coll. (1939), Levy (1946), Harslöf (1948), Bruton et Kanter (1951), Grasso et Negri (1951), Hetzel (1951), Gaskins et coll. (1953). Tandis que dans les cas de Bürger et Grütz (1932, cas 1) et de Grasso et Negri (1951), on relève une consanguinité des parents indiquant un mode récessif d'hérédité, les cas de Holt et coll. (1939) et de Bruton et Kanter (1951) parlent en faveur d'une transmission dominante de l'affection.

W. Berardinelli (1953) vient de décrire un "nouveau syndrome endocrinométabolique" chez deux garçons âgés de 6 et 2 ans et demi, dont le second est issu d'un *mariage consanguin* (parents cousins au premier degré). Le syndrome consiste en une hyperlipémie, avec hépato-splénomégalie (infiltration grasseuse du foie), et courbe hyperglycémique élevée, associées à un développement anormal de la taille, des extrémités des membres supérieurs et inférieurs et des organes génitaux. Malgré les arguments de l'auteur en faveur de l'autonomie de ce syndrome, nous pensons qu'il faut rapprocher ces cas, en particulier le second, de l'hyperlipémie essentielle, en admettant un *effet polyphénique* du gène sur le système endocrinien. Dans le même ordre d'idées, mentionnons l'association d'une hyperlipémie essentielle avec un nanisme et une dystrophie adipo-génitale (Harslöf, 1948).

À côté de l'hyperlipémie essentielle infantile, il existe une *forme idiopathique de l'adulte*, qui est parfois accompagnée d'une légère glycosurie. Contrairement au type infantile on n'a pas encore observé une incidence familiale dans le type adulte.

Un cas quelque peu atypique de cette dernière forme a été décrit par Brehmer et Lübbers (1950) chez un malade de 55 ans. Outre une forte hyperlipémie (jusqu'à 7.300 mgr%), l'analyse sanguine mettait en évidence une cholestérimie variant entre 284 et 898 mgr%. Au point de vue ophtalmologique, on constatait la présence de xanthélasmes typiques dans la région médiane des paupières supérieures et, de plus, une rétinite angiospastique avec hémorragies dans la région maculaire et papillaire des deux côtés. L'état général était très amoindri. Il existait une thrombopénie avec hémorragies au niveau de la bouche et une parodontose et gingivite très prononcées. À l'autopsie, on notait une *xanthomatose cérébrale, viscérale, vasculaire et osseuse*, avec présence de cellules spumeuses, et prévalence du cholestérol libre dans les organes. Au niveau de la moelle osseuse, on relevait, comme symptôme accessoire, une prolifération diffuse de plasmocytes. Ce cas semble représenter une *forme de combinaison d'une hyperlipémie idiopathique avec une xanthomatose généralisée*, s'étendant également au système nerveux central.

#### 4. Manifestations lipidiques au niveau des paupières, du globe et de l'orbite:

A. *Manifestations palpébrales*: a) *xanthélasmes typiques* (xanthélasme plan); b) *xanthome tubéreux des paupières*; c) *xanthomatose diffuse des paupières*, avec et sans hypercholestérimie; d) *xanthomatose disséminée*; e) *xanthomes éruptifs*; f) *naevo-xantho-endothéliome* ou *xanthome naeviforme*; g) *blépharose moniliforme dans la protéinose lipidique*.

B. *Manifestations conjonctivales*: a) *dans la xanthomatose cutanée*; b) *dans la maladie de Hand-Schüller-Christian*; c) *dans la maladie de Gaucher*; d) *dans la xanthomatose disséminée*.

C. *Manifestations cornéennes*:

1. En corrélation avec une affection générale: a) *dans les xanthomatoses cutanées*; b) *dans l'idiotie amaurotique atypique*; c) *dans la maladie de Hurler*; d) *dans la dystrophie dermo-chondro-cornéenne*.

2. Formes cornéennes localisées: a) *arc lipoidique* (formes séniles, pré-séniles et juvéniles); b) *lipidose cholestérolique essentielle*; c) *lipidose hyperlipémique*; d) *dystrophie graisseuse primitive*; e) *lipidoses secondaires*; f) *oedème essentiel ou oedème intermittent chronique de la cornée*; g) "*white rings*" de la cornée.

D. *Affections de la sclérotique*: a) *dégénérescence lipoidique*; b) *scléromalacie*.

E. *Les affections du globe*: a) *lipidose expérimentale de la chambre antérieure*; b) *xanthomatose du globe*; c) *naevo-xantho-endothéliome de l'uvée*; d) *synchisis scintillant* (scintillatio nivea et synchisis scintillant); e) *altérations du fond de l'oeil* (lipémie rétinienne).

F. *Les manifestations orbitaires*: a) xanthomatoses; b) granulome éosinophile.

Dans les autres chapitres, nous nous sommes limités à décrire les syndromes généraux qui s'accompagnent de troubles du métabolisme des graisses et à mentionner, en dehors de leur aspect clinique et génétique, les altérations oculaires qui en font partie. Dans ce chapitre, nous citerons également des affections oculaires dont la relation avec un trouble général du métabolisme lipidique n'est pas certaine. Il faut en effet se rappeler qu'à part des infiltrations xanthomateuses vraies, des processus inflammatoires, dégénératifs ou tumoraux peuvent entraîner une accumulation de lipoides, surtout cholestéroliques, dans les cellules mésenchymateuses altérées (*xanthomisation*).

Il n'existe que très peu de travaux concernant spécialement les manifestations oculaires diverses dans les troubles du métabolisme lipoidique. Un des seuls qui traite de cette question d'une façon approfondie est celui de Corrêa Meyer (1939).

#### A. *Les manifestations palpébrales.*

##### a. *Xanthélasmes typiques* (xanthélasme plan).

En 1836 Rayer a décrit cette affection sous le nom de "*plaques jaunes folliculeuses des paupières*". Ensuite elle fut appelée *blepharodyschroea* par von Ammon (1841), puis *vitiligoïde* par Addison et Gull (1851) et *xanthelasma* par E. Wilson (1863), tandis que Smith (1869) introduisait le nom de *xanthome*. De nombreux auteurs emploient le terme de *xanthélasme* aussi bien pour les xanthomes des paupières que de la peau en général et voudraient réserver le nom de *xanthome* pour désigner des tumeurs fibreuses, presque toujours uniques, chargées secondairement d'esters de cholestérine (Watrin, 1938; Polano, 1941). Il nous semble préférable de réserver, comme on le fait aux États-Unis (Ormsby et Montgomery, 1948) le nom de *xanthélasme* pour les formations xanthomateuses typiques des paupières (xanthelasma plan), en opposition avec les xanthomes cutanés d'autre localisation. Néanmoins, nous parlerons également de *xanthomes des paupières*, lorsque ceux-ci se distinguent par leur aspect des *xanthélasmes palpébraux bien connus*.

*Aspect clinique, localisation et fréquence* — En 1871 déjà, Hutchinson décrit de façon magistrale 36 cas de xanthélasmes des paupières, en citant 7 autres de la littérature; il insiste sur le fait que les unilatéraux apparaissent presque toujours à gauche, et que si les bilatéraux sont différents, c'est à gauche qu'ils sont le plus prononcés (9 fois sur 10).

Les xanthélasmes palpébraux consistent en taches allongées, ovales, plates ou légèrement protubérantes, de couleur chamois, jaune café au lait ou jaune brun-orange. Leur distribution aux yeux est, dans la règle, symétrique. Ils montrent une prédilection nette pour la région de l'angle interne de l'œil et, avant tout, celle au-dessus du ligament palpébral interne. Moins fréquemment ils font leur première apparition au-dessous ou sur le côté nasal du ligament interne (Grönvall, 1953). Ils débent très rarement au niveau de l'angle externe (Löhlein, 1930). Bien qu'ils puissent rester stationnaires, ils ont cependant souvent une tendance marquée à s'étendre, à se multiplier et à confluer, contournant alors l'angle interne en fer à cheval ou formant de grandes plaques le long des paupières. Ils n'entourent presque jamais complètement les yeux (van Lint et Steinhaus, 1912; Weber, 1931). Si l'on s'accorde à dire qu'ils sont le plus souvent bilatéraux, il faut cependant retenir que Grönvall (1953) a trouvé sur 197 cas, 73 unilatéraux ( $37 \pm 3,7\%$ ). Il est intéressant de noter que sur ses 73 cas unilatéraux, Grönvall en a observé 81% à gauche et seulement 19% à droite, ce qui confirme ses constatations antérieures (1947). Du point de vue statistique, la différence est hautement significative ( $\chi^2 = 31,7^{**}$ ). La préférence du xanthélasme pour le côté gauche est corroborée par le fait que, dans le xanthélasme bilatéral, l'atteinte est souvent moins accentuée à droite (Grönvall, 1953).

En ce qui concerne la fréquence du xanthélasme, nous ne possédons que relativement peu de statistiques étendues. Sur 1.165 femmes de tout âge, Church (1874) a trouvé 8 fois des xanthélasmes (0,7%). Grönvall (1947) a constaté 76 cas (2,2%) sur 3.620 femmes et 16 cas (0,56%) sur 2.840 hommes. Les femmes semblent donc être atteintes au moins quatre fois plus souvent que les hommes (Liebig et Kottlors, 1941; Brugsch, 1941 et 1943). Sur ses 36 cas, Hutchinson (1871) avait encore trouvé une proportion de 1:2 (12 ♂ 24 ♀). Selon Grönvall, la fréquence maxima se trouve pour les femmes entre 50 et 54 ans (0,54%) et pour les hommes entre 55 et 59 ans (0,14%) (fig. 19). Exceptionnellement, le xanthélasme peut apparaître avant l'âge

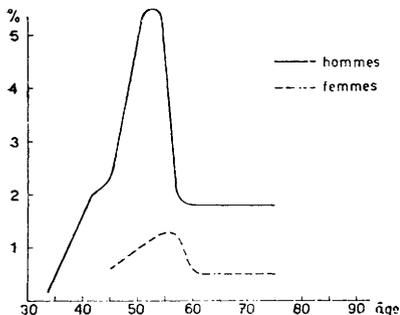


Fig. 19 — La fréquence relative du xanthélasme dans les différentes classes d'âge parmi des malades atteints d'affections oculaires (d'après Grönvall, 1947).

de 30 ans (Hutchinson, 1871; Poensgen, 1885; Brugsch, 1943) ou même dès la naissance (Barlow, 1884). Il semble que la grossesse puisse favoriser l'apparition de xanthélasmes (Müller, 1939).

On admet en général que le xanthélasme est environ 100 fois plus fréquent que les xanthomes sur le reste du corps (Birch-Hirschfeld, 1904; Kalt, 1939; Wolff, 1951<sup>a</sup>). Cette affirmation est basée sur une estimation de Pollitzer (1889). Hutchinson (1871) a trouvé des xanthomes extrapalpébraux dans 7% de ses cas de xanthélasmes. Poensgen (1883) relève 92 fois une localisation palpébrale (avec ou sans autres manifestations cutanées) dans 103 cas de xanthomes cutanés cités dans la littérature (65 ♀, 38 ♂). Comme les xanthomatoses cutanées s'accompagnent fréquemment de manifestations semblables au niveau de la paupière, il en résulte que les xanthomes cutanés doivent être relativement très rares.

*Xanthélasmes avec pigmentation des paupières et comédons (syndrome de Hutchinson)* — L'association des xanthélasmes avec une pigmentation diffuse des paupières et parfois avec des comédons a été décrite par Hutchinson en 1908. Ce syndrome de Hutchinson (Urbach, 1932, p. 249) ne doit évidemment pas être confondu avec le syndrome bien connu du même auteur, concernant la syphilis congénitale. La pigmentation des paupières est due à une accumulation de chromatophores dans le derme. Du point de vue histologique, on peut parler d'une "incontinentia pigmenti" (Miescher et Storck, 1950; Jadassohn, 1950; Jadassohn et coll., 1953). La question de l'incontinentia pigmenti est exposée en détail dans le travail de Franceschetti et Jadassohn (1954).

*Xanthélasme et lèpre* — Hopkins et coll. (1939) ont trouvé parmi 243 lépreux (171 ♂, 72 ♀) 27 cas (20 ♂, 7 ♀) avec des xanthélasmes de la paupière. Cette fréquence est d'autant plus surprenante (11,1%) qu'elle ne concerne pas seulement les femmes (9,7%), mais encore davantage les hommes (11,7%). Comme valeurs moyennes de la cholestérine du sang, les auteurs ont relevé un taux de 233 mgr% chez les lépreux avec xanthélasmes (21 cas), 223 chez les lépreux sans xanthélasmes (41 cas) et 168 chez les normaux (10 cas).

Selon ces auteurs, les lésions lépreuses ayant une prédilection pour le bord libre de la paupière se distingueraient facilement des xanthélasmes, bien que ceux-ci soient quelquefois situés plus bas que les xanthélasmes habituels de la paupière supérieure ou isolés au milieu de la paupière. Atteignant parfois même le bord palpébral, ils n'entraîneraient cependant jamais la perte des cils. Pour d'autres auteurs, la distinction entre xanthélasmes et lésions lépreuses ne serait pas chose aisée. Sur 805 lépreux, Yasuda (1936) a observé dans 27 cas (13,4%) une tache au niveau de la paupière. Histologiquement, il s'agissait d'une infiltration lépreuse (xanthoma palpebrarum leprosum).

*Hérédité du xanthélasme* — Les travaux traitant de cette question datent pour la plupart du siècle dernier. Ainsi, on a signalé sa transmission héréditaire à travers 3 générations (Hutchinson, 1871 et 1889; Fox, 1895) et

2 générations (Jany, 1868; Fagge, 1868; Wilks, 1868; Church, 1874; Hutchinson, 1889 et 1900).

En outre quelques cas ont été observés chez des frères et sœurs (voir Fasold, 1925). Dans la famille décrite par Church (1874), 1 homme et 5 femmes sont atteints, ce qui met bien en évidence la prédisposition plus grande du sexe féminin.

On est surpris de voir qu'à part les xanthomatoses héréditaires, il a été publié très peu de cas concernant la manifestation héréditaire de xanthélasmes isolés (Liebrecht, 1921; Joel, 1924; Brugsch, 1943) et des recherches génétiques approfondies font totalement défaut. Frotscher (1936) a étudié deux familles présentant des xanthélasmes héréditaires dans 3 générations consécutives; malheureusement, le taux de cholestérol dans le sang n'a pas été recherché.

En ce qui concerne le mode de transmission, il s'agit probablement d'une hérédité dominante avec pénétrance incomplète, surtout dans le sexe masculin. Déjà Hutchinson (1871) avait décrit une famille, dans laquelle une femme et la grand'mère paternelle étaient atteintes. Comme pour les xanthomatoses cutanées en général, les conducteurs mâles semblent être plus fréquents (Fasold, 1925).

*Anatomie pathologique* — De nombreux auteurs se sont occupés de l'histologie du xanthélasme (Waldeyer, 1871; Touton, 1885; Villards, 1903; Birch-Hirschfeld, 1904; Michel, 1908; Pollitzer, 1910; Mawas, 1913 et 1914; Arzt, 1919; Schreiber, 1924; Anelli, 1936).

En principe, les altérations anatomo-pathologiques des xanthélasmes sont les mêmes que celles des xanthomes cutanés situés ailleurs. Les lésions sont caractérisées par la présence, dans le derme et le corps papillaire du derme, d'amas de *cellules xanthomateuses* (cellules xanthélasmiennes de Chambard, cellules spumeuses), remplies de cholestérol (Pinkus et Pick, 1908; Pringsheim, 1908), et de cellules géantes de Touton; ces dernières, moins nombreuses que dans les xanthomes en général (Montgomery et Osterberg, 1938), contiennent de multiples noyaux disposés en couronne, inclus dans une masse protoplasmique contenant des lipides et surtout des cristaux de cholestérol. Les cellules endothéliales des petits capillaires peuvent également se transformer en cellules xanthomateuses.

Autrefois, le xanthélasme était considéré comme une tumeur des glandes sébacées. Depuis Waldeyer (1871), cette conception a été abandonnée. Les cellules xanthomateuses sont généralement regardées aujourd'hui comme des histiocytes du système réticulo-endothélial, chargés de substances lipoidiques phagocytées (Rowland, 1928; Plewes, 1934). Ces lipoides, d'ailleurs également extra-cellulaires dans les espaces tissulaires (Unna, 1894), sont avant tout des esters de cholestérine.

Birch-Hirschfeld (1904) expliquait la préférence des xanthélasmes pour la région de l'angle interne des paupières en supposant qu'ils étaient en rapport avec des troubles circulatoires, qui seraient fréquents dans cette région. Récemment, Wolff (1951) a émis une nouvelle hypothèse à ce sujet, qui expliquerait non seulement cette localisation préférée du xanthélasme, mais aussi sa fréquence plus grande dans le sexe féminin. Tout d'abord, il faut remarquer que la peau du côté nasal des paupières est très fine, surtout chez les femmes, et presque dépourvue de poils, de glandes sébacées et sudoripares. Selon cet auteur, le xanthélasme serait dû à une *hyperplasie des glandes sébacées unicellulaires* qui se trouvent normalement dans la couche basale de l'épiderme (Wolff, 1951 a) et semblent correspondre aux "cellules claires" décrites par Masson (1926). Ces glandes sébacées unicellulaires se retrouveraient surtout au niveau de la partie interne de la paupière (ainsi

qu'à la paume des mains et à la plante des pieds), où les glandes sébacées ordinaires sont rares ou absentes. Leurs noyaux sont plus pâles, plus ronds et plus grands que ceux des autres cellules basales, et le protoplasme contient le filet typique des cellules graisseuses qui se colore en rouge avec le rouge écarlate et en gris avec l'acide osmique. Dans le xanthélasme, on découvre des îlots de cellules basales qui s'enfoncent dans le derme et se transforment graduellement en cellules xanthomateuses (fig. 20).

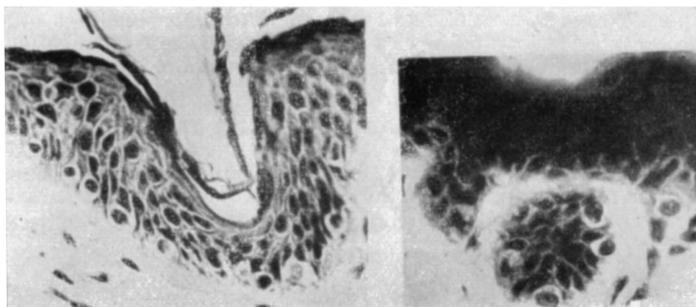


Fig. 20 — A gauche, peau normale au niveau de la partie interne de la paupière supérieure (col. Masson): à noter les nombreuses cellules sébacées dans la couche basale. A droite, xanthélasme: prolifération de l'épithélium en profondeur; formation de cellules xanthomateuses typiques (d'après E. Wolff, 1951).

Pour sa part, Mawas (1914) pense également qu'il faut interpréter les xanthélasmes comme des *adénomes sébacés*.

#### b. *Xanthome tubéreux des paupières.*

Dans la xanthomatose familiale, la granulomatose lipoidique et les xanthomatoses secondaires, les manifestations palpébrales sont en général représentées par le type classique du xanthélasme. Le *xanthome tubéreux* est rare aux paupières. Il s'agit alors de masses jaunâtres de consistance ferme, dont la grandeur peut varier de celle d'une petite pois à celle d'une noisette (Hyde, 1887; Noble, 1932). Leur siège de prédilection est la partie nasale de la paupière supérieure, mais elles peuvent également s'étendre le long du bord libre de la paupière (Senna et Cerboni, 1947). Il est rare que l'on trouve une tumeur unique au bord de la paupière (Reese, 1936).

#### c. *Xanthomatose diffuse des paupières.*

On a décrit quelques rares cas de *tuméfactions xanthomateuses* des paupières:

*Avec hypercholestérolémie* — Une xanthomatose diffuse des paupières avec exophtalmie bilatérale et diabète insipide a été observée par Rogers (1934) chez une femme de 37 ans. La biopsie de la paupière et du tissu orbitaire

montrait la structure typique des xanthes avec cellules spumeuses et géantes du type Touton: cholestérol du sang 342 mgr%; pas d'altérations osseuses, mais une selle turcique élargie.

Hartmann (1943, 1948) a signalé chez une femme de 53 ans une xanthomatose diffuse des paupières, récidivante après excision. L'excision de fragments tumoraux montra tout d'abord la présence d'innombrables follicules lymphatiques infiltrant le derme et la musculature, et mit en évidence, dans un tissu de granulation, de nombreuses cellules spumeuses avec quelques cellules géantes et des substances soudanophiles (graisses neutres et lipoides); selon Stock, à qui les coupes ont été soumises, il s'agissait d'un xanthelasma géant. Cholestérine montant jusqu'à 332 mgr%. Lipides totaux 1.140 mgr%. Cholélithiase et hépatomégalie. On avait donc très probablement affaire à un xanthome secondaire d'origine hépatique.

Une lipoidose diffuse des paupières et de la cornée, rappelant un éléphantiasis, a été observée par Rattner et coll. (1948); étant donné que la xanthomatose cutanée très étendue s'accompagnait d'un ictère chronique, il s'agissait sans doute d'une forme secondaire due à une cirrhose biliaire (cholestérol 1.300 mgr%).

*Sans hypercholestérimie* — Un cas curieux de xanthomatose diffuse des quatre paupières, également de dimension excessive avec opacification des cornées, a été décrit chez un homme de 65 ans par Attiah et coll. (1951); à l'examen histologique, il présentait des tumeurs lobulées, constituées par du tissu de granulation avec des cellules spumeuses et des gouttelettes de graisses neutres et de lipoides, ainsi que par des cristaux; l'analyse sanguine révéla un taux de cholestérine normal (170 mgr%).



Fig. 21 — Xanthomatose disséminée de la face des paupières, de la conjonctive et de la cornée (?) dans un cas de maladie de Hand-Schüller-Christian (d'après Gottron, 1942).

Un cas quelque peu semblable a été observé récemment par Thiel et Treixler (1953). Il s'agissait d'une tuméfaction de toutes les paupières, avec exophtalmie et atteinte de la région faciale gauche. On notait, à l'examen histologique, un tissu de granulation avec des cellules spumeuses contenant de la cholestérine, ainsi que des cristaux intra et extra-cellulaires. La réaction fibreuse et cicatricielle était intense et, entre les travées fibreuses, étaient logés des nids de cellules spumeuses contenant des gouttelettes colorées en noir ou gris-bleu par le Smith-Dietrich. Beaucoup de cellules étaient dépourvues d'un contenu lipidique colorable.

*d. Les xanthomes éruptifs.*

Les xanthomes éruptifs se distinguent nettement des xanthélasmes ordinaires de la paupière. Ils consistent en plaques jaunâtres ressemblant aux xanthomes disséminés, mais apparaissant sur un fond inflammatoire. En général, ils sont accompagnés de xanthomes semblables localisés ailleurs sur le corps. On les trouve surtout dans les lipoïdoses caractérisées par une très forte augmentation des graisses neutres (hyperlipémie) avec hypercholestérimie plus ou moins accusée.

L'hyperlipémie est le plus souvent secondaire à un diabète. L'hyperlipémie essentielle avec hépatosplénomégalie et xanthomatose secondaire est plus rare (Bürger et Grütz, 1932; Holt et coll., 1939). Néanmoins, dans les deux formes, la participation des paupières est exceptionnelle (Dunphy, 1950; Froehlich, 1951). À l'encontre des xanthélasmes, les xanthomes éruptifs ne contiennent ordinairement pas de cellules spumeuses (Montgomery et Osterberg, 1938).

*e. Le naevo-xantho-endothéliome (Mc Donagh) ou xanthome naeviforme (Polano).*

Ce type de xanthome est caractérisé par l'apparition, au cours de la première année de la vie, de papules ou de macules rouge-jaunâtre, qui forment par la suite des nodules situés en particulier aux extrémités (surface des extenseurs) et au niveau du tronc, de la face et du cuir chevelu. Le taux des substances lipidiques du sang n'est pas altéré, les autres organes ne sont pas touchés et l'on ne connaît pas de cas familiaux. Dans la règle, le naevo-xanthome régresse spontanément vers l'âge de six mois à six ans.

Cette affection n'est en général pas citée dans les traités d'ophtalmologie, bien que le xanthome naeviforme puisse siéger aussi au niveau des paupières (Mc Donagh, 1921, cas 1; Polano, 1941, fig. 22). Sur 115 cas publiés dans la littérature, Froehlich (1951) en a relevé 14 (12,2%) avec localisation au niveau des paupières. D'après cet auteur (1951), il faut considérer ces xanthomes comme des granulomes dont certains éléments se transforment en spongiocytes et qui évoluent vers la guérison en se fibrosant.



Fig. 22 — Xanthome naeviforme de la paupière (d'après M. K. Polano, 1941).

Du point de vue histologique, il ne s'agit pas, comme le souligne avec raison Polano, d'un endothéliome, mais d'une prolifération de cellules endothéliales, avec des cellules endothéliales géantes, des cellules xanthomateuses et géantes du type Touton (fig. 23).

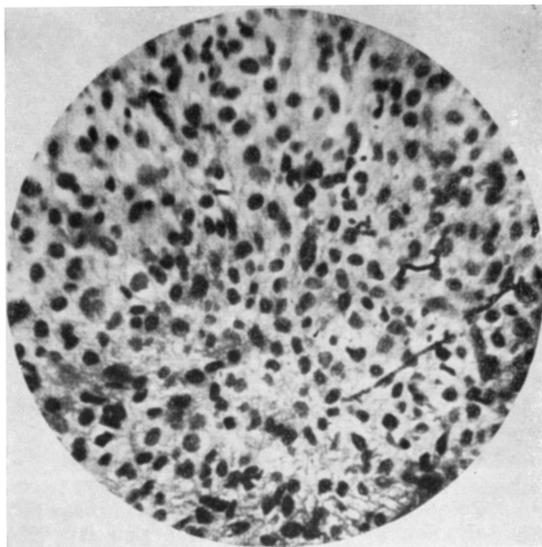


Fig. 23 — Xanthome naeviforme (hématoxyline-éosine): structure spumeuse; fibrocytes, éosinophiles; pratiquement pas de réaction inflammatoire (d'après Polano).

*g. Blépharose moniliforme dans la protéinose lipidique (Urbach-Wiethe).*

Dans la protéinose lipidique, on remarque parfois au bord palpébral libre des nodules multiples, ayant dans leur ensemble un aspect moniliforme et pouvant éventuellement entraîner la perte des cils. C'est Siebenmann (1908) qui semble avoir été le premier à décrire cette curieuse affection palpébrale chez une jeune fille de 19 ans, qui présentait depuis son enfance, au bord palpébral inférieur, des nodules multiples ressemblant à des milia. Depuis alors, peu de cas ont été publiés (Wise et Rein, 1938, fig. 24; Braun et Weyhbrecht, 1952).

Cette affection ne doit pas être confondue avec la *blépharose lipidique*. Sous ce nom, Vidal et Weil (1952) ont décrit une affection caractérisée par une dilatation de l'ostium des glandes de Meibomius, contenant de fines gouttelettes d'huile, et une dilatation du point lacrymal; au point de vue général, ces auteurs ont constaté une anémie hypochrome, une hypoalbuminémie et une hypercholestérolémie (?).



Fig. 24 — Protéïnose lipidique chez deux sœurs âgées de 18 et de 5 ans. Aspect varioliforme de la face chez l'ainée; bords des paupières irréguliers à la suite d'une ancienne blépharose moniliforme (petites papules jaunes de la dimension d'un grain de millet). Chez la sœur cadette, lésions cutanées semblables; éruption pustuleuse au-dessous de la lèvre inférieure (d'après F. Wise et C. R. Rein, 1938).

*Relations entre xanthomes et hypercholestéramie* — Du point de vue ophtalmologique, on est quelque peu surpris de voir que des dermatologues spécialement compétents comme Ormsby et Montgomery (1948) affirment qu'on trouve, dans 70% des cas de xanthélasmes des paupières, une augmentation du taux des lipides, et en particulier du cholestérol dans le sang. La possibilité qu'ont les xanthélasmes de s'accompagner d'hypercholestéramie ressort déjà de leur présence fréquente dans l'hypercholestéramie essentielle, le plus souvent avec une xanthomatose cutanée. Mais ils peuvent quelquefois faire défaut en dépit d'une hypercholestéramie assez prononcée.

Les xanthélasmes sont également très fréquents dans la xanthomatose secondaire en rapport avec un ictère chronique. Dans cette affection, qui va de pair avec une hypercholestéramie très marquée, les xanthélasmes apparaissent parfois sans autre manifestation cutanée. Revelons toutefois que dans la *xanthomatose disséminée*, qui ne s'accompagne pas d'hyperlipémie, on trouve aussi des xanthélasmes des paupières.

Si, comme il a été dit plus haut, les xanthélasmes palpébraux sont environ 100 fois plus fréquents que les xanthélasmes cutanés, il faudrait donc admettre, en tenant compte de l'affirmation d'Ormsby et Montgomery, que les xanthélasmes isolés sont en soi le plus souvent en rapport avec une hypercholestéramie.

Cette question est d'autant plus importante que de nombreux auteurs ont insisté sur la relation entre l'hypercholestéramie et l'athéromatose (Müller, 1939; Steiner et Domanghy, 1943; Boas et Adlersberg 1945; Faber, 1946; Morrison et coll., 1948; Boas, 1949; Adlersberg et coll., 1949; Boas et coll., 1949; Gertler et Garn, 1950; Gertler et coll., 1950; Gofman et coll., 1950; Gould, 1951; Jones et coll., 1951; Pomerantz et coll., 1951; Adlersberg, 1951; Keys, 1951; Katz et coll., 1953; Sherber et Levites, 1953). Dans la littérature des pays nordiques, on a l'habitude de parler du *syndrome de Carl*

Müller (1937, 1939), caractérisé par l'association de xanthomes, d'angine de poitrine et d'hypercholestéramie (Kornerup, 1948). Ainsi, la notion déjà ancienne que le xanthélasme pourrait avoir une importance pour le diagnostic précoce d'une affection vasculaire est revenue d'actualité (Montgomery et Osterberg, 1938).

Avant de discuter la question du rapport entre xanthélasmes et hypercholestéramie, nous devons d'abord dire quelques mots sur le taux normal des substances lipidiques et avant tout sur celui du cholestérol dans le sang.

*Le taux normal du cholestérol et des autres substances lipidiques du sérum sanguin* — Nous donnerons en premier lieu les chiffres pour les taux normaux cités dans le livre de Thannhauser (1950) sur les lipidoses: lipides totaux 400-700 mgr%; acides gras 190-450 mgr%; graisses neutres 0-200 mgr%; cholestérol total 150-260%; cholestérol estérifié, 70 à 75% du cholestérol total; cholestérol libre 30 à 35 mgr% (rapport cholestérol libre à cholestérol estérifié 1:1,7); phosphatides 150-250 mgr%; sphingomyéline 10-30 mgr%; céphaline 0-20 mgr%; lécithine 150-230 mgr%.

On est quelque peu étonné que cet auteur, spécialement qualifié dans le domaine des troubles du métabolisme des lipides, ne donne que les valeurs minima et maxima du taux "normal". Il en est de même de nombreux auteurs qui ne nous informent ni sur la moyenne ni sur la déviation standard de leurs valeurs, ou n'indiquent que la moyenne mais pas l'erreur type (Bürger et Moebius, 1934; Hopkins et coll., 1939; Faber, 1946; Schaefer et coll., 1953; et d'autres).

Rappelons à ce propos qu'au point de vue statistique, les valeurs minima et maxima, trouvées lors d'une série d'examen de cas normaux ou pathologiques, n'ont qu'une valeur relative. En effet, ce n'est qu'en connaissant la valeur moyenne (M), l'erreur de la moyenne (m) et la déviation standard (σ), que nous pouvons nous servir des résultats obtenus pour les comparer à ceux d'autres auteurs ou nous rendre compte de la signification des résultats tombant en dehors de la variabilité normale.

Nous donnerons donc ici quelques indications sur le taux des substances lipidiques les plus importantes, en prenant pour base les quelques travaux fournissant des renseignements précis sur la variabilité des valeurs observées (tableau 3):

Substances lipidiques	Polano 1941	Kornerup 1948-50	Froehlich 1951
Nombre de cas (n) .....	20	125	50
Lipides totaux .....	--	836 ± 204 (m = 20)	600 ± 66 (m = 9,3)
Acides gras .....	—	—	352 ± 45
Graisses neutres .....	—	—	132 ± 31
Cholestérol total .....	213 ± 44	218 ± 47	194
Cholestérol estérifié .....	(67 ± 7%)	—	136
Cholestérol libre .....	72 ± 22	57,5 ± 15	58
Phosphatides .....	—	—	200 ± 26

Tableau 3 — Substances lipidiques dans le sérum d'individus normaux: moyenne (M) du taux indiqué en mgr% avec la déviation standard; m = erreur moyenne de la moyenne. On remarquera que les moyennes indiquées par les deux derniers au-

teurs pour les lipides totaux montrent une assez grande différence. En calculant l'erreur moyenne de cette différence on obtient 22,1. La différence ( $D = 236$ ) est donc plus de 10 fois plus grande que l'erreur moyenne de  $D$  (22,1), ce qui montre bien qu'il y a une différence essentielle entre les deux chiffres. Normalement, ils varient entre 400 et 700 mgr (Thannhauser, 1950). Ce taux énorme de Kornerup est difficile à expliquer. Serait-ce peut-être l'influence d'une nourriture particulièrement riche en graisse au Danemark?

Ce qui nous intéresse en particulier ici est le taux du *cholestérol* et ses variations chez le normal. Quand pouvons-nous parler d'une hypercholestéremie lorsque nous sommes en présence d'un cas isolé? Les statisticiens nous apprennent (voir p.e. Linder) que lorsqu'une valeur (ici donc un taux) se rencontre dans moins de 1% des cas (limite fiduciaire), il est hautement probable qu'il s'agisse d'un taux pathologique. Pour cette raison, nous avons calculé les limites fiduciaires supérieures (1%) pour les valeurs de la cholestérolémie indiquées dans le tableau précédent:

A u t e u r	Nombre de cas	Taux moyen du cholestérol (M)	Déviati on standard ( $\sigma$ )	Limite fiduciaire supérieure * $M + 2,33 \sigma$
Polano (1941) . . . . .	20	213,0	44,0	325,5
Peters et Man (1943)	174	194,1	35,6	276,4
Foldes et Murphy (1946) . . . . .	40	192,7	35,5	275,4
Kornerup (1948-50) .	125	218,0	47,0	327,5
Froehlich (1951) . . .	50	194,0	27,8**	258,8
Total . . . . .	409	202,2	39,1***	293,3

Tableau 4 — Taux moyen du cholestérol avec déviation standard et limite fiduciaire supérieure. \* Etant donné que seule la limite fiduciaire supérieure (1%) nous intéresse ("one sided"), on multiplie  $\sigma$  non, comme d'habitude, par 2,58 qui correspond aux deux limites fiduciaires supérieure et inférieure ( $\chi^2$  significatif = 2,586) mais par 2,33 qui correspond aux deux limites fiduciaires 2%, cependant dont 1% ( $\frac{1}{2}$ ) seulement dépasse la limite fiduciaire supérieure. \*\* L'écart type calculé par Froehlich ( $\pm 12$ ) nous semble nettement trop petit comparé à la différence entre les valeurs maxima (275) et minima (150). En admettant une distribution normale des valeurs, on peut trouver une valeur approximative pour l'écart type en divisant la différence entre la plus grande et la plus petite valeur observée (125) par 4,5, valeur qui tient compte du nombre d'observations (50). \*\*\* Bien que les taux moyens au-dessous de 200 mgr et ceux au-dessus de 200 mgr s'écartent significativement du point de vue statistique, nous avons néanmoins calculé la déviation standard pour l'ensemble des séries en prenant la moyenne pondérée, puisque la variation entre les différents écarts types n'est pas très grande.

Il ressort du tableau 4 qu'en principe le taux du cholestérol du sang chez un individu ne pourrait être considéré comme pathologique ("hautement significatif") que s'il dépasse 275,4 selon Foldes et Murphy ou même 335,5 selon Polano. Dans la pratique, on a proposé de fixer la limite inférieure du taux "pathologique" à 280 mgr% (Wilkinson et coll., 1948; Schaefer et coll., 1953), mais actuellement on le fixe plutôt à 300 mgr% (Stecher et Hersh, 1949; Adlersberg et coll., 1949). Nous nous sommes également basés sur ce chiffre, en admettant qu'un taux de cholestérol peut être considéré comme très probablement pathologique s'il dépasse 300 mgr%. En parcourant la

littérature, on constate que beaucoup d'auteurs parlent d'hypercholestéramie quand le taux dépasse 210 à 220 mgr%, et ceci même dans des travaux assez récents (Liebig, 1941; Liebig et Kottlors, 1941; et d'autres).

Keys et coll. (1950) ont attiré l'attention sur le fait que les chiffres indiqués pour le taux normal du cholestérol sont en général tirés d'investigations concernant des individus jeunes. En examinant 2.056 personnes "normales", ils ont établi la valeur moyenne, la déviation standard et les limites fiduciaires du taux du cholestérol pour les différents groupes d'âge (tableau 5). Il se dégage tout d'abord de ces recherches que le taux du cholestérol augmente avec l'âge. La moyenne atteint un maximum à 55 ans (256,7 mgr%). Si la moyenne baisse ensuite, c'est que la mortalité est probablement plus grande chez des individus avec des taux supérieurs à la moyenne\*.

Soulignons en outre que dans le sexe masculin, à 35 ans déjà, la limite fiduciaire supérieure (1%) est de 303 mgr pour atteindre le maximum de 364 mgr% à 55 ans! En principe, il faudrait donc, dans l'appréciation d'une cholestéramie, tenir compte non seulement de la limite fiduciaire de 300 mgr, mais encore de l'âge du malade, ainsi que l'ont fait Schaefer et coll. (1953) dans leur étude sur l'hypercholestéramie familiale.

Les recherches de Keys et coll. sont d'autant plus importantes que d'autres auteurs avaient nié l'influence de l'âge sur la cholestéramie "normale" du sang (Page et coll., 1935; Faber, 1946).

I	II	III	IV	V
Âge	M	D.S. (t)	Limites fiduciaires supérieures	
			5%	1%
18	168,2	30,7	219	240
20	173,7	32,0	226	248
25	184,4	34,0	240	264
30	195,1	40,3	251	289
35	200,4	43,1	272	303
40	219,4	38,6	284	312
45	235,5	37,2	297	324
50	248,3	44,8	323	354
55	255,7	45,6	332	364
60	253,3	33,6	309	333
65	236,7	34,3	294	320
70	224,6	41,5	294	325
75	211,8	36,9	276	306

Tableau 5 — Limites fiduciaires supérieures pour le taux du cholestérol sanguin en mgr% selon l'âge chez des sujets masculins normaux (d'après Keys et coll., 1950): M = moyenne; D.S. = déviation standard (écart type). Significations des limites fiduciaires: 5% des hommes normaux ont un taux plus élevé que celui indiqué dans la colonne IV et 1% un taux plus élevé que celui de la colonne V. Une augmentation du taux du cholestérol dépassant les chiffres pour 5% peut être considérée au point de vue statistique comme significative et comme hautement significative si elle dépasse les chiffres pour 1%.

\* Soulignons encore que Lippi et Argiolas (1950) ont trouvé des variations notables du taux de cholestérol au cours des 24 heures. Linder, de Genève (Institut de Statistique Appliquée) a bien voulu nous faire une analyse de la variance, qui a montré que ces différences entre certaines heures sont hautement significatives.

En analysant les données de Keys et coll., on remarque avec surprise qu'à 55 ans pas moins du 5% de la population masculine "normale" a un taux de cholestérol dépassant 332 mgr%! On pourrait invoquer comme explication, du moins partielle, la fréquence de l'hypercholestéramie sans autres symptômes cliniques dans la population. Néanmoins, il est indispensable aujourd'hui de prendre ces faits en considération, si l'on veut discuter le rôle de l'hypercholestéramie dans la manifestation d'altérations xanthomateuses de la peau.

*Rapport entre la cholestéramie et les xanthélasmes* — Dans les xanthomatoses essentielles, on relève en général une augmentation très marquée des lipides totaux, du cholestérol et des phosphatides (augmentation du taux normal allant jusqu'à 600%). Cependant, dans environ 13% des cas (Froehlich, 1951), l'augmentation des substances lipoidiques fait défaut.

Bloch et Schaaf avaient attribué l'apparition des xanthomes cutanés moins à l'augmentation des substances lipoidiques en soi que plutôt à une altération du rapport entre les différentes substances lipoidiques du sang (Schaaf, 1930; Schaaf et Werner, 1930; Bloch, 1931). Cependant, la plupart des auteurs n'ont pas pu confirmer cette théorie (Polano, 1941; Montgomery, 1938; Thannhauser, 1950).

En ce qui concerne les *xanthélasmes palpébraux*, la question du rapport direct avec le taux du cholestérol dans le sang est encore loin d'être résolue. De nombreux travaux visèrent à établir la fréquence de l'hypercholestéramie dans les xanthélasmes; mais très peu peuvent être pris en considération du point de vue statistique.

Relevons tout d'abord que, dans les xanthomatoses cutanées du type hypercholestéramie (xanthomatose essentielle), une participation des paupières se rencontre, selon Montgomery et Osterberg (1938), dans plus de 25% des cas. Sur 399 cas de xanthomes dans la littérature, Froehlich (1951) note dans 79 (19,8%) une localisation palpébrale. Le xanthélasme palpébral n'est donc pas une manifestation constante dans la xanthomatose hypercholestéramie. De son côté, Kornerup (1948) signale 50% de xanthélasmes dans la xanthomatose cutanée. D'autre part, sur 102 cas de xanthélasmes, Kornerup (1948) trouve 13 cas (12,7%) associés à des xanthomes cutanés.

Quant au taux du cholestérol sanguin dans les *xanthélasmes isolés*, Chauffard et Laroche (1910) relatent 4 cas dont la cholestérolémie variait entre 11 et 190 mgr%, donc dans des limites normales. Pour leur part, Apert et coll. (1912) signalaient un cas avec une hypercholestéramie (550 à 465 mgr%), de même que Schmidt (1914, cas 4, 318 mgr%). Sur les 4 cas de Stein (1931), trois au moins semblent avoir un taux de cholestérol nettement augmenté.

En 1936, Polano ne trouve aucun taux de cholestérolémie supérieur à 271 mgr% dans les 12 cas de xanthélasmes qu'il examine. On est d'autant plus étonné d'apprendre que Liebig et Kottlors (1941) auraient trouvé une hypercholestéramie dans 75% de leurs 36 cas. Selon ces auteurs, ces résultats correspondraient à la plupart de ceux publiés antérieurement (Arning et Lippmann, 1920; Schmidt, 1922; Weindel, 1929). Cependant, nous constatons que Liebig et Kottlors admettent une hypercholestéramie, lorsque le taux dépasse 210 mgr%! D'après la statistique, 8 cas seulement sur 36 ont un taux de cholestérol supérieur à 300 mgr% (22,2%, voir tableau 6), taux que nous avons accepté comme limite fiduciaire supérieure du taux normal. Il est assez intéressant de noter qu'une des premières statistiques d'Arning et Lippmann (1920) montre déjà une fréquence analogue (sur 9 cas de xanthélasmes, 2 fois, soit 22,2%, une cholestérolémie dépassant 300 mgr%).

Auteur	Année	Nombre des cas	Taux moyen du cholestérol	Erreur de la moyenne	Déviations standard Écart type	Nombre des cas avec un taux supérieur à 300 mgr	En %*
Arning et Lippmann	1920	9	248,9*	±41,5*	±124,5*	2	22,2
Schmidt	1922	8	248,0*	±27,8*	± 98,2*	2	25,0
Weindel	1929	8**	191,0*	±26,3*	± 74,5*	1	12,5
Polano	1936	12	204	± 9	± 31	0	0
Montgomery et Osterberg	1938	9	282,4*	±22,9*	± 68,7*	3	33,3
Polano	1941	15	242	±28	± 72	3	20,0
Liebig et Kottlors	1941	36	267,1*	±13,3*	± 80,1*	8	22,2
Brugsch	1941	15	183,9*	±11,2*	± 43,3*	0	0
Brugsch	1943-44	47	168,1*	± 6,5*	± 44,6*	0	0
Total	—	159	218,0*	±14,9***	—	19	11,9

Tableau 6 — Cholestérolémie dans les xanthélasmes isolés. \* Ces chiffres ont été calculés par nous; \*\* Nous avons éliminé 1 cas avec une cholestérolémie de 0; \*\*\* Les 9 séries étant hétérogènes (F = 7,6; avec n1 = 8, n2 = 150), l'erreur de la moyenne générale (218,0) ne peut pas être calculée en prenant la moyenne de toutes les erreurs moyennes, mais en se basant sur les différences d'une série à l'autre.

Afin d'avoir une idée du taux moyen de la cholestérolémie dans les xanthélasmes, nous avons réuni en un tableau les résultats des auteurs qui indiquent la moyenne et la déviation ou qui donnent des indications précises sur les valeurs obtenues dans chaque cas; il nous a ainsi été possible de calculer nous-mêmes le taux moyen et l'écart type (tableau 6).

Comme, pour le taux "normal" du cholestérol, bien des auteurs n'indiquent que la moyenne et les valeurs minima et maxima de la cholestérolémie observées dans les xanthélasmes, mais ne donnent pas l'écart type, nous ne pouvons pas nous en servir sans autre pour des comparaisons avec d'autres statistiques. Ainsi, par exemple, dans 9 cas de xanthélasmes, Montgomery et Osterberg (1938) ont relevé un taux moyen de cholestérolémie de 286,9 mgr%, avec des valeurs individuelles variant entre 203 et 416 mgr%.

Il ressort de notre tableau établi d'après les statistiques de la littérature que, sur 159 cas de xanthélasmes isolés des paupières, 19 seulement (11,9%) ont un taux dépassant 300 mgr% et peuvent être très probablement regardés comme des cas d'hypercholestérolémie avérée. Ce chiffre surprend plus encore, lorsqu'on le compare avec les affirmations de nombreux auteurs selon lesquels il existe fréquemment une hypercholestérolémie dans les xanthélasmes des paupières.

Bien que les auteurs indiquent fréquemment des valeurs relativement élevées de la cholestérolémie dans les xanthélasmes, le nombre de cas avec un taux pathologique est assez limité et l'on ne relève pas d'augmentation significative du taux moyen de la cholestérolémie dans l'ensemble des cas de xanthélasmes des paupières. Prenons comme exemple la statistique de Polano (1941), qui fournit les moyennes pour 15 cas de xanthélasmes et 20 individus normaux, selon une méthode ayant l'avantage d'être strictement la même pour les deux séries. Les moyennes exactes sont respectivement de 241,67 et de 212,95. Si l'on se sert du test de "Student" (Linder, 1951), on obtient  $t = 1,53$ . Étant donné que pour  $p = 5\%$ ,  $t = 2,03$ , c'est-à-dire plus grand que la valeur calculée, il n'existe pas de différence significative entre le taux moyen du cholestérol dans les deux séries avec et sans xanthélasmes\*.

Polano (1941) fait remarquer avec raison qu'une hyperlipidémie ne peut être la seule cause des xanthélasmes palpébraux. En effet, nous sommes obligés de constater que la plupart des xanthélasmes isolés sont du type normocholestérolémique, tandis que ceux du type hypercholestérolémique sont relativement peu nombreux.

La fréquence de ce dernier type dépend de la sélection des cas. Il est évident qu'on a plus de chance de rencontrer des xanthélasmes avec hypercholestérolémie parmi les malades d'une clinique médicale que dans une population normale ou dans un service ophtalmologique. Il faut donc admettre (Siemens, 1921; Polano, 1941; et d'autres) qu'un facteur local en rapport avec l'âge et une prédisposition héréditaire jouent un rôle important dans la manifestation des xanthélasmes.

Pour Siemens (1921), l'hypercholestérolémie n'est nullement indispensable à la progression des xanthélasmes, ce qui l'a amené à parler d'une *cholestérophilie* localisée au niveau de la paupière. En tenant compte de l'anatomie pathologique des xanthélasmes on peut d'ailleurs se demander si, dans les cas d'hypercholestérolémie, les xanthélasmes sont une conséquence directe du taux élevé de cholestérol du sang ou s'il ne s'agit pas de deux manifestations homologues d'une même affection générale. Le fait que les xanthélasmes ne sont pas un symptôme constant dans l'hypercholestérolémie et qu'ils sont ex-

---

\* Nous aimerions remercier le Professeur Linder, de l'Institut de Mathématiques Appliquées de l'Université de Genève, qui a bien voulu se charger de ces calculs.

ceptionnels dans la xanthomatose essentielle juvénile vient encore renforcer cette idée.

Sur la base d'un important matériel de *xanthélasmes palpébraux* (60 cas), Brugsch (1943-44) a cru pouvoir démontrer que l'hypercholestéramie serait plus fréquente chez les malades présentant des manifestations cardiaques (électro-cardiogramme). En calculant les moyennes pour la cholestérolémie dans les cas sans atteinte cardiaque (160,2 mgr%) et ceux avec troubles électrocardiographiques (178,8 mgr%), nous en avons déduit qu'il n'existe pas de différence statistique significative entre les deux séries.

Selon Kornerup (1948), les xanthélasmes seraient plus fréquents chez les pycniques, ce qui expliquerait l'association observée relativement souvent avec l'obésité, la cholélithiase, le diabète et avant tout les affections coronariennes.

*En conclusion*, nous pouvons dire que le xanthélasme s'accompagne moins souvent d'hypercholestéramie qu'on l'a prétendu. Cependant, dans certains cas, il peut être le seul symptôme manifeste d'une hypercholestéramie parfois assez importante; il est donc recommandable de faire un examen du taux de cholestérol sanguin et des lipides totaux dans chaque cas de xanthélasme. Nous avons eu nous-mêmes la surprise de découvrir récemment chez une malade de 50 ans, qui malgré ses xanthélasmes paraissait en parfait état de santé, une cholestéramie dépassant 400 mgr%. Nous avons alors fait faire un examen général très approfondi, qui révéla un électro-cardiogramme nettement altéré, parlant pour une affection coronaire.

#### B. *Manifestations conjonctivales.*

Comme dans les autres tissus oculaires, des altérations lipidiques séniles peuvent être observées dans la conjonctive (Panico, 1934).

a. *Dans la xanthomatose cutanée* — Une atteinte de la conjonctive bulbaire dans les xanthomatoses cutanées est tout à fait exceptionnelle. Selon Pillat (1933), le malade de 21 ans présenté par Kren (1933) montrait de nombreuses tumeurs xanthomateuses dans les parties périphériques de la conjonctive bulbaire (cholestérol du sang 100 mgr%). Chez un homme de 45 ans, atteint de xanthomes cutanés multiples, Kreibitz (1947) a observé plusieurs *nodules xanthomateux* au niveau de la *conjonctive bulbaire*. Il n'y avait pas d'autres troubles du métabolisme cholestérolique.

b. *Dans la maladie de Hand-Schüller-Christian* — Il a été signalé des infiltrations lipoïdiques de la conjonctive palpébrale (François, 1952) et bulbaire (Plaut et Rudy, 1933, cas 1; Gottron, 1942, cas 6).

c. *Dans la maladie de Gaucher* — En 1911 déjà, Brill a décrit une affection curieuse de la conjonctive, qu'il estimait caractéristique pour la maladie de Gaucher. Il s'agissait d'un épaissement brunâtre ou ocre de la conjonctive bulbaire du côté nasal ou des deux côtés de la cornée, ressemblant quelque peu à une pinguécula (Junius, 1932; Bloem et coll., 1936; McNee, 1937). Cependant, Brill avait déjà souligné que cet épaissement de la conjonctive se distingue nettement d'une vraie pinguécula. Cette altération cunéiforme, ayant sa base près du limbe et la pointe vers l'angle,

apparaît en général au cours de la deuxième décade de la vie (Thannhauser, 1950).

En faisant l'examen histologique d'un cas semblable, East et Savin (1940) ont remarqué des cellules de Gaucher au niveau de cette altération. Thannhauser (1950), avec raison, estime regrettable que ces auteurs ne se soient pas occupés de la nature du "pigment", au sujet duquel nous ignorons tout. La présence de cellules spumeuses dans un tissu de granulation permet aux auteurs de classer ce cas dans le cadre de la maladie de Hand-Schüller-Christian: la cholestérine du sang n'était que légèrement augmentée (255, plus tard 232 mgr%), contrairement au cas assez analogue de Hartmann.

*d. Dans la xanthomatose disséminée* — Les xanthomatoses disséminés sont avant tout caractérisés par leur localisation élective aux plis de flexion des grandes articulations, avec lipémie et cholestérolémie normales; les muqueuses (buccales, pharyngées, laryngées et trachéales) sont fréquemment atteintes; en outre, on constate souvent un diabète insipide. La xanthomatose disséminée peut exceptionnellement atteindre la paupière, sous forme alors de papules ou de plaques xanthomateuses. La cornée peut également être atteinte.

L'affection a été décrite en 1867 par von Graefe. Elle est rare; Froehlich (1951) a trouvé dans la littérature 54 observations s'y rapportant, dont 39 hommes et 15 femmes \*. On ne connaît guère de cas héréditaires (Mackenzie, 1882). La maladie de Hand-Schüller-Christian peut également s'accompagner de xanthomatose disséminée (fig. 21).

L'aspect de ces xanthomes peut éventuellement faire penser à un chalazion (Sosman, 1932). Parfois les paupières montrent une infiltration jaune, épaisse et diffuse avec une surface irrégulière et bosselée (François, 1952). Dans les formes tardives de la maladie de Hand-Schüller-Christian, on a observé des *xanthélasmes palpébraux* sans autre affection cutanée (Froehlich, 1951).

### C. Manifestations cornéennes.

#### 1. En corrélation avec une affection générale.

*a. Dans les xanthomatoses* — Dans la xanthomatose cutanée, on ne trouve que très rarement des altérations cornéennes.

*Formes hypercholestéremiques* — Dans un cas de xanthomatose très accentuée (cholestérolémie: 1300 mgr%), Rattner et coll. (1948) ont constaté une lipéidose palpébrale éléphantiasique, avec une xanthomatose cornéenne étendue de l'œil droit. Van Canneyt (1948) a observé une xanthomatose en quadrant à la cornée droite d'un homme de 44 ans, atteint de xanthomes multiples (cholestérol du sang: 328 mgr%). Rappelons ici

---

\* Du point de vue statistique, la différence est hautement significative.

qu'une hypercholestéramie, avec ou sans xanthomatose cutanée, peut provoquer une xanthomatose secondaire dans une cornée préalablement malade.

*Formes normocholestéramiques* — Nous avons déjà mentionné que le premier cas de *xanthomatose disséminée* avait été observé par von Graefe en 1867; la mort précoce de cet auteur l'a empêché de le publier en détail et c'est Virchow (1871), en se basant en partie sur l'examen histologique de Leber, qui fit paraître l'observation de ce cas. La cornée droite était envahie par une tumeur jaunâtre qui couvrait presque la totalité de la surface; du côté gauche, il existait des taches blanc-jaunâtre de la cornée. Au point de vue histologique, il s'agissait d'une tumeur cornéenne sous-épithéliale, riche en grosses cellules contenant de la graisse. L'œil droit fut énucléé par Hirschberg (1874), qui constata que toute la cornée était englobée dans la masse tumorale.

Selon Fröhlich (1951), l'affection cutanée qui accompagnait les altérations xanthomateuses de la cornée dans les observations de Gaucher et Herscher (1899), Rhodes (1906), Finney et coll. (1932, cas 2), cette dernière concernant le même cas que Montgomery et Osterberg (1938, cas 2), peut également être classée dans le cadre des xanthomes disséminés. Knapp (1939) a décrit une lipéidose cornéenne chez une négresse de 28 ans qui, depuis l'âge de 14 ans, présentait des tumeurs xanthomateuses multiples de la peau (corps, extrémités, tête, nuque); histologiquement cependant, les tumeurs de la peau semblaient être des lipomes. On peut naturellement se demander s'il ne s'agissait pas aussi d'une xanthomatose disséminée (cholestérol: 162 à 169 mgr%).

Quant à la *maladie de Hand-Schüller-Christian*, le malade vu par Schüller (1915) présentait selon Jaensch (1934), des infiltrations récidivantes de la cornée droite et une épisclérite à l'œil gauche (Lyon et Marum, 1929); toutefois, il n'était pas certainement question d'une manifestation oculaire de la lipo-granulomatose. Par contre, on a décrit quelques cas de tuméfactions lipéïdiques envahissant la cornée (Jaensch, 1934; Grancini, 1940; van der Hoeve, 1941; Walsh, 1947).

Au sujet d'autres affections oculaires sans caractère xanthomateux, voir François, 1949; Franceschetti et coll., 1950.

*b. Dans l'idiotie amaurotique atypique* — Dans l'idiotie amaurotique typique (Tay-Sachs), dans la maladie de Niemann-Pick et la maladie de Gaucher, on n'a jamais observé d'altérations cornéennes. Cependant, Villani (1933) a publié 3 cas familiaux d'opacité cornéenne, atteints d'une idiotie amaurotique atypique (Cacchioni, 1935); en l'absence d'examen anatomique, il est difficile de se prononcer sur la nature exacte de l'opacité cornéenne (Franceschetti et coll., 1950). Lorsque Villani (1949) a réexaminé ses cas 16 ans plus tard, les malades étaient toujours en vie; l'opacité cornéenne semblait avoir légèrement augmenté chez les 2 frères (dont l'aîné a 26 ans) et être restée plus ou moins stationnaire chez la sœur; la

symptomatologie générale s'était aggravée (faiblesse musculaire, état spastique, déficience intellectuelle progressive).

c. *Dans la maladie de Hurler* (gargoylisme) — Le rapport entre la maladie de Hurler et l'opacité cornéenne congénitale est discuté en détail dans la partie générale. Histologiquement, l'opacité congénitale de la cornée est due avant tout à une dissociation des lamelles et à un remplacement de la membrane de Bowman par de larges cellules remplies de substances lipoidiques. On trouve également, dans les espaces interlamellaires élargis, des substances dont la nature n'est pas encore établie de façon certaine (Babel, voir Franceschetti et coll., 1950).

d. *Dans la dystrophie dermo-chondro-cornéenne* — François (1949, 1952) a décrit chez un frère et une sœur un syndrome caractérisé par des troubles de l'ossification enchondrale, des nodules xanthomatoïdes de la peau et une dystrophie cornéenne.

## 2. *Formes cornéennes localisées.*

a. *L'arc lipoidique: formes séniles (gérontoxon), préséniles et juvéniles* — L'arc sénile ou gérontoxon est en général considéré comme une manifestation purement sénile qui apparaît rarement avant l'âge de 40 à 50 ans (Canton, 1850; Toulant, 1924). Cependant, Meyer (1927) a montré qu'un début d'opacité au niveau de la Descemet peut être mis en évidence à la lampe à fente déjà entre 15 et 20 ans (78% des cas) et que les premières altérations superficielles de l'arc sénile, caractérisées par l'intervalle clair qui les sépare du limbe (Vogt, 1921), deviennent fréquentes déjà à partir de 30 ans. Des cas juvéniles prononcés avant l'âge de 40 ans sont plutôt rares (Landesberg, 1886; Attiah, 1912 b; Joel, 1924; Löwenstein, 1936); Versé et Rohrschneider (1924) l'ont observé chez une fillette diabétique de 5 ans. Löwenstein (1936) a signalé un cas très précoce (garçon de 12 ans) dont le père (54 ans) présentait également un arc présénile. Quelques cas d'arc juvénile familial ont déjà été observés aux 18ème et 19ème siècles (Attiah, 1912 b; Franceschetti, 1930). Cependant, des recherches généalogiques approfondies font presque complètement défaut; elles sont rendues difficiles par la manifestation souvent tardive de l'arc lipoidique. Pour cette raison et vu la fréquence de l'arc sénile, il nous semble quelque peu téméraire d'admettre sans autre une hérédité dominante, comme le fait Rintelen (1942), bien que cette possibilité puisse être envisagée. Joel (1924) relate un cas intéressant d'arc présénile chez une femme de 30 ans (cas 9, cholestérol du sang 240 mgr%); sur 9 enfants, âgés de 30 à 41 ans, quatre présentent l'affection et sur six cousins germains, trois, entre 27 et 31 ans, sont également affectés. Le même auteur cite encore deux frères atteints d'arc juvénile (cholestérol respectivement 220 et 250 mgr%).

Soulignons que le *gérontoxon unilatéral* très prononcé est rare (Attiah, 1912 c), mais qu'il peut parfois être héréditaire (Vogt et coll., 1939).

Il existe toute une série de travaux sur la fréquence de l'arc sénile en regard des différentes classes d'âge (Hinnen, 1921; Toulant, 1924; Meyer, 1927; White, 1935; Fischer, 1941). Les résultats dépendent avant tout de la méthode d'examen et si l'on tient compte des altérations sectorielles qui s'observent le plus souvent en haut; à partir de 50 ans, il est rare de ne pas en trouver (Hinnen, 1921; Meyer, 1927).

Selon Strömngren (1932), l'arc sénile serait plus fréquent chez les pycniques que dans les autres types constitutionnels. Rappelons à ce propos que le xanthélasme semble également se manifester plus volontiers chez le pycnique. Mais, contrairement au xanthélasme, l'arc sénile se rencontre plus souvent, semble-t-il, chez l'homme que chez la femme (Joel, 1924). L'arc sénile ou juvénile serait assez répandu chez les Javanais qui, d'après Mulock Houwer (1934), auraient un taux plutôt bas de cholestérol sanguin, et chez les Soudanais (Corkill, 1938). Chez les Aléoutes (habitants des îles Atka et Uninak), Garn et Gertler (1950) ont constaté que l'arc sénile est environ 2 fois plus fréquent et apparaît plus tôt chez les hommes que chez les femmes.

Après de longues discussions sur la nature de l'arc sénile (Duke-Elder, vol. II), il a été établi qu'il est déterminé par une infiltration lipoidique et plus spécialement cholestérolique (Pierre Marie et Laroche, 1911; Kawamura, 1911; Attiah, 1912 a; De Lieto Vollato, 1910, 1913, 1933; Chuma, 1923; Versé, 1924, 1925; Rohrschneider, 1925 a, b, 1927; Löwenstein, 1936). Il ne s'agit très probablement pas d'une infiltration lipoidique pure, mais tout au moins en partie d'une dégénérescence graisseuse sénile analogue à celle de l'intima des vaisseaux (Jaensch, 1933; Rintelen, 1942). Chez l'animal, cet arc lipoidique a pu être provoqué par une nourriture riche en cholestérol (Versé, 1916, 1917, 1924, 1925; Chalатов, 1922; Chuma, 1923; Schönheimer, 1924; Rohrschneider, 1925, 1927; Kaiser, 1925; Kolen, 1928; Kashii, 1930; Umadzume, 1930; Uchiyama, 1930; Löwenstein, 1936). Seul van Herwaarden (1936) n'a pas pu confirmer l'apparition régulière de l'arc lipoidique, mais la durée de son traitement chez les animaux a probablement été trop courte (Versé et Rohrschneider, 1924).

L'on s'étonne d'autant plus que les traités d'ophtalmologie ne s'occupent guère de la relation éventuelle entre l'arc lipoidique et un trouble du métabolisme des lipides (Duke-Elder, vol. II; Prêlat, 1939, vol. IV). Soulignons cependant que le cercle lipoidique de la cornée se rencontre comme manifestation juvénile ou présénile dans la *xanthomatose* avec hypercholestéramie essentielle (Arning et Lippmann, 1920; Klatskin, 1941; Kornerup, 1942, 1948).

Nous avons exposé plus haut qu'une cholestéramie ne peut être considérée comme significativement augmentée que si le taux dépasse 280 à 300 mgr%. Au cours de leurs recherches, Garn et Gertler ont trouvé, chez 30 Aléoutes au-dessus de 30 ans, une cholestéramie moyenne de 204,2 mgr%  $\pm$  9,6 et, chez 11 atteints d'un arc sénile, une moyenne de 199 mgr%  $\pm$  15,7; la différence n'est pas significative. Sur 10 cas d'arc présénile (14 à 50 ans), Joel (1924) a relevé un taux de cholestérol entre 160 et 360 mgr% (moyenne 260); dans 3 cas (dont 1 avec xanthélasmes de la paupière), l'hypercholestéramie était très accusée (310 à 360 mgr%). Magnasco (1928) a examiné le taux du cholestérol dans 12 cas (52 à 84 ans) d'arc sénile, dont un avec xanthélasmes; il dit l'avoir toujours trouvé élevé et, en réalité, les chiffres varient entre 129 et 329 mgr% (moyenne 233  $\pm$  16,9); deux fois le taux dépassait 300 mgr%. En examinant le taux de cholestérol sanguin chez 91 malades de 24 à 91 ans, Faber (1946) n'a pas pu établir de relation avec une hypercholestéramie. Sur 9 cas au-dessous de 50 ans, seuls 2 présentaient une hypercholestéramie (>300 mgr%), mais ils étaient tous deux atteints de xanthomatose manifeste. Löwenstein (1936) relate le cas d'un arc lipoidique prononcé chez deux hommes de 29 et 38 ans (cas 5 et 6), ayant une hypercholestéramie respective de 340 et 485 mgr% (le cas 6 souffrait

de néphrosclérose maligne); *cet auteur remarque avec raison qu'il n'existe pas de parallélisme entre l'arc sénile et les xanthélasmes des paupières, ce qui parle bien en faveur d'une prédisposition locale importante!*

H. Rocha (1940) a observé 2 cas d'*arc sénile double* chez deux femmes de 45 et 74 ans, accompagné d'hypercholestérolémie et d'un métabolisme basal abaissé; cependant, le taux du cholestérol était chez la première de 210 mgr% et chez la seconde de 281,9, cette dernière valeur pouvant seule être considérée comme élevée. Selon Versé et Rohrschneider (1924), un apport augmenté du cholestérol sanguin et de ses esters jouerait un rôle essentiel dans l'étiologie de l'arcus senilis. Cependant, Rintelen (1938) souligne à juste titre que l'on peut rencontrer des cas d'hypercholestérolémie très prononcée sans altérations cornéennes. Grâce à leurs recherches sur la cornée du bœuf, Bürger et Schlomka (1928) ont pu observer que le cholestérol dans la cornée augmente en proportion de l'âge et que l'arc sénile est ainsi en relation avec une altération de la structure tissulaire et non la conséquence d'une hypercholestérolémie. Comme pour les xanthélasmes, il faudrait donc admettre que l'*arc lipoidique* est en général une manifestation sénile, mais que son apparition peut être facilitée et par conséquent avancée, s'il existe un trouble du métabolisme des lipides.

On trouve, surtout dans la littérature non ophtalmologique, toute une série de travaux traitant de la relation entre l'*arc sénile* et certaines maladies générales, parmi lesquelles figurent avant tout les affections cardio-vasculaires à cause de leur rapport avec l'hypercholestérolémie.

Kinney (1927) n'a pas remarqué de relation avec les maladies de l'âge. Contrairement à Scott (1931), Strömngren (1932) et White (1935) n'ont établi aucun rapport de l'arc lipoidique avec l'artériosclérose en examinant du point de vue clinique et anatomo-pathologique 400 cas, dont 134 atteints d'arc sénile. Comme l'arc lipoidique a été mis en rapport avec l'artériosclérose, Rintelen (1942) a fait des recherches sur ces relations éventuelles avec un matériel de 600 autopsies; parmi 214 cas avec arc sénile visible à l'œil nu, il a noté une artériosclérose généralisée typique dans 24% seulement; sur 39 cas *sans arc lipoidique*, âgés de plus de 60 ans, 33% présentaient une artériosclérose grave; il en conclut non sans raison qu'un arc sénile ne permet nullement de faire un mauvais pronostic quant à la longévité.

Comme pour toutes les affections séniles, un facteur génétique joue un rôle pour la manifestation (ou non) du gérontoxon (Vogt et coll., 1939; Vogt, 1942). Plus il apparaîtra tôt, plus le facteur héréditaire risque de déterminer une manifestation familiale (Joel, 1924; Löwenstein, 1936, cas 1) et plus l'influence d'une hypercholestérolémie devient probable.

En examinant consécutivement 1.000 malades au sujet de la relation entre l'arc sénile et l'artériosclérose, Boas (1945) trouve une corrélation nette. Cependant, une certaine sélection professionnelle du matériel ne permet pas d'en tirer des conclusions sûres.

Des anneaux lipoidiques avec cristaux de cholestérol seront mentionnés plus tard.

*Relations entre l'arc lipoidique et affections oculaires diverses* — L'*arc juvénile*, que l'on appelle également *embryontoxon antérieur* et qui ne doit pas être confondu avec l'embryontoxon postérieur (Paufique, Etienne et Bonet, 1950), est parfois associé à d'autres anomalies oculaires, lorsqu'il apparaît déjà à la naissance ou dans les premières années de la vie.

La *mégacornée* héréditaire s'accompagne fréquemment d'un arc lipoidique juvénile (Franceschetti, 1930; Paufigue, Etienne et Bonnet, 1950); il faut reconnaître que dans ces cas une prédisposition locale joue un rôle essentiel. Le syndrome héréditaire, caractérisé par des *sclérotiques bleues* (syndrome

de van der Hoeve), une fragilité osseuse et de la surdité, peut être également combiné avec un arc juvénile de la cornée (Franceschetti, 1930; Paufigue, Étienne et Bonnet, 1950). L'*aniridie congénitale* est parfois associée aussi à un arc juvénile de la cornée (Zeeman, 1949). Après les *kératites* infectieuses ou autres, on constate parfois l'apparition précoce d'un arc lipoïdique total ou partiel (Vogt, 1930). Certaines *dégénérescences* cornéennes primitives, comme par exemple la forme congénitale, héréditaire de la dystrophie cornéenne (Fischer et Ancona, 1936) et la dégénérescence cristalline présentent quelquefois aussi un arc juvénile (Bonnet et coll., 1934); il s'agit très vraisemblablement d'un trouble cellulaire de la fonction assimilatrice et métabolique, vis-à-vis des substances lipoïdiques. Rappelons en passant que l'arc lipoïdique semble jouer un rôle dans la manifestation de certaines affections (ulcère catarrhal, ectasie marginale) du bord cornéen (Potvin, 1936; Rintelen, 1938).

*b. Lipoïdose cholestérolique essentielle* — Cette forme de lipoïdose cornéenne est caractérisée par la formation de dépôts blanchâtres dans le parenchyme, qui sont constitués d'innombrables cristaux, sans réaction inflammatoire notable et pratiquement sans vascularisation. L'affection est dans la règle bilatérale.

*Le type central superficiel (forme héréditaire)* — Cette forme de dystrophie, décrite tout d'abord par Schnyder (1939) et dont un certain nombre d'observations ont été rapportées par la suite (Forni, 1951; Franceschetti et Forni, 1952 a), est caractérisée par des dépôts de cristaux en aiguilles, sans réaction inflammatoire, dans les couches superficielles du parenchyme cornéen, où ils forment une sorte de disque central. Elle peut s'accompagner d'un arc lipoïdique. Cette affection semble bien être due à la présence, dans la cornée, de cristaux de cholestérol, ainsi qu'en font foi deux observations histo-chimiques, l'une de Bonnet, Paufigue et Bonamour (1934), l'autre de Sedan et Vallès (1946); dans ce dernier cas, la teneur en cholestérol de la cornée transparente était très élevée. Malbran et coll. (1953) trouvent en outre une imprégnation par des graisses neutres entre les lamelles dissociées du stroma, ainsi que des altérations de l'épithélium dans ses diverses couches.

La dégénérescence cristalline héréditaire ne se combine en général pas avec une hypercholestérimie (Forni, 1951; Malbran et coll., 1953). La famille décrite par Sysi (1950) fait exception à cette constatation générale: il s'agit d'une sœur de 35 ans (cholestérol 437 mgr%), des deux frères âgés respectivement de 47 et 30 ans (cholestérol 274 et 257 mgr%) et du fils du frère cadet, enfant de 3 ans (285 mgr%).

*Le type diffus profond* — Le plus souvent, l'on a affaire à des dépôts périphériques du type annulaire. Tóth (1933) a décrit une infiltration du limbe en anneau étroit, composée de fins cristaux, chez une jeune fille de 19 ans qui présentait une augmentation du taux de cholestérol dans le sang (312 mgr%). Un cas quelque peu semblable avait été observé auparavant par Coppez (1920), mais il manque les indications sur la cholestérolémie.

Tsopelas (1948) a rapporté un cas de dégénérescence annulaire bilatérale de la cornée chez un homme de 48 ans, qui présentait en outre des cristaux

de cholestérol dans le stroma cornéen et la chambre antérieure, des *xanthélasmes* palpébraux et une hypercholestéramie de 340 mgr%; une sœur et le père du malade montraient également des xanthélasmes palpébraux; la sœur avait en plus une hypercholestéramie. Perez Llorca (1948) a observé, dans deux cas avec hypercholestéramie, une opacité annulaire cristalline intéressante toute la zone située entre le centre et la périphérie de la cornée. Les taux qu'il indique sont respectivement de 501 et 400 mgr‰ et il est impossible de dire s'il s'agit d'une fausse interprétation ou d'une erreur de frappe (‰ au lieu de %).

Il arrive que ces dépôts cristallins n'atteignent qu'un certain secteur de la cornée. Dans son cas concernant une femme de 49 ans, présentant aux deux cornées des zones opaques composées de petits cristaux, Marucci (1941) voit un rapport avec une hypercholestéramie; cependant, l'augmentation du taux n'est pas significative (245 mgr%). L'auteur insiste sur la ressemblance de cette affection avec la "*dégénérescence parenchymateuse cristalline*" de Vogt (1930), secondaire à des affections inflammatoires de la cornée.

Van der Hoeve (1948) a décrit une imprégnation cornéenne par des cristaux de cholestérol chez un malade hypercholestéramique (taux variant entre 200 et 334 mgr%); en pratiquant une greffe cornéenne bilatérale, l'auteur réussit à faire remonter l'acuité visuelle à 0,5 des deux côtés. Il rappelle que des dépôts de cristaux de cholestérol dans la cornée ont aussi été observés chez le chien (Dreyfus, 1930; Veenendaal, 1937).

Zeeman et Groen (1947) ont observé une forme curieuse de dépôts de cristaux de cholestérol dans la cornée, sans réaction inflammatoire. Dans la plupart de leurs 12 cas, l'affection était survenue chez des sujets obèses, ou diabétiques, ou artérioscléreux, avec une cholestérolémie augmentée (250-495 mgr%). Ces dépôts sont partiellement réversibles et disparaissent plus ou moins complètement, si le sujet se soumet à un régime strictement végétarien. Ces formes sont donc à rapprocher de ce que Versé (1924) et Rohrschneider (1925 b) ont décrit chez le lapin gavé de cholestérol.

*La dystrophie marginale cristalline* — Bietti (1937, 1942) a donné ce nom à une altération périphérique de la cornée, caractérisée par la présence de nombreux points brillants d'aspect cristallin; il l'a observée chez deux frères présentant un fundus albipunctatus (dont un, de 31 ans, avait une cholestérolémie de 228 mgr%) et chez un autre malade de 30 ans, atteint de retinitis punctata albescens (cholestérolémie 250 mgr%, relation des fractions lipidiques altérée [?]). Bietti insiste sur le rôle de l'hypercholestéramie, mais les taux indiqués ne sont pas significatifs, bien qu'ils soient un peu hauts étant donné l'âge des malades.

*c. Lipidose hyperlipémique* — Dans l'*hyperlipémie essentielle*, caractérisée avant tout par une augmentation très forte des graisses neutres, seul Dunphy (1950, cas 2) a relevé une kératite lipoidique bilatérale (graisse totale 1.360 mgr%, graisses neutres 1.010 mgr%, cholestérol 292 mgr%).

Conway et Löwenstein (1943) ont observé, chez une femme de 35 ans, une curieuse forme de dystrophie grasseuse de la cornée, consistant en petits points blanc-grisâtre distribués dans tout le parenchyme et accompagnée d'un arc présénile. Les auteurs attribuent cette affection à une lipémie rénale (graisse totale 885 mgr%, cholestérol 216 mgr%). Cependant, la coupe optique de la cornée montre bien qu'il s'agit avec la plus grande

probabilité d'une *cystinose* (Franceschetti et coll., 1950) et cela d'autant plus que la vision est normale\*. Signalons à ce sujet que le cas de van Canneyt et Kluyskens (1948, cas 1), publié sous le titre "kératite et conjonctivite cholestérolémique dans un cas de néphrite rachitique", concernait également une *cystinose* (Français, 1952).

*d. Dystrophie graisseuse primitive de la cornée (stéatose primitive)* — Ces cas sont relativement rares (Duke-Elder, vol. II; Panico, 1934; Babel, 1950). Cette affection est totalement différente de la lipéidose cholestérolémique. Cliniquement, elle se manifeste également par une évolution torpide bilatérale, bien que les deux yeux ne soient pas atteints simultanément. Mais elle se distingue de la lipéidose cholestérolémique par la présence de phénomènes inflammatoires discrets et, en particulier, par une vascularisation superficielle et profonde. Dans le stroma se déposent des substances grasses en quantité variable, qui confèrent à la cornée une *coloration jaune* plus ou moins intense.

À l'examen histologique, on est au premier abord frappé par ces substances grasses, en grande partie biréfringentes, sous forme de gouttelettes et de cristaux, tantôt intra et interlamellaires, tantôt intracellulaires. Cependant, le phénomène primitif paraît être une nécrose en foyers, qui occupe une grande partie au centre du stroma cornéen et qui est à l'origine d'une réaction inflammatoire avec vaisseaux néoformés et infiltration cellulaire lympho-plasmo et histocytaire. Sur les bords des foyers nécrotiques, on trouve de nombreuses cellules sumeuses.

L'évolution et l'histologie de ces cas parlent pour une dystrophie primitive plutôt que pour une kératite lipidique. Il est probable, comme un certain nombre d'observations l'ont montré, que divers phénomènes, troubles endocriniens, troubles gastro-intestinaux, etc., favorisent une telle manifestation. Dans certains cas, il a été relevé une hypercholestérolémie (Cavara, 1937).

*e. Lipidoses secondaires (stéatose secondaire)* — Ces cas sont très différents. Ils surviennent au cours de l'évolution d'une kératite chronique telle qu'une kératite métaherpétique ou parenchymateuse, un trachome, ou d'une scléropérikératite tuberculeuse. Lorsqu'elle se présente dans ces cas, la surcharge graisseuse est moins frappante, moins massive, et les phénomènes inflammatoires l'emportent de beaucoup sur l'importance de la surcharge graisseuse; celle-ci est le plus souvent intracellulaire, mais peut aussi se trouver dans l'épaisseur des lamelles cornéennes; une partie de ces substances est biréfringente (Babel, 1950). Parfois, les dépôts lipidiques forment un anneau périphérique complet ou incomplet. En analogie avec l'arc sénile, Panico (1934) a proposé le nom d'*arc jaune*. Il se distingue ce-

---

\* Un cas intéressant de néphrose chronique avec polydypsie chez un enfant de 4 ans a été décrit par Rössle (1939, cas 1). L'autopsie a montré de nombreux cristaux rhomboïdes intracellulaires dans tous les organes (les yeux n'ont pas été examinés). L'auteur discute la possibilité d'une thésaurismose lipéidique sans arriver à déterminer la nature exacte de ces cristaux biréfringents. Nous nous demandons s'il ne s'agit pas plutôt d'une *cystinose*.

pendant de l'arc sénile non seulement par sa couleur et la forme souvent irrégulière, mais aussi, nous semble-t-il, par l'absence de l'intervalle périphérique clair.

Dans de rares cas (Orzalesi, 1947; Babel, 1950), on a pu décrire des nids de cellules spumeuses rappelant les cellules gauchériennes et contenant des lipides, au cours de l'évolution d'une affection cornéenne de nature indéterminée; la raison de ces formations nodulaires nous échappe; elles paraissent d'ailleurs exceptionnelles. Dans les processus aigus de destruction tissulaire (ulcères, herpès, greffon nécrosé), on rencontre également des surcharges graisseuses; il s'agit plus vraisemblablement de lipophanérose (Jaensch, 1935; Babel, 1950). Les processus inflammatoires chroniques peuvent aussi donner lieu à des dépôts de cholestérol (Forni, 1951). Vogt (1930) a donné à cette affection le nom de "*degeneratio parenchymatosa cristallinea*". Parfois, ces dépôts cholestériniques ne sont pas uniquement localisés dans la cornée, mais atteignent tout le segment antérieur.

Des *xanthomatoses de la cornée*, secondaires à une ancienne affection oculaire, peuvent dans quelques cas apparaître tardivement au cours d'une hypercholestéremie avec ou sans xanthomatose cutanée.

Bürger et Grütz (1932) ont examiné une femme de 53 ans, présentant une cirrhose hépatique avec ictère, des *xanthomes* très étendus de la peau et de la muqueuse buccale, ainsi qu'une élévation du taux de cholestérol dans le sang 5 fois supérieure à la normale; dans les yeux, montrant des colobomes opératoires dus à un glaucome, l'on observait, au niveau de la partie supérieure des limbes cornéens, des taches lipidiques de couleur blanc-jaunâtre.

Davidson et coll. (1951) ont publié le cas d'une femme de 42 ans qui, à l'âge de 22 ans, avait présenté une opacité diffuse bilatérale de la région pupillaire de la *cornée*, séquelle probable d'une ancienne kératite; à l'âge de 37 ans se manifestait progressivement une *xanthomatose tubéreuse* et plane généralisée, qui affectait les paupières, le cou, la paume des mains, le tendon d'Achille et se compliquait d'une hépato-splénomégalie considérable; à l'âge de 42 ans, on constata, à l'œil droit, une infiltration graisseuse dans une cornée opacifiée et vascularisée; à l'œil gauche, la cornée était trouble et irrégulièrement amincie; le cholestérol dans le sang était fortement augmenté (jusqu'à 849 mgr%).

Ces cas n'entrent cependant pas dans le cadre des lésions cornéennes apparaissant au cours d'une xanthomatose primitive, car l'infiltration lipidique de la cornée n'aurait probablement pas eu lieu sans les affections oculaires préexistantes (glaucome chronique, kératite). En outre, la cirrhose biliaire xanthomateuse elle-même, constatée chez ces malades, ne fait plus partie, d'après Thannhauser (1950), de la xanthomatose hypercholestéremique primitive, mais est secondaire à une obstruction des voies biliaires par fibrose hépatique péricholangiolitique. Ces cas se rattachent plutôt aux xanthomatoses cornéennes consécutives à des maladies oculaires chroniques (glaucome, iridocyclite, etc.), provoquant une altération du métabolisme local des yeux (Szily, 1923; Bardelli, 1925; Engelking, 1927; et d'autres). Cette xanthomatose secondaire se produit évidemment plus facilement en présence d'un trouble général du métabolisme des graisses.

À ce sujet, nous aimerions citer une observation personnelle inédite: R., Bernardina (Pol. 4.000/54), née en 1898. En 1924, la malade a fait une kératite bilatérale à la suite de l'allaitement de son premier enfant. Depuis lors, elle a eu des "taches" dans les deux yeux, plus accentuées à gauche qu'à droite. Ces dernières années, la tache légèrement blanchâtre de l'œil gauche serait devenue de plus en plus jaunâtre. Lors de notre premier examen de la malade, le 8-3-1954, nous avons constaté quelques taies de la cornée à l'œil droit. Vision O.D.: 0,5 av. —3,0 sph. = cyl. —6,0/35°. À l'œil

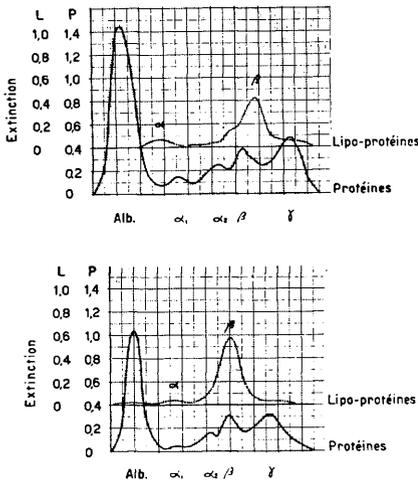


Fig. 25 — En haut, courbes photométriques normales de l'électrophorèse du sérum sur papier; en bas, courbes photométriques de l'électrophorèse du sérum sur papier dans un cas d'hypercholestérolémie avec xanthomatose de la cornée (cas B. R. — Pol. 4000/54).

gauche, leucome étendu de la cornée, avec vascularisation superficielle et profonde. Dans la partie supérieure et nasale, le leucome est spécialement dense et présente une teinte jaunâtre diffuse. Vision O.G.: projection lumineuse. Cholestérol du sang variant entre 350 et 450 mgr%. Les courbes photométriques de l'électrophorèse du sérum sur papier ont montré une augmentation des lipo-protéines β et des protéines β et μ. Par contre, les lipo-protéines α, les albumines et les protéines α sont diminuées (fig. 25)\*.

f. *Oedème essentiel ou œdème intermittent chronique de la cornée* — C'est le mérite d'Aubineau (1922 a, b et 1929) d'avoir attiré l'attention sur cette affection curieuse de la cornée, caractérisée par sa variabilité au cours du nyctémère (Haemmerli, 1936). Aubineau crut pouvoir établir une relation de cause à effet entre l'hypercholestérolémie et l'œdème essentiel de la cornée; les 7 cas décrits par cet auteur avaient en effet un taux moyen augmenté ( $274,0 \pm 32,1$  mgr%) et dans 3 cas, le taux dépassait 300 mgr% (322 à 450 mgr%).

Hambresin (1934) prétend également avoir trouvé une hypercholestérolémie, mais le taux qu'il indique ne peut être considéré comme pathologique (205 mgr%). En revanche, Levitt (1937) a constaté, chez un homme de

\* Nous tenons à remercier ici le Dr. Moinat et M. J. Scheidegger, chimiste du laboratoire de recherches de la Polyclinique médicale de l'Université de Genève (Prof. E. Martin), qui ont bien voulu se charger des examens du sang.

30 ans atteint d'œdème chronique, une cholestérolémie variant entre 220 et 333 mgr%. Sur leurs 8 cas, Paufigue et coll. (1947) auraient relevé une hypercholestérolémie dans 50%. Cependant, dans 2 cas seulement les valeurs sont à la limite supérieure de la variabilité normale (280 et 300 mgr%). Pour les 6 cas où le taux est indiqué, on obtient une moyenne de 226,5 mgr%  $\pm$  24,0 et une élévation standard de  $\pm$ 58,5.

Un cas intéressant d'œdème intermittent de la cornée avec tumeur de l'hypophyse, acromégalie, diabète, xanthes multiples de la peau et hypercholestérolémie (350 mgr%) a été publié par Noothoven, van Goor et Schaly (1931). Soulignons toutefois que l'hypercholestérolémie n'est pas constante dans l'œdème récidivant de la cornée (Marbaix, 1932; François, 1933; Haemmerli, 1936; Graf, 1937; Paufigue et coll., 1947; Marx, 1948).

Lors de la présentation d'un cas d'œdème primitif de la cornée chez une jeune fille de 24 ans, Vallès (1949) a repris la théorie de l'origine hypercholestérolémique de cette affection (cholestérol du sang: 290 mgr%).

De l'aspect clinique de l'œdème chronique et de ses relations avec la dystrophie épithéliale de Fuchs, nous avons parlé dans d'autres études (Franceschetti et coll., 1950; Franceschetti et Forni, 1952).

g. "*White rings*" de la cornée — Dans les petits anneaux blancs de la cornée décrits par Coats (1912), il devait probablement s'agir d'une dégénérescence graisseuse secondaire à une ancienne lésion traumatique sans importance (Duke-Elder, vol. II). Une relation avec un trouble du métabolisme lipoidique n'est pas connue.

#### D. *Les affections de la sclérotique.*

a. *Dégénérescence lipoidique* — L'équivalent de l'arc sénile cornéen existe dans la sclérotique où, le plus souvent, il ne cause aucun symptôme visible; mais l'examen histologique montre une infiltration lipoidique diffuse des lamelles sclérales d'importance variable et comparable à celle que l'on voit aussi dans la membrane de Bruch ou de Descemet (Wessely, 1937, obs. personnelle). Chez les personnes âgées, la dégénérescence graisseuse sénile procure souvent aux sclérotiques une teinte légèrement jaunâtre. L'hypercholestérolémie expérimentale chez le lapin provoque également une lipodose de la sclérotique (Versé, 1917, 1924, 1925; Chuma, 1923). Gilbert (1929) a trouvé chez une femme de 42 ans, atteinte d'angine de poitrine et d'insuffisance aortique, un phtisis oculaire avec dépôts de masses jaunâtres dans la sclérotique de l'œil droit et également une infiltration xanthomateuse de la sclérotique de la région paralimbique à l'œil gauche avec cataracte compliquée.

b. *Scléromalacie* — C'est seulement ces dernières années que l'image clinique de la scléromalacie perforante (van der Hoeve, 1931, 1934) a été mieux précisée (Franceschetti et Bischler, 1950; François, 1951; Malbran et Manzitti, 1951). Van der Hoeve (1948) avait cru pouvoir établir une

relation entre la scléromalacie et une dyslipidose (hypercholestérolémie et surtout altération du rapport entre cholestérol libre et cholestérol estérifié). Or, ce rapport ne s'est en général pas confirmé. Ce n'est que dans une observation de Yokoti (1938) que l'on trouve la notion d'un granulome contenant des esters de cholestérine dans la sclérotique, suivi d'une perforation (cholestérol dans le sang normal). Dans tous les cas où un examen histologique a pu être pratiqué, il n'est fait mention que de débris nécrotiques et parfois d'une discrète infiltration inflammatoire (Paufigue et Moreau, 1953).

#### E. Les affections du globe.

a. *Lipidose expérimentale de la chambre antérieure* — Alors que la chambre antérieure à l'état normal ne contient que des traces de corps gras et que l'on n'en décèle pas non plus dans l'humeur aqueuse d'un œil autrement sain, l'un de nous a pu décrire une *lipidose de la chambre antérieure* chez l'animal (Babel, 1953). Elle se manifeste cliniquement par une augmentation considérable du Tyndall, sans phénomènes exsudatifs ou réactionnels, et se vérifie histologiquement par la coloration au Soudan. Ces réactions s'observent chez des lapins rendus diabétiques par l'alloxane, entre le 3ème et le 10ème jour qui suit l'administration de ce produit, alors qu'ils présentent en même temps une lipémie massive, le sérum laiteux contenant jusqu'à 50 g. de substances grasses par litre (Babel, 1951, 1953). De telles observations ne semblent pas avoir été faites chez l'homme, ni dans les lipémies diabétiques, ni dans les lipémies essentielles; il s'agit, chez le lapin, de graisses neutres, non biréfringentes. À la suite d'affections inflammatoires chroniques ou après des hémorragies, on décèle parfois des cristaux ou des masses de cholestérol dans la chambre antérieure (Duke-Elder, vol. III). Il en va de même pour la xanthomatose du globe.

b. *Xanthomatose du globe* — Sous ce nom, v. Szily (1923), Bardelli (1924), Engelking (1927), Heath (1933) et Löwenstein (1942) ont décrit des dépôts lipidiques dans la *chambre antérieure*, l'*iris*, parfois aussi dans la *cornée*, dans les globes de sujets âgés, atteints en général de glaucome absolu avec vascularisation de la cornée. Cliniquement, on voit une coloration jaune-orangé dans une partie ou dans toute la chambre antérieure, qui envahit parfois la cornée et est souvent séparée du limbe par une zone grisâtre (Bardelli). L'examen histologique met en évidence, à côté des altérations de l'affection primitive du globe et de l'hypertension secondaire, des dépôts d'acides gras, de cholestérine libre, d'esters de cholestérol et parfois des traces de phosphatides, occupant la face postérieure de la cornée, la chambre antérieure, la surface de l'iris ou la sclérotique. Ces graisses se trouvent en partie libres, en partie phagocytées dans des cellules spumeuses. On peut en voir dans le vitré (Heath, 1933).

À côté des désordres métaboliques locaux dus à une inflammation de très longue durée, on admet l'intervention, dans la genèse de ces dépôts de lipides intra-oculaires, d'une surcharge cholestérinique sanguine, même si

cette hypercholestérimie est inconstante (Engelking, 1927). Gilbert (1929) signale un cas de xanthomatose bilatérale de la cornée et de la sclérotique, avec début de phtisis et amaurose à gauche, chez une femme de 50 ans, atteinte d'angine de poitrine; il en rend responsable une hypercholestérimie, bien que le taux de cette substance dans le sang n'ait été que de 194 à 200 mgr%.

Nous ne parlerons pas ici de la dégénérescence graisseuse des différentes parties du globe, qui peut survenir comme manifestation sénile ou dans les états pathologiques les plus divers (Duke-Elder, vol. III).

*c. Naevo-xantho-endothéliome de l'uvée* — Un cas exceptionnel de naevo-xantho-endothéliome cutané, avec atteinte de l'iris et du corps ciliaire, a été communiqué par Nachod (1948).

*d. Synchisis scintillant* — Il faut distinguer deux types d'opacités du vitré qui ont été décrites sous cette dénomination (Duke-Elder, vol. III): La *scintillatio nivea* (corps astéroïdes de Benson), qui apparaît sous forme de centaines de corps arrondis, blanc-neigeux, phénomène relativement rare de sénescence. D'après l'analyse chimique, ces opacités sont constituées de savons gras (Duke-Elder, vol. III; Bischler, 1939). Le *synchisis scintillant* proprement dit, phénomène bilatéral, plus rare que le précédent, apparaissant dans des yeux atteints auparavant d'une autre affection et se manifestant cliniquement par de nombreux cristaux brillants, jaunâtres, de dimensions variables. Il s'agit ici surtout de cholestérol.

On ne connaît pas de relation avec une hypercholestérimie. Le processus est probablement purement local. Remarquons en passant que, selon Potvin (1938), l'hypercholestérimie pourrait provoquer des *mouches volantes*.

*e. Altérations du fond de l'œil* — Parler des dépôts graisseux et lipoidiques qui surviennent, en particulier dans la rétine, au cours d'une rétinopathie diabétique ou comme manifestations dégénératives et séniles dépasserait le cadre de ce rapport.

Les altérations du fond de l'œil que l'on peut rencontrer dans la *maladie de Hand-Schüller-Christian* et la *maladie de Gaucher* ont été signalées dans une autre partie de notre exposé. Il en est ainsi également pour l'*idiotie amaurotique* et la *maladie de Niemann-Pick*.

Un cas intéressant de xanthomatose biliaire avec altérations massives et décollement rétinien a été décrit par Lewis (1950, 1952).

*La lipémie rétinienne* — On admet en général que l'image bien connue de la lipémie rétinienne apparaît lorsque les graisses totales du sang atteignent 3.500 à 4.000 mgr% (Arruga, 1932; Duke-Elder, vol. III). Cependant Dunphy (1950) fait remarquer avec raison que c'est avant tout l'augmentation du taux des graisses neutres qui en est responsable et que

l'hypercholestéramie seule, même très accusée, ne provoque pas cette altération typique du fond d'œil. Selon Parker et Culler (1930), Corrêa Meyer (1939) et d'autres, la lipémie rétinienne ne se manifeste que si l'hyperlipémie diabétique s'accompagne d'acidose; il existe toutefois quelques rares exceptions à cette règle (Marble et Smith, 1936). On connaît aujourd'hui environ 65 travaux consacrés à la lipémie rétinienne (voir Parker et Culler, 1930; Belgeri et coll., 1935; Duke-Elder, vol. III; Dunphy, 1950). Cette affection est au moins 6 fois plus fréquente chez les hommes que chez les femmes (Corrêa Meyer, 1939).

On a cru pendant longtemps que dans le diabète seul, l'hyperlipémie pourrait être assez prononcée pour être reconnue ophtalmoscopiquement comme lipémie rétinienne. Dans quelques cas, l'apparition de la lipémie rétinienne a coïncidé avec un xanthoma diabetorum de la peau (Hardy, 1924; Machlis, 1924; Ferber et Apperman, 1927).

Peu nombreux sont les cas de lipémie rétinienne non diabétique. Wagner (1922, cas 2), par exemple, en a observé la manifestation chez un garçon de 9 ans, atteint de *leucémie lymphatique* soignée par l'application, en grandes doses, de rayons X; le cas de Kauffman (1943, cas 1) concerne un alcoolique.

Il existe environ une demi-douzaine de cas où la lipémie rétinienne semble être causée par une *hyperlipémie essentielle* qui s'accompagne en général d'hépatomégalie et souvent de xanthomatose cutanée (Bürger et Grütz, 1932, cas 1; Holt et coll., 1939, 2 cas familiaux; Bernstein et coll., 1939; Goodman et coll., 1940; Lepard, 1944; Shore et Shrine, 1947; Bloomfield et Shenson, 1947; Hopgood, 1948; Dunphy, 1950, cas 1).

Dans l'hyperlipémie essentielle, la lipémie paraît pouvoir déjà se manifester avec un taux des lipides totaux relativement plus bas que dans l'hyperlipémie diabétique (Holt et coll., 1939 frère du cas princeps: lipides totaux 2.610 mgr%).

## F. *Orbite.*

*a. Les xanthomatoses* — Les processus xanthomateux localisés à l'orbite appartiennent pour la plupart à la maladie de Hand-Schüller-Christian. Ils représentent tantôt l'une des localisations d'un processus granulomateux étendu aussi à d'autres organes; tantôt au contraire, il n'existe pas d'autres foyers décelables cliniquement, de sorte que le diagnostic de ces formes monosymptomatiques peut sembler discutable (Offret, 1951). Il en est ainsi, par exemple, dans 5 cas de Dandy (1941, sur 32 tumeurs orbitaires), dont le diagnostic précis peut être mis en doute. Un cas de Nover et Goebel (1954; tumeur orbitaire bilatérale sans autre localisation visible chez un homme de 57 ans) fait cependant ressortir que ces cas, dont le seul signe clinique est l'exophtalmie, peuvent présenter d'autres lésions muettes, à distance; le processus pathologique est partout le même: structure granulomateuse à forte tendance cicatricielle, avec dépôts de cholestérol.

*Cas personnel* — Une autre observation publiée récemment (Babel, 1954) concerne un enfant de 13 ans, chez qui un diagnostic de xantho-sarcome avait été posé, et se rattache sans doute à ce groupe. Dans ce cas, 15 ans après l'exentération de l'orbite, on ne constate pas de récidence (cholestérol 215 mgr%). L'examen histologique met en évidence un tissu très polymorphe dans sa structure et sa cytologie, avec d'assez nombreuses plages de cellules volumineuses, chargées de cristaux et de corps gras biréfringents.

À côté de la maladie de Hand-Schüller-Christian, il existe dans l'orbite des processus pathologiques isolés, de caractère différent. Quoique certains des cas décrits comme xanthofibromes semblent appartenir aussi à la lipoidose de Hand-Schüller-Christian, quelques-uns présentent cependant bien un caractère tumoral: ainsi, un des cas d'Elschnig (1925), où un sarcome surchargé de cellules xanthomateuses récidiva 2 ans après l'extirpation, présentant alors un type cellulaire différent de sarcome ostéoblastique. Elschnig (1925) tire argument de ce cas pour admettre que l'origine des cellules xanthomateuses de la tumeur primitive est à rechercher dans la destruction du tissu adipeux normal de l'orbite. Ces cas sont cependant extrêmement rares et, dans les tumeurs ou les pseudotumeurs détruisant une partie importante du contenu orbitaire, on ne trouve habituellement pas de cellules xanthomateuses.

Une autre forme, dont il existe très peu d'observations, est une nécrose étendue du tissu adipeux chez des sujets très âgés, qui donne naissance à des granulomes inflammatoires chargés de lipides, tels qu'on peut en observer dans le tissu sous-cutané (Muscatello, 1936; Pincus).

*b. Granulome éosinophile* — On distingue dans les réticulo-endothélioses: la *forme grave*, maladie de Letterer-Siwe; la *forme de gravité moyenne*, Hand-Schüller-Christian; la *forme bénigne*, granulome éosinophile des os ou de la peau, très radiosensible et facilement curable. Des localisations à la région orbitaire ont été signalées, à partir des os (Gross et Jaccox, 1943; Fasiani, 1946; Campbell-Wilder, 1945, 1947, 5 cas; Walthard et Zuppinger, 1949, 8 cas; Ferrante et Moro, 1951; Beller et Kornblueth, 1951). Deux cas seulement affectent exclusivement les tissus mous de l'orbite (Babel, 1951; François et coll., 1954); dans ce dernier cas, on remarquait, entre les éosinophiles, de grandes cellules histiocytaires irrégulières à cytoplasme vacuolisé, contenant des inclusions: forme de passage possible avec la maladie de Hand-Schüller-Christian. Dans le premier cas (Babel, 1951), on ne relevait pas de telles formations; le processus était dominé cliniquement par des phénomènes inflammatoires assez importants, et histologiquement par l'infiltration presque exclusive d'éosinophiles. La guérison fut amenée rapidement par un traitement antibiotique, institué pour une bronchopneumonie.

#### FORMES APPARENTÉES AUX LIPIDOSES

##### 1. Protéinoase lipidique (lipoido-protéinoase; lipoidose cutanée et muqueuse).

Cette affection a été décrite en 1908 par Siebenmann (cas vérifié au point de vue histologique par Lutz [1922] et par Rössle [1927]) et définie

comme entité clinique par Urbach et Wiethe (1929, "lipoidosis cutis et mucosae"). Une trentaine d'observations ont été publiées jusqu'à l'heure actuelle.

La maladie est caractérisée par des éruptions nodulaires, hyperkératosiques, disséminées sur la face, le cuir chevelu, le cou et les extrémités. Au niveau des muqueuses, les lésions peuvent affecter les lèvres, la cavité buccale et le larynx sous forme de plaques blanc-jaunâtre. Souvent les lésions laryngées produisent une raucité allant jusqu'à l'aphonie et il est possible qu'une trachéotomie pour sténose du larynx s'avère même nécessaire. La cicatrisation des excroissances cutanées confère parfois à la face un aspect varioliforme (fig. 24).

Dans la famille décrite par Nager et Miescher (1925), comptant 17 enfants de parents consanguins, deux paires de jumeaux étaient décédés quelques jours après leur naissance d'une asphyxie probablement due à une localisation pharyngée des lésions, car ils n'avaient jamais été capables de crier. Quatre autres enfants étaient atteints de lésions kératosiques affectant également la cavité buccale et le larynx.

Dans la protéinose lipidique, on a parfois observé de petits nodules au bord des paupières, en disposition moniliforme (Siebenmann, 1908; Wise et Rein, 1938; Sendrail et Bazex, 1941; Braun et Weyhbrecht, 1952).

Au point de vue histologique, on trouve des gouttelettes lipoidiques entourant les capillaires et s'infiltrant dans le derme avoisinant. Cette substance est constituée d'un complexe lipo-protéinique (Urbach et Wiethe) avec augmentation du taux de phosphatides (Montgomery et Havens, Ramos e Silva, Tripp). L'analyse sanguine révèle parfois aussi une augmentation des phosphatides, ainsi qu'un diabète latent.

La fréquence d'une manifestation familiale et d'une consanguinité des parents dans les cas de protéinose lipidique parle en faveur d'une transmission récessive de l'affection.

## 2. Polydystrophie de Pfaundler-Hurler (dysostosis multiplex, lipochondrodystrophie, gargoylisme).

L'affection se manifeste dans l'enfance par un nanisme disproportionné, une hépato-splénomégalie, un retard mental et des opacités cornéennes. Le faciès épaissi et grotesque, rappelant les gargouilles de cathédrale, confère aux enfants atteints une ressemblance si frappante qu'ils paraissent appartenir à la même famille.

*Historique* — La première description de ce syndrome, cependant sans présence d'opacités cornéennes, vient de Hunter (1917) et concerne deux garçons de 10 et 8 ans, nés de parents consanguins. V. Pfaundler, dans sa présentation de deux cas typiques à la Société de Pédiatrie de Munich en 1919, et son élève Gertrud Hurler, qui en donna une description détaillée dans sa thèse, reconnurent l'autonomie nosologique de cette dysmorphose qui, depuis lors, porte leurs noms. En 1933, Binswanger et Ullrich adoptaient le nom de "dysostosis multiplex", proposé par Husler (1931), pour caractériser les particularités squelettiques de cette affection. En 1936, Ellis, Sheldon et Capon introduisaient le terme de "gargoylisme", évoqué par le faciès grotes-

que et la tête élargie des enfants atteints. En Amérique, la dénomination "lipochondrodystrophie", donnée par Washington (1940), est employée de préférence. Environ 200 observations sont connues jusqu'à présent dans la littérature mondiale (Franceschetti et Forni, 1950).

*Clinique.* Dans les cas typiques (fig. 26), on constate une grosse tête déformée, avec un hypertélorisme, un nez en forme de selle, épaté à la base, des lèvres épaisses, une macroglossie, un palais ogival, et de grandes oreilles, à insertion basse. Le cou est court, le thorax déformé, l'abdomen proéminent et présentant fréquemment une hernie ombilicale. La colonne vertébrale montre une cyphoscoliose dorso-lombaire, les mouvements des articulations sont diminués. Il existe souvent une coxa vara et un genu valgum, ainsi qu'une main en griffe et une hypertrichose. Les enfants se tiennent dans une attitude courbée et raide, les coudes et les genoux à demi-fléchis; la démarche est difficile. L'examen du sang révèle parfois des granulations des leucocytes polynucléaires du type Alder-Reilly (Reilly, 1941; Pau et Rodeck, 1953).



Fig. 26 — La. de Mo., 1939. Fillette de 10 ans, atteinte de gargoylisme (Pfaundler-Hurler): crâne volumineux, nez en selle, abdomen proéminent, hernie ombilicale, hépatosplénomégalie, cyphoscoliose, lordose lombaire, genua valga; opacité diffuse des cornées; psychisme normal. La radiographie du crâne montre la selle turcique allongée et peu profonde. La radiographie de la colonne vertébrale montre un épéron inféro-antérieur au niveau de la 3<sup>ème</sup> vertèbre lombaire (cas du Prof. Cyro de Resende, São Paulo, Brésil).

*Radiologiquement,* on constate une selle turcique peu profonde et allongée, des troubles d'ossification des régions épiphysaires et métaphysaires des extrémités (surtout au niveau des articulations coxo-fémorales et scapulo-humérales) et un retard du développement des points d'ossification du carpe et du tarse. Les métacarpiens offrent un aspect radiologique caractéristique en "pain de sucre", le corps et l'extrémité distale de l'os étant

élargie, tandis que l'extrémité proximale est amincie. Les corps vertébraux sont aplatis et les côtes élargies en spatule. Un signe pathognomonique se trouve au niveau de la région lombaire, où l'on observe que l'une des vertèbres dorso-lombaires est déplacée en arrière et présente un éperon inféro-antérieur (contrairement à la maladie de Morquio, où la vertèbre déformée montre une languette antéro-médiane). La radiographie ou l'encéphalographie permettent de déceler souvent une hydrocéphalie.

Les patients meurent généralement avant l'âge de vingt ans, des suites d'une défaillance cardiaque.

*Manifestations oculaires* — Les opacités cornéennes représentent un symptôme cardinal de l'affection, étant donné qu'on les rencontre dans le 75% des cas. Le trouble cornéen apparaît sous forme d'un nuage diffus, opaque, qui voile le regard du petit malade. À l'examen à la lampe à fente, on remarque de nombreuses opacités grisâtres, de grandeur variable, disséminées dans le stroma cornéen et particulièrement denses dans les couches antérieures. L'opacification affecte aussi la membrane de Bowman, mais laisse intacts l'épithélium et l'endothélium. Les opacités produisent une diminution plus ou moins prononcée de la vision, sans conduire, en général, à la cécité complète. Une évolution progressive vers une amaurose totale à l'âge de 18 ans a été signalée par Caffey (1951) et une cécité à l'âge de 38 ans, nécessitant une greffe cornéenne à l'œil droit, fut relevée par Lahdensuu (1943).

Dans les cas où un examen histologique de la cornée a été pratiqué (Berliner, 1939; Rochat, 1942; Zeeman, 1942; Hogan et Cordes, 1944; Strauss, 1948; Strauss et Wexler, 1951; Wagner, 1951; François et Rabaey, 1952), on a trouvé la membrane de Bowman partiellement remplacée par des cellules fusiformes ou globulaires, remplies de vacuoles et de granulations cytoplasmiques (fig. 27). Des îlots de cellules vacuolisées occupaient aussi la zone

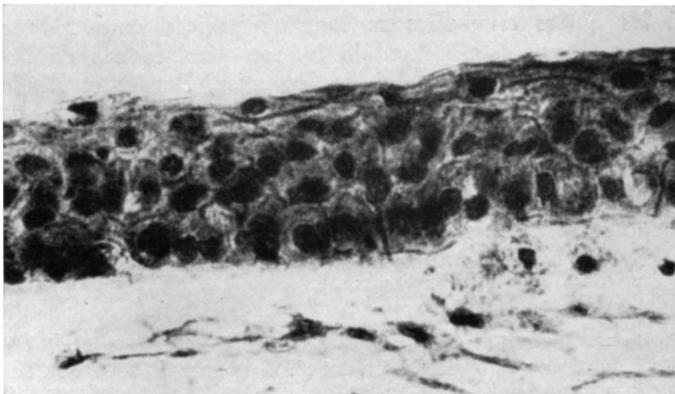


Fig. 27 — Membrane de Bowman dans la maladie de Hurler, partiellement remplacée par des cellules à cytoplasme granuleux (d'après F. Wagner, 1951).

au-dessous de cette membrane. On a en outre observé des déhiscences entre les lamelles de la substance propre contenant des granulations d'aspect lipodique, ainsi qu'un cytoplasme granuleux dans les cellules du parenchyme. De plus, Wexler (1951) a constaté des lésions analogues dans la sclérotique et une infiltration de la gaine arachnoïdienne du nerf optique.

Parmi les autres symptômes oculaires du gargoylisme, on a signalé une mégalocornée (Ellis, Sheldon et Capon, 1936; Meyer et Okner, 1939; Gillespie et Siegling, 1940), un glaucome infantile de degré modéré (Bindschedler, Rodier et coll., 1938; Ashby, Stewart et Watkin, 1937; Cordes et Hogan, 1942; Debré, Marie et Thieffry, 1946; Monbrun, Kaplan et coll., 1949). Des troubles du nerf optique sont rares et sont probablement consécutifs à une hydrocéphalie: atrophie bilatérale complète sans excavation, notée chez un frère âgé de 12 ans et sa sœur de 10 ans, avec hydrocéphalie prouvée chez le frère par l'encéphalographie (Turpin et Lafourcade, 1953); un léger œdème de la papille (Cordes et Hogan, 1942; Lindsay, Reilly et coll., 1948; Millman et Whittick, 1952); une papille rouge, congestionnée, et du nystagmus (Slot et Burgess, 1936); un œdème bilatéral de la macula (Walsh, 1947). Un décollement de la rétine accompagné d'une cataracte congénitale, mais sans trouble cornéen, a été décrit par Paufigue, Vialtel et Etienne (1950) chez une fillette de 9 mois, qui présentait en outre le signe digito-oculaire (Franceschetti), et une dégénérescence pigmentaire chorio-rétinienne a été signalée par Sapuppo (1953). Une cécité complète chez une fille âgée de 7 ans fut notée par Mac Gillivray (1952, cas 4), cependant sans que l'auteur fournisse de détails précis. Dans le cas 2 de Stoeckel (1941), on relevait un colobome de l'iris.

À côté de ces troubles oculaires, on a observé, bien que plus rarement, une atteinte de l'appareil auditif, consistant en une surdité plus ou moins prononcée. La cause de cette diminution de l'ouïe dans le gargoylisme n'est pas encore éclaircie.

Parmi les autres anomalies rencontrées parfois dans le gargoylisme, mentionnons une hyperostose frontale interne dans le cas de Paufigue et coll. (1950), ainsi que dans celui de Bamatter, Bardet et Blanc (1952). Dans le cas de Jelke (1951), il existait une combinaison avec une cheilognathopalatoschizis. Un cas de maladie de Hurler associée à une fente palatine et à un vitiligo fut présenté par Lamy, Jammet et Aussannaire (1948, 1949). Enfin, une *dystrophie dermo-chondro-cornéenne familiale*, comprenant des symptômes de la xanthomatose tubéreuse d'une part, et une ostéochondro-dystrophie avec des altérations de la cornée semblables à celles du gargoylisme d'autre part, a été décrite par François et Detrait (1950).

*Pathologie* — Jusqu'à une époque assez récente, la maladie de Hurler fut considérée comme "cinquième lipidose", à placer à côté des maladies de Gaucher, de Niemann-Pick, de Tay-Sachs, et des xanthomatoses. Cette conception était basée avant tout sur les observations anatomopathologiques de Tuthill (1934, examen du cerveau du cas original de Hurler), d'Ashby, Stewart et Watkin (1937, concernant le cas de Jewesbury et Spence, 1921), de Kressler et Aegerter (1938), Kny (1942), Green (1948, concernant le cas de

Strauss), de Jervis (1950), Naidoo (1952) et d'autres. Ces auteurs constatarent des altérations morphologiques des cellules ganglionnaires, sous forme de ballonnement et de vacuolisation des cellules nerveuses, semblables à celles qui avaient été observées dans l'idiotie amaurotique. La présence de cellules vacuolisées, spumeuses, dans presque tous les tissus, en particulier dans le foie, la rate, les nodules lymphatiques et le myocarde, ainsi que l'infiltration partielle des organes par une substance lipéide semblaient également corroborer l'hypothèse de l'origine lipéidique de l'affection.

Cette conclusion ne fut cependant pas généralement admise. Ainsi, de Lange et coll. (1943-44) supposaient plutôt que la substance thésaurisée dans les cellules hépatiques de leur cas était du glycogène. Dans le cas de Lahey et coll. (1947), l'examen chimique des organes ne révéla pas d'augmentation des lipides. En se basant sur les résultats divergents des examens anatomopathologiques de la littérature, Strauss (1948) arrivait à la conclusion que la présence de cellules à cytoplasme spumeux n'indiquait pas nécessairement une surcharge graisseuse et qu'il était donc prématuré d'admettre une thésaurisation de lipides comme cause du gargoylisme.

Dans ces conditions, la découverte de Lindsay, Reilly, Gotham et Skahen (1948) représente une contribution importante à la pathogénie du gargoylisme: ces auteurs ont en effet réussi à mettre en évidence, à côté de petites quantités de dépôts lipidiques, une substance non lipidique, identifiée comme du glycogène ou de la glycoprotéine et constituant la surcharge cellulaire principale des organes (foie, cartilage, granulations des leucocytes). Toutefois, Henderson, MacGregor, Thannhauser et Holden (1952), bien que confirmant l'absence d'une augmentation des lipides dans les tissus, n'admettent pas les conclusions de Lindsay et coll., selon lesquelles il s'agirait d'un excès de glycogène ou d'un complexe glycoprotéinique, en objectant que les méthodes histochimiques qualitatives appliquées par Lindsay et coll. sont insuffisantes pour caractériser les substances de surcharge. Les études de Brante (1952), basées aussi bien sur des méthodes histochimiques que sur des analyses biochimiques quantitatives, semblent cependant confirmer la plupart des résultats obtenus par Lindsay. Brante a pu isoler un mucopolysaccharide dans les cellules vacuolisées (similaire ou identique à l'acide chondroïtine-sulfurique) et déceler la présence d'une certaine quantité de lipide intracellulaire. Dans un mémoire très documenté concernant l'analyse anatomopathologique et biochimique d'une observation personnelle, Sartori et Baruffaldi (1953) concluent également à l'existence d'une altération primitive du métabolisme des polysaccharides dans les cellules mésenchymateuses avec thésaurisose glycolipidique secondaire dans les cellules nerveuses.

Il ressort de ces recherches que le gargoylisme doit actuellement être considéré comme un trouble du métabolisme d'un mucopolysaccharide ou éventuellement d'une mucoprotéine avec thésaurisose accessoire d'une substance lipidique. Vu le rôle important que jouent les mucopolysaccharides dans le développement du squelette et des tissus de support, il n'est pas étonnant qu'une perturbation de ces processus, probablement sur la base d'une déficience enzymatique ("inborn error"), ait pour conséquences des troubles de la croissance et des déformations squelettiques graves.

*Hérédité* — La fréquence des manifestations familiales, de même que la consanguinité des parents notée dans une quinzaine d'observations (Hunter, 1917; Schinz et Furtwängler, 1928, 1943\*; Binswanger et Ullrich, 1933; Waar-

---

\* Cette famille a aussi été étudiée par Horsch (1934) au point de vue radiologique et par Schmidt (1938) et Stens (1938) au point de vue ophtalmologique. Il est intéressant de constater que les troubles cornéens chez le frère et la sœur atteints ne sont apparus que tardivement (vers 35 à 40 ans).

denburg, 1940; Henderson, 1940; Scharf, 1941; Jervis, 1942; Böcker, 1943; Jaccottet, 1943; Sear et Maddox, 1945; Strauss, 1948; Lindsay, Reilly et coll., 1948; MacGillivray, 1952; François et Rabaey, 1952; Turpin et Lafourcade, 1953) indiquent un *mode récessif* de transmission dans la plupart des cas.

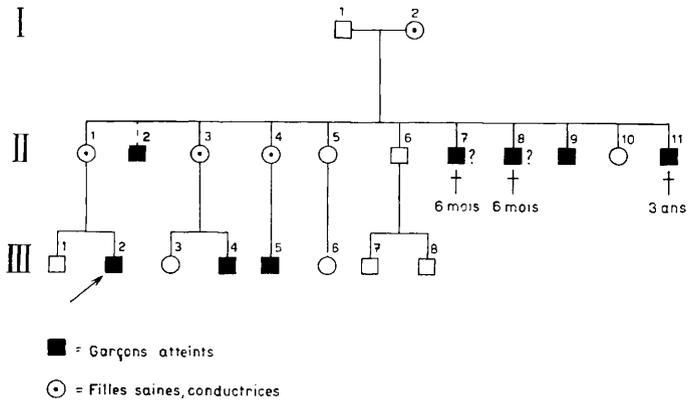


Fig. 28 — Hérité récessive liée au sexe du gargoylisme (d'après A. Nja, 1946).

Nja (1945-46), ainsi que Millman et Whittick (1952) ont publié des arbres généalogiques (fig. 28 et 29) démontrant une *hérité récessive liée au sexe* de l'affection. Les familles décrites par Lundström (1947), Cole, Irving et coll. (1952) et par MacGillivray (1952, cas 2) parlent également en faveur d'une transmission liée au sexe. Nja a en outre attiré l'attention sur le fait que cette forme gonochromosomique de gargoylisme ne s'accompagne pas d'une opacification cornéenne, ce qui s'est confirmé dans les observations correspondantes ultérieures. Les cas de gargoylisme à cornée claire et concernant uniquement des garçons (de Lange et Woltring, 1936; Cockayne, 1936; Ross, Hawke et Brown, 1941) rentrent probablement aussi dans cette catégorie.

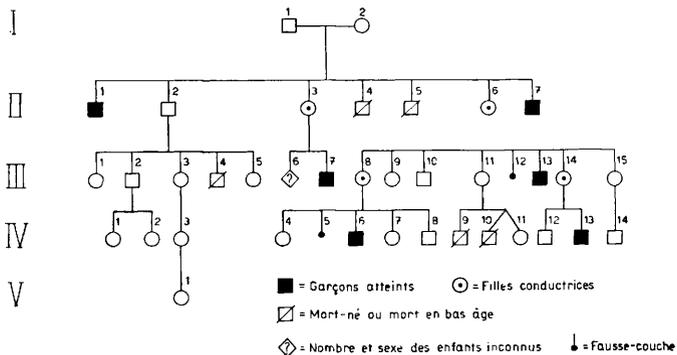


Fig. 29 — Hérité récessive liée au sexe du gargoylisme (d'après G. G. Millman et J. W. Whittick, 1952).

Guy et Lérique (1950) ont dressé une liste d'observations rapportées dans la littérature et ont trouvé une proportion de 30 garçons à cornée claire pour 3 filles seulement. Cet excédent de cas masculins à cornée claire s'explique également par l'existence d'une forme liée au sexe n'atteignant que les garçons. Il ressort en outre de leurs observations personnelles ainsi que de la comparaison d'une trentaine d'autres cas de la littérature, avec ou sans lésions cornéennes, que les opacités de la cornée s'observent en général dans les formes graves, tandis que les formes légères restent indemnes au point de vue oculaire. Turpin et Lafourcade (1953) ont expliqué cette différence de sévérité clinique, selon qu'il y a ou non des manifestations cornéennes, par l'hétérogénéité génotypique des cas. Dans la forme récessive, l'affection est due à la présence du gène à l'état homozygote, soit en double quantité, produisant par conséquent une manifestation grave, alors que dans la forme liée au sexe, le gène est à l'état hétérozygote, c'est-à-dire en quantité simple, donnant ainsi lieu à une variété phénotypique atténuée.

En passant en revue les observations de gargoylisme suivant une transmission liée au sexe, nous avons cependant été frappés de rencontrer, dans quelques cas, des *manifestations cutanées* particulières.

Ainsi, dans un cas provenant de la famille originale de Nja (1945-46), du type lié au sexe, et étudié plus tard au point de vue dermatologique par Andersson et Tandberg (1952), il existait de multiples nodules cutanés de la grosseur d'un pois, distribués de façon symétrique dans les régions scapulaires du thorax, auxquelles ils donnaient un aspect sillonné (fig. 30). La

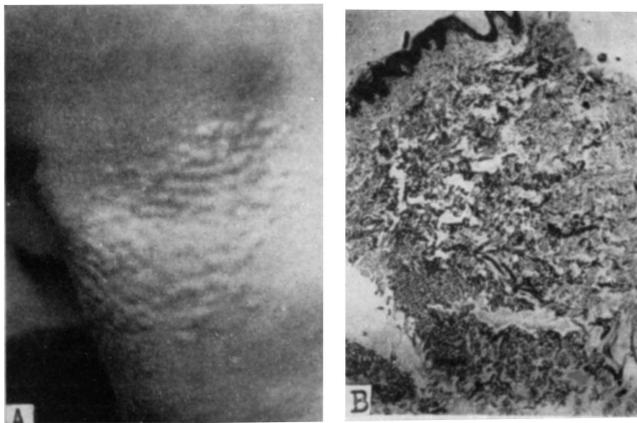


Fig. 30 — En A, plissement cutané de la région scapulaire dans la forme liée au sexe du gargoylisme; en B, coupe histologique montrant épaissement du derme et fragmentation irrégulière des fibres collagènes (d'après B. Andersson et O. Tandberg, 1952).

biopsie mit en évidence un épaissement considérable du derme et une abondante formation de fibres collagènes qui, dans les couches profondes, étaient réduites à des fragments irréguliers. On découvrit en outre des cellules vacuolisées juste au-dessous de la couche basale de l'épithélium.

Dans le cas de Cole, Irving et coll. (1952), concernant un garçon de 6 ans, les lésions présentaient le même aspect sillonné (fig. 31) et la même

distribution topographique (atteinte de la partie dorso-latérale jusqu'à la ligne axillaire postérieure). L'examen histologique d'un spécimen de la peau montra une fragmentation prononcée des fibres collagènes, que séparait un tissu œdémateux coloré par les réactions de mucine (dégénérescence mucineuse). L'oncle maternel du malade, également atteint de façon abortive, fit remarquer que ce sillonnement curieux de la peau avait également existé chez lui, dans son enfance, mais qu'il avait disparu vers l'âge de 12 ans.

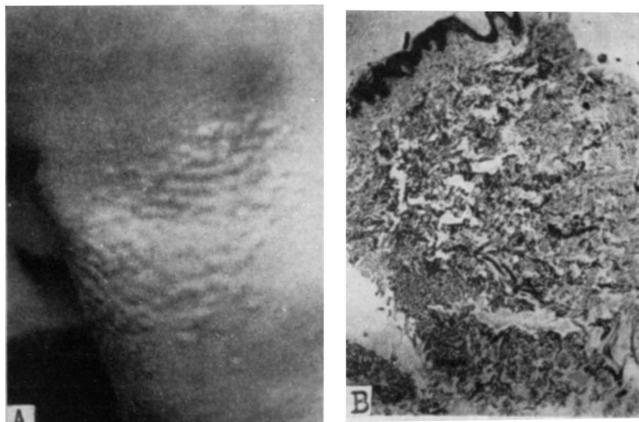


Fig. 31 — Même aspect morphologique et histologique dans un autre cas de gargoylisme lié au sexe (d'après H. N. Cole et coll., 1952).

Millman et Whittick (1952) notent, dans leur cas princeps, une "ichthyose généralisée légère", toutefois sans fournir d'indications précises.

On est donc en droit de se demander si ces lésions spécifiques de la peau, dans les cas de gargoylisme du type lié au sexe, ne doivent pas être considérées comme une sorte d'"équivalent", remplaçant phénotypiquement les lésions cornéennes. Seules des recherches ultérieures pourront nous renseigner sur cette question.

#### RÉSUMÉ

Les lipidoses constituent un groupe d'affections systématisées, caractérisées par une surcharge lipidique des tissus (en premier lieu du système réticulo-endothélial, accessoirement aussi de divers parenchymes). Le processus qui est à la base de ces "thésaurismoses" consiste en une perturbation primitive du métabolisme des graisses et des substances apparentées, aboutissant à une infiltration lipidique des organes et entraînant des troubles cliniques variés et souvent très graves. La participation prépondérante du système nerveux central et de l'œil aux désordres cliniques représente un des aspects les plus importants de la pathologie des lipidoses. Toutes ces affections, excepté la maladie de Hand-Schüller-Christian, offrent en outre un intérêt considérable à cause du rôle primordial que joue l'hérédité comme facteur étiologique.

On peut distinguer trois principaux types de lipidoses, groupés d'après les substances thésaurisées: les *lipidoses à phosphatides*, qui peuvent être subdivisées en A. les idioties amaurotiques (surcharge en gangliosides) et B. la maladie de Niemann-Pick (sphingomyélines); les *lipidoses à cérébrosides* (cératine) représentées par la maladie de Gaucher; les *lipidoses à cholestérol* ou *xanthomatoses*.

### *Lipidoses à phosphatides*

A. *Les idioties amaurotiques* — Ce groupe peut être subdivisé en deux formes principales, suivant l'âge de manifestation, le tableau clinique et l'évolution: 1. la forme infantile (Tay-Sachs); 2. la forme juvénile (Vogt-Spielmeyer; Batten-Mayou). Dans la forme infantile, le symptôme le plus caractéristique est la tache rouge cerise de la macula, tandis que les lésions rétiniennes périphériques ou maculaires sont moins typiques dans la forme juvénile.

Par la suite, on a encore distingué: 3. la forme infantile tardive (Biel-schowsky); 4. la forme adulte (Kufs); 5. la forme congénitale (Norman et Wood). Ces trois dernières formes doivent être considérées comme des variantes des deux formes principales.

Une comparaison entre les processus des différentes formes d'idiotie amaurotique fait ressortir une atténuation de l'évolution en relation avec la postposition de l'âge de manifestation. En effet, plus l'action du facteur pathogénique survient tard, plus l'allure de l'affection est bénigne et plus la dégénérescence rétinienne a tendance à s'éloigner du centre vers la périphérie. En même temps, l'uniformité et la stéréotypie du tableau clinique caractéristique de la forme infantile sont remplacées par une symptomatologie atypique et plus variable.

Le processus pathologique qui est à la base des idioties amaurotiques est en principe le même dans les différentes formes et consiste en un ballonnement (dégénérescence utriculaire) et une infiltration lipidique des cellules ganglionnaires du système nerveux central, et en lésions analogues de la couche ganglionnaire de la rétine. Dans la forme juvénile, on constate cependant une accentuation du processus dans certains territoires du cerveau (cortex cérébelleux, cérébral et néo-strié), tandis que d'autres endroits sont plus ou moins indemnes. Les lésions au niveau de la rétine comportent en outre généralement une atteinte des cellules neuro-épithéliales.

Au point de vue héréditaire, les différentes formes d'idiotie amaurotique suivent en général le mode récessif de transmission. Toutefois, on a décrit quelques arbres généalogiques d'idiotie amaurotique infantile, suggérant une transmission dominante irrégulière.

Les auteurs ont rassemblé 99 cas d'*idiotie amaurotique infantile*, appartenant à 64 fratries publiées depuis 1930, et ont comparé leurs résul-

tats au point de vue génétique et statistique avec le matériel recueilli par Slome (1931) pour la période de 1881 à 1930 et comprenant 88 fratries avec 130 atteints.

Comme Slome, nous avons obtenu un résultat correspondant assez bien au chiffre mendélien de 25% pour l'hérédité récessive ( $22,2\% \pm 2,8\%$ ). Le taux de consanguinité était de 18,6% pour les familles juives et de 33,3% pour les familles aryennes (selon Slome, de 23,0 à 30,9% pour les familles juives et de 55,6 à 66,7% pour les familles aryennes). Il ressort de cette confrontation que le taux de consanguinité pour les familles juives de notre matériel est assez proche de celui de Slome, tandis qu'il est considérablement inférieur à celui de cet auteur pour les familles aryennes. Nous constatons donc une augmentation de la fréquence de cas non consanguins parmi les familles aryennes de notre collection, qui pourrait être en relation avec une fréquence accrue du gène pathologique dans la population depuis une vingtaine d'années. Cette conclusion est corroborée par le fait que la proportion de cas aryens par rapport aux cas juifs est nettement augmentée, si on la compare avec les chiffres correspondants de Slome. Le matériel de cet auteur donne un pourcentage de 85,8% de familles juives, 14,2% de familles aryennes. Dans notre statistique, le taux de cas juifs est de 60,2% et celui des cas aryens de 39,9%. Le pourcentage de cas aryens se révèle donc considérablement augmenté dans la littérature récente, ce qui concorde assez bien avec la situation en Suisse, en particulier, où les cas observés se recrutent presque exclusivement dans la population autochtone.

B. *La maladie de Niemann-Pick* — Les auteurs exposent ensuite le tableau neuro-ophtalmologique et pathologique de la maladie de Niemann-Pick et discutent la relation de cette affection avec l'idiotie amaurotique familiale. Pour les unicistes, les maladies de Tay-Sachs et de Niemann-Pick ne représentent que des localisations différentes d'un même trouble fondamental. Les dualistes insistent au contraire sur quelques différences de la symptomatologie neurologique, ophtalmologique et du chimisme des substances thésaurisées, qui nécessiteraient une séparation nette des deux affections. Nous pensons cependant que ces différences cliniques, anatomiques et chimiques sont plutôt de nature quantitative, s'expliquant par un processus d'intensité et de localisation variable dans les deux maladies. Dans l'idiotie amaurotique, on constate une accentuation du processus dans le système nerveux central avec manifestation faible, mais indéniable, dans les organes viscéraux. Dans la maladie de Niemann-Pick, c'est le système réticulo-endothélial et les parenchymes des organes qui sont avant tout atteints. En outre, une origine génotypique commune aux maladies de Tay-Sachs et de Niemann-Pick a été pour la première fois mise en évidence dans l'arbre généalogique de van Bogaert (1934), où les deux formes se rencontrent dans la même fratrie. Ces deux affections sont si rares qu'il est peu probable qu'il s'agisse là d'une simple coïncidence.

Nous sommes donc en droit d'admettre que ce sont *deux biotypes différents* provenant d'un même trouble fondamental du métabolisme des lipides.

Le caractère héréditaire de la maladie de Niemann-Pick est démontré par les observations familiales et, dans un cas même, par sa manifestation concordante dans une paire de jumeaux univitellins (Freudenberg). Toutefois, les cas où une consanguinité des parents a été mise en évidence sont relativement rares. D'autre part, la preuve d'une transmission directe ne peut pas être apportée à cause du caractère létal de l'affection.

C'est pourquoi la famille de Niemann-Pick du type adulte, décrite par Rutishauser et Dusendschon au point de vue anatomique et par Pfändler au point de vue génétique, revêt un grand intérêt scientifique, puisqu'elle permet, par des recherches biochimiques et génétiques, de se prononcer sur le mode éventuel d'hérédité. Ainsi, Pfändler a pu démontrer, au moyen d'une analyse différentielle des lipides du sang, qu'il existait des altérations pathologiques de la proportion des différents lipides aussi bien dans la descendance que chez les collatéraux des cas princeps, et conclure de ce fait à une dominance irrégulière de l'affection.

#### *Lipidoses à cérébrosides*

*La maladie de Gaucher* — L'affection est caractérisée par un trouble métabolique systématisé de l'appareil réticulo-endothélial avec dépôts de cérébrosides (cérasine) dans les cellules réticulaires. Cliniquement, on peut distinguer une *forme juvénile*, bénigne, chronique, débutant dans la seconde enfance, et une *forme aiguë* et létale, se développant chez le nourrisson. Au point de vue oculaire, on remarque un épaississement cunéiforme brunâtre au niveau des angles internes et externes de la conjonctive, rappelant une pinguécula. Histologiquement, on a trouvé des cellules de Gaucher dans ces pinguécula, ainsi que dans la choroïde.

L'affection suit en général le mode dominant d'hérédité. On a réussi, par le myélogramme, à dépister des cellules gauchériennes chez quelques membres apparemment sains et appartenant à des familles atteintes. Ce fait est particulièrement intéressant pour le dépistage des formes abortives et frustes et pour expliquer la dominance irrégulière de l'affection. Morgans a même pu établir la transmission à travers quatre générations d'une telle forme fruste, sans splénomégalie. Un mode récessif d'hérédité a été mis en évidence par Nash Herndon et Pender (1950) dans une famille de Noirs, avec 5 cas répartis dans 5 fratries, dont les parents étaient, dans quatre des branches, des cousins issus de germains.

#### *Les xanthomatoses (cholestérinoses)*

Contrairement aux lipidoses discutées jusqu'ici, qui représentent des entités cliniques, anatomo-pathologiques et génétiques bien définies, les xanthomatoses constituent un groupe d'affections dont les variations cliniques,

histo-chimiques et anatomo-pathologiques rendent difficiles une interprétation univoque et une classification adéquate.

En nous basant sur la classification de Thannhauser, nous pouvons distinguer parmi les xanthomatoses essentielles: A. *Un type hypercholestérimique*, représenté par les xanthes cutanés tubéreux et plans, la xanthomatosse tendineuse, endocardio-vasculaire et l'hypercholestérimie essentielle. Dans la moitié des cas de xanthomatosse cutanée, on rencontre un xanthélasme palpébral et, avec la même fréquence environ, un arc sénile de la cornée, apparaissant vers l'âge de 30 à 40 ans. Nous classons également dans le groupe hypercholestérimique la *cholestérimose cérébro-tendineuse familiale* avec cataracte, isolée par van Bogaert, Scherer et Epstein (1937). Toutes ces formes suivent le mode dominant. B. *Un type normocholestérimique*, dont la forme la plus connue est la maladie de Hand-Schüller-Christian. C. *L'hyperlipémie idiopathique* familiale avec hépatosplénomégalie.

Entre les différentes manifestations du même groupe, toutes les formes de combinaison et de transition peuvent exister. Il est par contre plutôt exceptionnel de rencontrer des combinaisons entre les différents groupes. L'association de xanthes cutanés, avec ou sans xanthélasmes palpébraux, et de lésions cardio-vasculaires mérite surtout d'être signalée, puisque ces formes peuvent provoquer une mort subite à l'âge juvénile ou adulte.

Un chapitre spécial est consacré aux manifestations xanthomateuses au niveau des paupières, du globe et de l'orbite. Les auteurs insistent sur le fait que les xanthélasmes de la paupière se manifestent souvent dans les hypercholestérimies, mais que dans la majorité des cas le taux du cholestérol dans le sang est encore dans les limites normales. Du point de vue statistique, seul un taux dépassant 300 mgr% peut être considéré comme significatif. La relation nosologique des xanthomatoses avec le granulome éosinophile et la maladie de Letterer-Siwe est ensuite discutée, puis l'on passe à la description de la symptomatologie et de l'hérédité de la protéinose lipidique (Urbach-Wiethe). Les auteurs terminent leur rapport par un exposé sur le problème du *gargoylisme*, au point de vue clinique, génétique, anatomo-pathologique et biochimique.

#### BIBLIOGRAPHIE

##### *Idiotie amaurotique familiale et maladie de Niemann-Pick.*

- ABELY, X. et PUECH, J. — Ann. Méd. Psychol., 1:367, 1949. APERT — Sem. Méd., 28:25, 1908. BAMATTER, F. et SIERRO, A. — Rev. d'Oto-neuro-opht., 21:356, 1949. BATTEN, F. E. — Trans. Ophth. Soc. U. K., 23:386, 1903. BATTEN, F. E. et MAYOU, M. S. — Proc. Roy. Soc. Med. (Sect. Ophth.), 8:70, 1915. BAUMANN, KLENK et SCHEIDEGGER — Erg. d. allg. Path. u. path. Anat., 30:183, 1936. BERMAN, S. — Amer. J. Dis. Child., 36:102, 1928. BERTRAND, I. et VAN BOGAERT, L. — Encéphale, 29:505, 1934. BIELSCHOWSKY, M. — a) Deutsche Ztschr. f. Nervenheilk., 50:7, 1914; b) J. f. Psychol. u. Neurol., 26:123, 1921; c) J. f. Psychol. u. Neurol., 36:

- 103, 1928. BIRD, A. — Brain, 71:434, 1948. BJELKHAGEN, I. — Acta Paediatrica, 39:445, 1950. BLOOM, W. — Amer. J. Path., 1:595, 1925. BLOOM, W. et KERN, R. — Arch. Int. Med., 39:456, 1927. BOGAERT, L. VAN — Bull. Acad. Roy. Méd. Belg., 14:323, 1934. BOGAERT, L. VAN — Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilk., 168:267, 1952. BOGAERT, L. VAN et BORREMAN, P. — Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat., 159:136, 1937. BROWN, CORNER et DODGSON — Arch. Dis. Child., 29:48, 1954. CLEMENT, GRUNER, RAMEIX et BRETAGNE — Presse Méd., 61:253, 1953. COLLINS, T. — Med. Chir. Trans., 80:102, 1897. CORCAN, OBERLING et DIENST — Rev. Franç. Pédiat., 3:789, 1927. CUBE, SCHMITZ et WIENBECK — Virchows Arch., 310:631, 1943. DAVISON, CH. et JACOBSON, S. A. — Amer. J. Dis. Child., 52:345, 1936. DIDE, GUIRAUD et MICHEL — Encéphale, 15:303, 1920. DIDION, H. — a) Frankf. Ztschr. Path., 60:194, 1949; b) Klin. Mbl. f. Augenheilk., 116:131, 1950. DOLCET-BUXERES, L. — Bull. et Mém. Soc. Franç. d'Opht., 63:102, 1950. DRIESSEN, O. A. — Acta Paediatrica, 42:447, 1953. DRUSS, J. G. — Arch. Otolaryngol., 15:592, 1932. DUSENDSCHON, A. — Deux cas familiaux de maladie de Niemann-Pick chez l'adulte. Thèse n° 1872, Genève, 1946. ELEONSKAJA, W. N. — Ref. Zbl. f. ges. Ophthal., 11:412, 1927. FALKENHEIM — Jahrbuch f. Kinderheilk., 54:123, 1901. FEYRTER, F. — Virchows Arch., 304:481, 1939. FRANCESCHETTI, A. et KLEIN, D. — Acta XVI Cong. Ophth. Britannia, p. 158-193, 1950. FRETTS, G. P. et OVERBOSCH, J. F. A. — Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 67:1091, 1923. FREUDENBERG, E. — Ztschr. f. Kinderheilk., 59: 313, 1937. GIVNER, I. et ROIZIN, L. — Arch. Ophthal., 32:39, 1944. GLOBUS, J. H. — J. Mount Sinai Hosp., 9:451, 1942. GOLDFEDER, A. E. — Klin. Mbl. Augenheilk., 79:176, 1927. GOLDSTEIN, I. et WEXLER, D. — Orch. Ophtal., 5:704, 1931. GREENFIELD, J. G. — Proc. Roy. Soc. Med., 44:686, 1951. GREENFIELD, J. G. et NEVIN, S. — Trans. Ophth. Soc. U. K., 53:170, 1933. HADDENBROCK, S. — Arch. f. Psychiat. u. Z. Neurol., 185:129, 1950. HAGEDOORN, A. — Amer. J. Ophth., 23:735, 1940. HALLERVORDEN, J. — Verhandl. Gesellsch. f. Verdauungs u. Stoffw. Krankh., 14:103, 1938. HAMBURGER, R. — Jahrb. f. Kinderheilk., 116:41, 1927. HARBITZ, E. — Arch. f. Augenheilk., 73:140, 1913. HASSIN, G. B. — Arch. Neurol. a. Psychiat., 24:61, 1930. HASSIN, G. B. et PARMELEE, A. H. — Amer. J. Dis. Child., 35:87, 1928. HESS, J. H. — Amer. J. Dis. Child., 36:1068, 1928. HIGIER, H. — a) Deutsche Ztschr. f. Nervenheilk., 10:489, 1896; b) Deutsche Ztschr. f. Nervenheilk., 31:231, 1906. HOLDEN, W. A. — J. Nerv. a. Ment. Dis., 25:550, 1898. HOLMES, G. et PATON, L. — Trans. Ophth. Soc. U. K., 45:447, 1925. ICHIKAWA, K. — Klin. Mbl. Augenh., 47:73, 1909. JANSKY, J. — Ztschr. jugendl. Schwachsinn, 3:86, 1910. JENNY, E. — Beitrag zur Kenntnis der Varianten der Gaucherschen und Niemann-Pickschen Krankheit. In-Diss., Bâle, 1930. JERVIS, G. A. — J. Neuropathol., 11:4, 1952. JUNIUS, P. — Ztschr. f. Augenh., 76:225, 1932. KARPE, G. — Acta Ophthalmologica, suppl. 24, 1, 1945. KILCHHERR, H. — Beitrag zur Kenntnis der Niemann-Pickschen Krankheit. Inaug. Diss., Zürich, 1930. KLENK, E. — a) Ztschr. f. physiol. Chemie, 229:151, 1934; b) Ztschr. f. physiol. Chemie, 262:128, 1939. KNOX, R. A. et RAMSEY, G. W. — Ann. Int. Med., 6:218, 1932. KNOX, WAHL et SCHMEISSER — Bull. Johns Hopkins Hosp., 27:1, 1916. KNUTTI, R. E. — California Med., 72:60, 1950. KUF, H. — a) Ztschr. f. ges. Neurol. u. Psychiat., 95:169, 1925; b) Ztschr. f. ges. Neurol. u. Psychiat., 109:453, 1927; c) Ztschr. f. ges. Neurol. u. Psychiat., 139:802, 1932; d) Ztschr. f. ges. Neurol. u. Psychiat., 145:565, 1933. LEBER, TH. — Die Krankheiten der Netzhaut. Graefe-Saemisch: Hb. d. Augenheilk., Bd. VII/2, p. 1225, Leipzig, 1916. LEDERER, M. — Arch. Path., 6:90, 1928. LEY, R. A. — J. Beige de Neurol. et Psychiat., 40:57, 1940. MAC MILLAN, J. A. — Amer. J. Ophth., 31:1567, 1948. MANDLEBAUM, F. S. et DOWNEY, H. — Bull. Johns Hopkins Hosp., 27:109, 1916. MARINESCO, G. — a) J. Psychol. u. Neurol., 31:210, 1925; b) Encéphale, 22:665, 1927; c) J. Psychol. u. Neurol., 41:1, 1930-1931. MAYOU, M. S. — Trans. Ophth. Soc. U. K., 24:142, 1904. MERKSAMER, D. et KRAMER, B. — J. Pediat., 14:51, 1939. MEYER, A. — Arch. f. Psychiat., 94:211, 1931. MOHR, M. — Arch. f. Augenheilk., 41:285, 1900. NIEMANN, A. — Jahrbuch f. Kinderheilk., 79:1, 1914. NORMAN, R. M. et WOOD, N. — J. Neurol. a. Psychiat., 4:175, 1941. OATMANN, E. L. — Amer. J. Med. Sc., 142:221, 1911. OSTERTAG, B. — Arch. f. Psychiat., 75:355, 1925. PESME, P. et VERGER, P. — Bull. et Mém. Soc. Franç. Ophtal., 59:56, 1946. PFANDLER,

U. — a) Arch. J. Klaus-Stift., 21:311, 1946; b) Schweiz. Med. Wschr., 76:1128, 1946; c) Helvet. Med. Acta, 20:216, 1953. PICK, L. — a) Med. Klinik, 20:1526, 1561, 1774 et 1812, 1924; b) Ergebnisse d. Inn. Med. u. Kinderheilk., 29:519, 1926. PICK, L. et BIELSCHOWSKY, M. — Klin. Wschr., 6:1631, 1927. PONCHER, H. G. — Amer. J. Dis. Child., 42:77, 1931. POYNTON, PARSONS et HOLMES — Brain, 29:180, 1906. REEVES, D. L. et ANDERSON, L. R. — Bull. Los Angeles Neurol. Soc., 6:177, 1941. RICHTER, R. et PARMELEE, A. H. — Amer. J. Dis. Child., 50:111, 1935. RINTELEN, F. — Arch. f. Augenheilk., 109:332, 1935. ROCHLINY, R. et L. — Cité par GOLDFEDER. ROGALSKI, T. — Arch. f. Psychiat., 47:1195, 1910. RÖNNE, H. — Klin. Mbl. f. Augenheilk., 47:73, 1909. ROTHSTEIN, J. et WELT, S. — Amer. J. Dis. Child., 62:801, 1941. RUTISHAUSER, E. — Schweiz. Med. Wschr., 72:677, 1942. SACHS, B. — a) J. Nerv. a. Ment. Dis., 14:541, 1887; b) J. Nerv. a. Ment. Dis., 21:475, 1896. SAVINI-CASTANO, TH. et SAVINI, E. — Ztschr. f. Kinderheilk., 7:321, 1913. SCHAFFERSTEIN, S. J. — Acta Paediatrica, 10:523, 1931. SCHAFFER, K. — a) Neurol. Zbl., 24:386 et 437, 1905; b) Arch. f. Psychiat., 110:459, 1939. SCHIFF, E. — Jahrb. f. Kinderheilk., 112:1, 1926. SCHOB, F. — a) Zbl. f. ges. Neurol. u. Psychiat., 10:303, 1912; b) Pathologische Anatomie der m. Idiotie verbundenen Erkrankungen. In Bumke: Hdb. d. Geisteskr., J. Springer, Berlin, 1930, vol. 11, page 952. SCHUSTER, P. — Arch. f. Augenheilk., 64:1, 1909. SIEGMUND, E. — Verhandl. d. deutsch. path. Ges., 18:59, 1921. SJÖGREN, T. — Hereditas, 14: 197, 1931. SJÖVALL, E. et ERICSSON, E. — Acta Path. & Microbiol. Scand., Suppl. 16:160, 1933. SLOME, D. — J. Genet., 27:363, 1933. SMETANA, H. — Virchows Archiv f. path. Anat., 274:697, 1930. SOBOTKA, EPSTEIN et LICHTENSTEIN — Arch. Pathol., 10:677, 1930. SPIELMEYER, W. — a) Neurol. Cbl., 24:620, 1905; b) Neurol. Cbl., 25:51, 1906; c) Zbl. f. Ges. Ophthal., 10:161, 1923; d) Klin. Wschr., 12:1273, 1933. STEWART, D. S. ST. — Brit. med. J., 1:101, 1929. STOCK, W. W. — Klin. Mbl. f. Augenh., 46:225, 1908. SZYMANSKI, J. — Bull. Mém. Soc. Franç. Ophthal., 40:449, 1927. TAY, W. — a) Trans. Ophthal. Soc. U. K., 1:55, 1881; b) Trans. Ophthal. Soc. U. K., 4:158, 1884. THANNHAUSER, S. J. — Lipidoses. Oxford Univ. Press, 2ème éd., New York, 1950. TORRANCE, H. W. — Glasgow Med. J., 97:193, 263 et 341, 1922. TOW, A. et WECHSLER, H. F. — New York State J. Med., 33:203, 1933. VERHOEFF, R. H. — Arch. of Ophthal., 38: 107, 1909. VIDEBAEK, A. — a) Acta Paediatrica, 37:95, 1949; b) Acta Paediatrica, 41:355, 1952. VILLANI, G. — a) Boll. d'Ocul., 12:1328, 1933; b) Atti 38 Cong. Soc. Oftal. Ital., 11:324, 1949. VOGT, H. — a) Monatschr. f. Psychiat. u. Neurol., 18:161 et 310, 1906; b) Monatschr. f. Psychiat. u. Neurol., 22:403 et 490, 1907. WAGNER, E. — Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., 114:37, 1949. WALTER, F. K. — Ztschr. f. ges. Neurol. u. Psychiat., 40:349, 1918. WANDLESS, H. W. — New York Med. J., 89:953, 1909. WASCOWITZ, B. — Amer. J. Dis. Child., 42:356, 1931. WEBER, F. P. — Ophthalmoscope. 8:166, 1910. WERNCKE, TH. — Klin. Mbl. f. Augenheilk., 100:665, 1938. WILDI, E. — Contribution à l'étude anatomo-pathologique et chimique de la maladie de Tay-Sachs. Thèse N° 1978, Université de Genève, 1950. WINKEL, W. OP DEN — Ztschr. f. Neurol., 171:378, 1941. WOLFSOHN — Arch. Int. Med., 16:257, 1915. WYBURN-MASON, R. — Brit. J. Ophthal., 27:145 et 193, 1943.

### *Maladie de Gaucher.*

AGHION, H. — La maladie de Gaucher dans l'enfance. Thèse de Paris, 1934. ANDERSON, J. P. — J. Amer. Med. Ass., 101:979, 1933. ATKINSON, F. R. B. — Brit. J. Child. Dis., 35:1, 1938. BAMATTER, F. et SIERRO, A. — Rev. d'Oto-Neuro-Ophth., 21:356, 1949. BIRD, A. — Brain, 71:434, 1948. BOVAIRD, D. — Amer. J. Med. Sc., 120:377, 1900. BRILL, N. E. — Amer. J. Med. Sc., 121:377, 1901. BRILL, N. E. et MANDLEBAUM, M. — Amer. J. Med. Sc., 146:863, 1913. BYCHOWSKI, Z. — Wien. Klin. Wschr., 24:1519, 1911. COLLIER, W. A. — Trans. Path. Soc. London, 46:148, 1895. DANIELSON, HALL et EVERETT — Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 49:569, 1942. DEBRÉ, BERTRAND, GRUMBACH et BARGETON — Arch. Franç. Pédiat., 8:38, 1951. EAST, F. et SAVIN, L. H. — Brit. J. Ophthal., 24:611, 1940. EP-

STEIN, E. et LORENZ, K. — Zeitschr. f. physiol. Chemie, 192:145, 1930. FLEISCHHACKER, H. et KLIMA, R. — Münch. med. Wschr., 2:2051, 1936. GIAMPALMO, A. — Arch. "E. Maragliano" Pat. e Clin., 1:219, 1946. GIRGENSOHN, KELLNER et SUDHOF — Klin. Wochenschr., 32:57, 1954. GROEN, J. — Blood, 3:1238, 1948. HALLIDAY, DEUEL, TRAGERMAN et WARD — J. Biol. Chem., 132:171, 1940. HAMPERL, H. — Virchows Arch. f. path. Anat., 271:147, 1929. HERNDON, C. N. et BENDER, J. R. — Amer. J. Hum. Gen., 2:49, 1950. JENNY, E. — Beitrag zur Kenntnis der Varianten der Gaucherschen u. Niemann-Pickschen Krankheit. Inaug. Diss., Bâle, 1930. KLENK, E. — a) Verhandl. d. Ges. f. Verdauungskr., 14:6, 1939; b) Ztschr. f. physiol. Chem., 262:128, 1939; c) Ztschr. f. physiol. Chem., 267:128, 1940. KLENK, E. et RENNKAMP, F. — Ztschr. f. physiol. Chem., 272:280, 1942. KÖHNE, G. — Beitr. path. Anat., 102:512, 1939. LANGE, C. DE — Acta Paediatrica, 27:34, 1939. LIEB, H. — Ztschr. f. physiol. Chem., 170:60, 1927. LIEB, H. et MLADENOVIC, M. — Ztschr. f. physiol. Chem., 181:208, 1929. MONCRIEFF, A. — Arch. Dis. Child., 5:265, 1930. MORGANS, M. E. — Lancet, 253:576, 1947. OBERLING, CH. et WORINGER, P. — Rev. Franç. Pédiat., 3:475, 1927. OTTENSTEIN, SCHMIDT et THANNHAUSER — Blood, 3:1250, 1948. POLONOWSKI, J. — C. R. Acad. Sc., 215:443, 1942. REBER, M. — Jahrb. f. Kinderheilk., 105:277, 1924. REDSLOB, E. et GERY, L. — Ann. Oculist., 169:865, 1932. REICH, SEIFE et KESSLER — Medicine, 30:1, 1951. RETTIG, P. — Berl. Klin. Wschr., 1909, p. 2046. RUSCA, C. L. — Atti Soc. Lomb. Sc. Med. e Biol., 9:354, 1920. SCHAIRER, E. — a) Virchows Arch. f. path. Anat., 309:726, 1942; b) Virchows Arch. f. path. Anat., 315:395, 1948. SCHLAGENHAUFER, F. — Virchows Arch. f. path. Anat., 187:129, 1907. STRANSKY, E. et CONCHU, T. L. — Ann. Paediat. (Bâle), 177:319, 1951. STRANSKY, E. et DAUIS-LAWAS, D. F. — Amer. J. Dis. Child., 78:694, 1949. THANNHAUSER, S. J. — Lipidoses. Oxford University Press, New York, 1950, p. 456. WILDI, E. — Contribution à l'étude anatomo-pathologique et chimique de la maladie de Tay-Sachs. Thèse N° 1978, Genève, 1950. WORINGER, P. — Méd. Inf., 41:190, 1934.

*Xanthomatoses, maladie de Hand-Schüller-Christian, granulome éosinophile, hyperlipémie essentielle.*

ACKERMAN, A. J. — Amer. J. Roentgenol., 58:733, 1947. ADDISON, T. et GULL, W. — Guy's Hosp. Rep., 7:265, 1851. ALBERTI, O. — Radiol. Med., 11:517, 1924. ALVORD, R. M. — Arch. Int. Med., 84:1002, 1949. ARNING, E. — Arch. f. Dermat. u. Syph., 105:290, 1910. ATKINSON, F. R. B. — Brit. J. Child. Dis., 34:28, 1937. BABEL, J. — a) Arch. d'Ophthal., 11:35, 1951; b) Arch. d'Ophthal., 14:489, 1954. BARKER, N. W. — Ann. Int. Med., 12:1891, 1939. BEGAUX-VAN BOVEN — Bull. Soc. Belge d'Ophthal., 85:136, 1946. BEHAEGEL — Cité par FROEHLICH. BEHR, C. — Graefes Arch. f. Ophthal., 136:403, 1937. BELLER, A. J. et KORNBLUETH, W. — Brit. J. Ophthal., 35:220, 1951. BENEDEK, L. — Conf. Neurol., 1:221, 1938. BENEDETTI, G. — Omnia Medica, 29:1, 1951. BERARDINELLI, W. — Arq. Brasil. de Endocrinol., 3:5, 1953. BLOOM, KAUFMAN et STEVENS — Arch. Dermat. a. Syph., 45:1, 1942. BOAS, E. P. et ADLERSBERG, D. — J. Mount Sinai Med. Hosp., 12:84, 1945. van BOGAERT, SCHERER et EPSTEIN — Une Forme Cérébrale de la Cholestérolémie Généralisée. Masson édit., Paris, 1937. BREHMER, W. et LÜBBERS, P. — Virchows Arch. f. path. Anat., 318:394, 1950. BRUINS, J. W. — Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 97:2651, 1953. BRUTON, O. C. et KANTER, A. J. — Amer. J. Dis. Child., 82:153, 1951. BÜRGER, M. — Die Klinik der Lipoidosen. In Klinische Fortbildung, Urban & Schwarzenberg, Berlin, 1934, II vol.:583. BÜRGER, M. et GRÜTZ, O. — Arch. f. Dermat. u. Syph., 166:542, 1932. CAMMERMEYER, J. — Nord. Med., 29:617, 1946. CAMPBELL-WILDER, H. — Trans. Amer. Ophthal. Soc., 43:323, 1945. CARRY — Lyon Méd., 32:225, 1879. CASUCCIO, C. — Osteopatie rare. Ediz. Scient. Istituto Rizzoli, Bologna, 1949. CHAUFFARD, A. et LAROCHE, G. — Sem. Méd., 30:241, 1910. CHAUFFARD, LAROCHE et GRIGAUT — Ann. de Méd., 8:321, 1920. CHESTER, W. — Virchows Arch. f. path. Anat., 279:561, 1930. CHIARI, H. — Ergeb. allg. Path. u. path. Anat., 24:396, 1931. CHRISTIAN, H. A. — a) Contributions to Med. a. Biol. Res., 1:390, 1919, New York, P. B. Hoeber; b) Med. Clin. North Amer., 3:849, 1920.

- CLARK, D. B. et CRITCHLEY, M. — Proc. Roy. Soc. Med., 44:689, 1951. COCKAYNE, E. A. — Inherited abnormalities of the skin. Oxford Univ. Press, 1933:86. CREYSEL, JEUNE, FÉROLDI et BONNET — J. Méd. Lyon, 32:463, 1951. CURTIS, A. C. et CAWLEY, E. P. — Arch. Dermat. a. Syph., 55:810, 1947. DANDY, W. E. — Orbital Tumours. O. Priest edit., New York, 1941. DAVIDSON, PILZ et ZELLER — Amer. J. Ophthal., 34:233, 1951. DECKEN, R. — Arch. f. Kinderheilk., 128:50, 1943. DIETRICH, H. — Virchows Arch. f. path. Anat., 212:119, 1913. DUCHOSAL, P. W. et RUTISHAUSER, E. — Helv. Med. Acta, 10:223, 1943. DUNPHY, E. B. — Cité par DAVIDSON, PILZ et ZELLER. ELSCHNIGG, H. H. — a) Graefes Arch. f. Ophth. 115:487, 1925; b) Klin. Mbl. f. Augenh., 74:723, 1925. FABER, M. — Acta Med. Scand., 118:436, 1944. FAGGE, C. H. — Trans. Path. Soc. London, 19:434, 1868. FASIANI, G. M. — Minerva Chir., 1:14, 1946. FASOLD, A. — Arch. f. Rassen u. Ges. Biol., 16:54, 1924-25. FEIGENBAUM, A. et SONDERMANN, G. — Klin. Mbl. f. Augenh., 73:448, 1924. FERRANTE, A. et MORO, F. — Ann. Ottal. e Clin. Ocul., 77:193, 1951. FLIEGELMAN, WILKINSON et HAND — Arch. Dermat. a. Syph., 58:409, 1948. FRANCESCETTI, A. et KLEIN, D. — Acta XVI Cong. Ophthal. Britannia 1950, p. 158-193. FRANÇOIS, J. — J. Génét. Hum., 1:103, 1952. FRANÇOIS, RABAEY et DEBEIR — Ann. d'Ocul., 187:165, 1954. FRENCH, G. S. — Canad. Med. Ass. J., 38:435, 1938. FRIHMANN-DAHL, J. et FORSBERG, R. — Acta Radiol., 12:254, 1931. FRISCHKNECHT, W. — Helv. Paediat. Acta, 4:144, 1949. FROEHLICH, A. L. — Les xanthomatoses. Ed. "Acta Med. Belgica", Bruxelles, 1951. GARAHAN, LASCANO GONZALEZ, GAMBIRASSI et MAGALHAES — Arch. Arg. de Pediat., 22:3, 1944. GASKINS, SCOTT et KESSLER — Pediatrics, 11:480, 1953. GIAMPALMO, V. — Atti Soc. Ital. Patol., 2:35, 1951. GOTTRON, H. — Arch. f. Dermat. u. Syph., 182:691, 1942. GRANCINI, L. E. — Boll. Ocul., 19:267, 1940. GRASSO, E. et NEGRI, M. — Med. Internaz., 59:171, 1951. GREEN, W. T. et FARBER, S. — J. Bone and Joint Surg., 24:499, 1942. GROSS, P. et JACOX, H. W. — Amer. J. Med. Sc., 203:673, 1942. GRUNWALD, K. — Dtsche Ztschr. Nervenheilk., 138:243, 1935. GUILLAIN, BERTRAND et GODET-GUILLAIN — Rev. Neurol., 74:249, 1942. GWYNNE, C. N. — Rep. Soc. Stud. Dis. Child., 5:318, 1905. HAND, A. — a) Arch. Pediat., 10:673, 1893; b) Amer. J. Med. Sc., 162:509, 1921. HARBITZ, F. — Norsk. Mag. Laegevidensk., 97:695, 1936. HARSLOF, E. — Acta Med. Scand., 130:140, 1948. HEATH, P. — Arch. Ophthal., 10:342, 1933. HERZENBERG, H. — a) Virchows Arch. f. path. Anat., 260:110, 1926; b) Virchows Arch. f. path. Anat., 269:614, 1928. HESS, F. O. — Verhandl. deutsch. Kongr. Inn. Med., 46:355, 1934. HOEVE, J. VAN DER — Lipoidoses and scleromalacia perforans. North Holland Publ. Co., Amsterdam, 1948. HOLT, AYLWARD et TIMBRES — Bull. Johns Hopkins Hosp., 64:279, 1939. JAENSCH, P. A. — Klin. Mbl. f. Augenheilk., 92:158, 1934. JAFFE, H. L. et LICHTENSTEIN, L. — a) Amer. J. Pathol., 16:595, 1940; b) Arch. Pathol., 37:99, 1944. JONES, A. B. — Arch. Int. Med., 13:1068, 1939. JUNIUS, P. — Ztschr. f. Augenheilk., 76:129, 1932. KLEINBERG, S. — Bull. Hosp. Joint Dis., 1:120, 1940. KNAAPP, A. — Arch. Ophthal., 11:141, 1934. KORNERUP, V. — Familial hypercholesterolaemia and xanthomatosis. Thèse, Kolding Danemark, Ed. K. Joersensen, 1948. LANE, G. C. et GOODMAN JR., J. — Arch. Dermat. a. Syph., 32:377, 1935. LANE, C. W. et SMITH, M. G. — Arch. Dermat. a. Syph., 39:617, 1939. LEHZEN, G. et KNAUSS, K. — Virchows Arch. f. path. Anat., 116:85, 1889. LETTERER, E. — a) Verhandl. Gesellsch. Verdauungs- u. Stoffwechselkr., 14:12, 1938; b) Dtsch. Med. Wschr., 73:147, 1948. LEVY, B. M. — J. Pediat., 29:367, 1946. LOVE, F. M. et FASHENA, G. J. — J. Pediat., 32:46, 1948. LYON, E. et MARUM, G. — Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr., 40:463, 1929. MALLOY, T. B. — a) New Engl. J. Med., 223:149, 1940; b) New Engl. J. Med., 227:955, 1942. MERRITT, K. K. et PAIGE, B. H. — Amer. J. Dis. Child., 46:1368, 1933. MONTGOMERY, H. — a) Proc. Staff Meet. Mayo Clin., 12:641, 1937; b) J. Invest. Dermat., 1:325, 1938; c) Med. Clin. North Amer., 24:1249, 1940. MONTGOMERY, H. et OSTERBERG, A. E. — Arch. of Dermat., 37:373, 1938. MÜLLER, C. — Arch. Int. Med., 64:675, 1939. MUSCATELLO, F. — Rass. Ital. Ottal., 5:108, 1936. NOVER, A. et GOEBEL, A. — Klin. Mbl. f. Augenheilk., 124:29, 1954. OBERHOFF, K. — Arch. f. Augenheilk., 108:464, 1934. OFFRET, G. — Les tumeurs primitives de l'orbite. Masson édit.,

Paris, 1951. OTANI, D. et EHRlich, J. C. — Amer. J. Pathol., 16:479, 1940. PETERS, G. — Deut. Zeitschr. f. Nervenheilk., 169:446, 1953. PICK, L. — Amer. J. Med. Sc., 185:453, 1933. PICK, L. et PINKUS, F. — a) Mschr. f. prakt. Dermat., 5:46, 1908; b) Dermat. Ztschr., 16:827, 1909; c) Arch. f. Dermat. u. Syph., 99:465, 1910. PINKUS, F. — Klin. Mbl. f. Augenheilk., 90:145, 1933. PLAUT, F. et RUDY, H. — Ztschr. f. Neurol. u. Psychiat., 148:423, 1933. POENSGEN, A. — Virchows Arch., 91:350, 1883. POLANO, M. K. — Arch. f. Dermat. u. Syph., 181:139, 1941. PONSSETI, I. — J. Bones a. Joint Surg., 30:811, 1948. REESE, H. et BARETA, J. — J. Neuro-path. a. Exper. Neurol., 9:385, 1950. RAYER, P. F. O. — Traité Théorique et Pratique des Maladies de la Peau. Paris, 1836. REFSUM, S. — a) Heredopathia atactica polyneuritiformis: a familial syndrome not hitherto described. Grundt, Tancem, Oslo, 1946; b) J. Nerv. Mental Dis., 116:1046, 1952. REFSUM, SALOMONSEN et SKATVEDT — J. Pediat., 35:335, 1949. ROGERS, R. M. — Amer. J. Ophthal., 17:1141, 1934. RÖTTH, A. v. — Klin. Mbl. f. Augenheilk., 92:675, 1934. ROWLAND, R. S. — Brenemann's Pract. of Pediat., vol. 3, chap. 23, p. 15-84, 1948. SALAZAR DE SOUSA, C. — Rev. Portug. Pediat., 13:93, 1950. SALAZAR DE SOUSA, C. et MENDES, A. — Sem. Hôp. Paris, 27:33, 1951. SCHAJOWICZ, F. et POLAK, M. — Arch. Histol. Norm. y Patol. (Buenos Aires), 3:47, 1946. SCHICK, B. et SPERRY, W. M. — Amer. J. Dis. Child., 77:164, 1949. SCHMIDT, E. — Arch. Dermat. u. Syph., 140:408, 1922. SCHNEIDER, C. — Allg. Ztschr. f. Psychiat., 104:144, 1936. SCHÜLLER, A. — Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr., 23:12, 1915-16. SIEGMUND, H. — Münch. Med. Wschr., 85:1617, 1938. SIWE, ST. — Advances in Pediat., 4:117, 1949, Interscience Publishers, New York. SNAPPER, J. et PARISEL, C. — Quart. J. Med., 2:407-417, 1933. STECHER, R. M. et HERSH, A. H. — Science, 109:61, 1949. SUAREZ, M. — Rev. Esp. de Pediat., 6:1, 1950. SVENDSEN, M. — Acta Med. Scand., 104:235, 1940. THANNHAUSER, S. J. — Lipidoses. Oxford University Press, New York, 1950. THANNHAUSER, S. J. et MAGENDANTZ, H. — Ann. Int. Med., 11:1662, 1938. THIBIERGE, G. — Ann. Dermat. Syph., 5:318, 1894. THIEL, H. L. et TREXLER, E. — Klin. Mbl. f. Augenheilk., 123:202, 1953. THOMA, K. H. — Amer. J. Orthodontics a. Oral Surg., 29:641, 1943. TÖRÖK, L. — Ann. Dermat. Syph., 4:1109, 1893. VAMPRE, E. — a) Bol. Soc. Med. e Cir. de São Paulo, 14:27, 1930; b) Rev. Sud-Amér. de Méd. et Chir., 1:459, 1930. VAMPRE, VILLAÇA et DELAPE — Rev. Assoc. Paulista de Med., 11:293, 1937. VINDITTI, D. — Chir. Org. Movimento, 34:429, 1950. VLAVIANOS, G. — Dtsche Ztschr. f. Nervenheilk., 127:248, 1932. WALLGREN, A. — Amer. J. Dis. Child., 60:471, 1940. WALTHARD, B. et ZUPPINGER, A. — Schw. Med. Wschr., 79:618, 1949. WHEELER, J. M. — a) Arch. Ophthal., 5:161, 1931; b) Arch. Ophthal., 11:214, 1934. WHEELER, M. — Trans. Amer. Ophthal. Soc., 43:349, 1945. WILKINSON, HAND et FLIEGELMAN — Ann. Int. Med., 29:671, 1948. ZWERGIUS, E. — Acta Oto-Laryng., 35:596, 1947.

### *Manifestations lipidiques au niveau des paupières, du globe et de l'orbite.*

ADDISON, TH. et GULL, W. — Guy's Hosp. Reports, 7:265, 1851. ADLERSBERG, D. — Amer. J. Med., 11:600, 1951. ADLERSBERG, PARETS et BOAS — J. Amer. Med. Ass., 141:246, 1949. AMMON, von — Klin. Darstell. d. Angebor. Krankh. d. Auges u. d. Augenlider, 3:20, 1841. ANELLI, D. — Boll. d'Ocul., 15:263, 1936. APERT, PECHERY et ROUILLARD — C. R. Soc. Biol., 72:822, 1912. ARNING, E. et LIPPMANN, A. — Ztschr. Klin. Med., 89:107, 1920. ARRUGA, H. — Arch. Oftal. Hisp. Amer., 32:356, 1932. ARZT, L. — Arch. f. Dermat., 126:809, 1919. ATTIAH, LABIB et EL-BAYADI — Bull. Ophthal. Soc. Egypt., 44:14, 1951. ATTIAS, G. — a) Graefes Arch. f. Ophth., 81:405, 1912; b) Graefes Arch. f. Ophth., 81:505, 1912; c) Ztschr. f. Augenhk., 28:539, 1912. AUBINEAU, E. — a) Bull. Mém. Soc. Franç. d'Opht., 35:224, 1922; b) Ann. d'Ocul., 159:580, 1922; c) Bull. Mém. Soc. Franç. d'Opht., 42:283, 1929. BABEL, J. — a) Arch. d'Opht., 10:5, 1950; b) Bull. Mém. Soc. Franç. d'Opht., 64:112, 1951; c) Arch. d'Opht., 11:35, 1951; d) Graefes Arch. f. Ophth., 153:520, 1953; e) Arch. d'Opht., 14:489, 1954. BARDELLI, L. — Boll. d'Ocul., 3:833, 1924. BARLOW, TH. — Trans. Path. Soc., 35:405, 1884. BELGERI, SATTANOWSKY et MALBRAN — Arch. Oftal. Buenos Aires, 10:95, 1935. BELLER, A. J.

- et KORNBLUETH, W. — Brit. J. Ophthal., 35:220, 1951. BERNSTEIN, WILLIAMS, HUMMEL, SHEPARD et ERICSON — J. of Pediat., 14:570, 1939. BIETTI, G. B. — a) Klin. Mbl. f. Augenhk., 99:737, 1937; b) Boll. d'Ocul., 21:636, 1942. BIRCH-HIRSCHFELD, A. — Graefes Arch. f. Ophth., 58:207, 1904. BISCHLER, V. — Klin. Mbl. f. Augenhk., 104:351, 1939. BLOCH, B. — Brit. J. Dermat., 43:61, 1931. BLOEM, GROEN et POSTMA — Quart. J. Med., 5:517, 1936. BLOOMFIELD, A. L. et SHENSON, B. — Stanford Med. Bull., 5:185, 1947. BOAS, E. P. — a) J. Mount Sinai Hosp., 12:79, 1945; b) Coronary artery disease. Chicago Year Book Publ., 1949. BOAS, E. P. et ADLERSBERG, D. — J. Mount Sinai Hosp., 12:84, 1945. BOAS, PARETS et ADLERSBERG — Amer. Heart J., 35:611, 1948. BONNET, PAUFIQUE et BONAMOUR — Bull. Soc. d'Opht. Paris, 1934:225-228. BRAUN, W. et WEYHBRECHT, H. — Arch. f. Dermat., 194:538, 1952. BRILL, N. E. — Amer. J. Med. Sc., 121:377, 1911. BRUGSCH, J. T. — a) Med. Klinik, 37:1224, 1941; b) Ztschr. klin. Med., 143:333, 1943-44. BÜRGER, M. et GRÜTZ, O. — Arch. f. Dermat., 166:542, 1932. BÜRGER, M. et MÖBNIS, W. — Klin. Wschr., 13:1349, 1934. BÜRGER, M. et SCHLOMKA, V. — Ztschr. f. Ges. Exp. Med., 61:465, 1928. CACCHIONE, A. — Note e Riv. Psichiat. (Pesaro), 64:149, 1935. CAMPBELL, W. H. — Tr. Amer. Ophthal. Soc., 63:323, 1945. CANNEYT, J. van — Bull. Mém. Soc. Franç. d'Opht., 61:169, 1948. CANNEYT, J. van et KLUYSKENS, J. — Bull. Mém. Soc. Franç. d'Opht., 61:177, 1948. CAVARA, V. — Boll. d'Ocul., 16:1, 1937. CHALATOW — Anisotrope Verfettung. Iena, 1922. CHAUFFARD, A. et LAROCHE, G. — Sem. Méd., 30:241, 1910. CHUMA, M. — Virchows Arch. f. path. Anat., 242:275, 1923. CHURCH, W. M. — Bartholom. Hosp. Reports, 10:65, 1874. COATS, G. — Trans. Ophth. Soc. U. K., 32:53, 1912. CONWAY, J. A. et LÖWENSTEIN, A. — Brit. J. Ophthal., 27:49, 1943. COPPEZ, M. H. — Bull. Soc. Belge d'Opht., 42:38, 1920. CORKILL, N. L. — Ann. Trop. Med. a. Parasit., 32:333, 1938. CORRÊA MEYER, J. — Ophthalmos, 1:127, 1939. DANDY, W. E. — Orbital Tumours. Priest, New York, 1941. DAVIDSON, PILZ et ZELLER — Amer. J. Ophthal., 34:233, 1951. DREYFUSS, M. — Graefes Arch. f. Ophth., 125:67, 1930. DUKE-ELDER, St. — a) Textbook of Ophth., 2:1993, 1938; b) Textbook of Ophth., 3:2421, 1945; c) Textbook of Ophth., 5:4987, 1952. DUNPHY, E. B. — Amer. J. Ophth., 33:1579, 1950. EAST, T. et SAVIN, L. — Brit. J. Ophth., 24:611, 1940. ELSCHNIG, H. H. — Graefes Arch. f. Ophth., 115:487, 1925. ENGELKING, E. — Klin. Mbl. f. Augenhk., 79:721, 1927. FABER, M. — Acta Med. Scand., 74:545, 1946. FAGGE, C. H. — Trans. Path. Soc., 19:434, 1868. FASIANI, G. M. — Minerva Chir., 1:14, 1946. FASOLD, A. — Arch. f. Rassen u. Gesellschaftsbiol., 16:54, 1925. FERBER, J. et APPERMAN, I. — Med. J. a. Rec., 75:815, 1927. FERRANTE, A. et MORO, F. — Ann. Ottal. e Clin. Ocul., 77:193, 1951. FINNEY, MONTGOMERY et NEW — J. Amer. Med. Ass., 99:1071, 1932. FISCHER, F. P. — Ophthalmologica, 102:226, 1941. FISCHER, F. P. et ANCONA, S. — Acta Ophth., 14:406, 1936. FOLDES, F. F. et MURPHY, A. J. — Proc. Soc. Exp. Biol., 62:215, 1946. FORNI, S. — Arch. d'Opht., 11:541, 1951. FOX — Brit. J. Dermat., 7:178, 1895. FRANCESCHETTI, A. — Schieck u. Brückner, Kurzes Hdb. d. Augenhk. Vol. 1. J. Springer, Berlin, 1930. FRANCESCHETTI, A. et BISCHLER, V. — Ann. d'Ocul., 183:737, 1950. FRANCESCHETTI, A. et FORNI, S. — a) Boll. d'Ocul., 31:1, 1952; b) Ophthalmologica, 125:342, 1953. FRANCESCHETTI, A. et JADASSOHN, W. — Dermatologica, 108:1, 1954. FRANCESCHETTI, KLEIN, FORNI et BABEL — Acta 16. Conc. Ophth. (Britannia), 1950:157-283. FRANÇOIS, J. — a) Arch. d'Opht., 50:549, 1933; b) Ann. d'Ocul., 182:409, 1949; c) Ann. d'Ocul., 184:97, 1951; d) J. Génét. Hum., 1:103, 1952. FROELICH, A. L. — Les xanthomatoses. Edit. "Acta Medica Belgica", Bruxelles, 1951. FROTSCHER, H. H. — Xanthelasmatozis als Ausdruck erblicher Lipoidstoffwechselstörung (Lipoidosis). Diss., Leipzig, 1936. GARN, St. M. et GERTLER, M. M. — New England J. Med., 242:283, 1950. GAUCHER et HERSCHER — Ann. Dermat., 30:961, 1899. GERTLER, M. M. et GARN, St. M. — Science, 112:14, 1950. GERTLER, GARN et LERMAN — Circulation, 2:205, 1950. GILBERT, W. — Arch. f. Augenhk., 100-101:328, 1929. GOFMAN, JONES, LINDGREN, LYON, ELLIOTT et STRISOWER — Circulation, 2:161, 1950. GOFMAN, LINDGREN, ELLIOTT et MANTZ — Science, 111:166, 1950. GOODMAN, SHUMAN et GOODMAN — J. Pediat., 16:596, 1940. GOTTRON, H. — Arch. f. Dermat. u. Syph., 182:691, 1942. GOULD, R. G. — Amer. J. Med., 11:209, 1951.

- GRAEFE, A. von — Berl. Klin. Wschr., 4:323, 1867. GRAF, K. — Zschr. f. Augenhk., 91:278, 1937. GRANCINI, L. E. — Boll. d'Ocul., 19:267, 1940. GRÖNVALL, H. — a) The relative frequencies in different age groups and the extent of palpebral xanthelasma. Festival paper to Malthe Ljungdahl, p. 215, Lund, 1947; b) Acta Opth., 31:241, 1953. GROSS, P. et JACOX, H. W. — Amer. J. Med. Sc., 203:673, 1943. GROSSMANN, E. E. et HITZ, J. B. — Arch. of Opth., 40:570, 1948. HAEMMERLI, V. — Klin. Mbl. f. Augenh., 97:745, 1936. HAMBRESIN, L. — Bull. Soc. Opht. Paris, 1934, 484. HARDY, W. F. — Amer. J. Opth., 7:39, 1924. HARTMANN, K. — a) Klin. Mbl. f. Augenh., 109:555, 1943; b) Klin. Mbl. f. Augenh., 113:271, 1948. HEATH, P. — Arch. Opth., 10:342, 1933. HERWAARDEN, A. van — Nederl. Tijdschr. Geneesk., 1936, 5513. HINNEN, E. — Ztschr. f. Augenh., 45:129, 1921. HIRSCHBERG, J. — Arch. f. Augenh., 4:63, 1874. HOEVE, J. van der — a) Nederl. Tijdschr. Geneesk., 1931 II, 4733; b) Arch. Opth., 11:111, 1934; c) Ophthalmologica, 102:315, 1941; d) Lipoidoses and scleromalacia perforans. Amsterdam, 1948. HOLT, AYLWARD et TIMBRES — Bull. Johns Hopkins Hosp., 64:279, 1939. HOPGOOD, W. C., WARD et TIMBRES — Bull. Johns Hopkins Hosp., 64:279, 1939. HOPGOOD, W. C. — New England J. Med., 238:429, 1948. HOPKINS, BLACK et ROSS — Arch. Dermat. a. Syph., 39:239, 1939. HUTCHINSON, J. — a) Trans. Med. Chir. London, 54:171, 1871; b) Trans. Clin. Soc. London, 22:241, 1889; c) Brit. Med. J., 1908 I, 969. HYDE, J. N. — J. Cut. a. Gen. Urin. Dis., 5:329, 1887. JADASSOHN, W. — Dermatologica, 102:366, 1951. JADASSOHN, FRANCESCETTI et GOLAY — Dermatologica, 108:225, 1954. JAENSCH, P. A. — a) Erg. allg. Path. u. Anat., 26:193, 1933; b) Klin. Mbl. f. Augenhk., 92:158, 1934; c) Graefes Arch. f. Opth., 133:361, 1935. JOEL, E. — Klin. Wschr., 3:269, 1924. JONES, GOFMAN, LINDGREN, LYON, GRAHAM, STRISOWER et NICHOLS — Amer. J. Med., 11:358, 1951. JUNIUS, P. — Ztschr. f. Augenhk., 76:129, 1932. KAISER, J. H. — Klin. Mbl. f. Augenhk., 76:126, 1926. KALT, M. — Traité Franc. d'Opht. Masson & Cie., Paris, 1939. Vol. III, p. 1022-1026. KASHII, T. — Acta Soc. Opth. Jap., 34:472, 1930. KATZ, RHODES et GEORGE — Amer. J. Med. Sc., 225:120, 1953. KAUFFMAN, M. L. — Amer. J. Opth., 26:1205, 1943. KAWAMURA — Die Cholesterinesterverfettung. Iena, 1911. KEYS, A. — J. Amer. Med. Ass., 1947:1514, 1951. KINNEY, V. C. — Int. J. Med. Surg., 40:152, 1927. KLATSKIN, G. — Int. Clin., 3:13, 1941. KNAPP, H. C. — Amer. J. Opth., 22:1239, 1939. KOLEN, A. — Zbl. f. ges. Opth., 20:319, 1928-29. KORNERUP, V. — a) Familiær hypercholesterolaemi og xanthomatose. Thèse, Copenhagen, 1948; b) Arch. Int. Med., 85:396, 1950. KREIBIG — Klin. Mbl. f. Augenhk., 112:93, 1947. KREN — Dermat. Wschr., 98:692, 1934. LANDESBURG, M. — Klin. Mbl. f. Augenhk., 24:399, 1886. LE-PARD, C. W. — Arch. Opth., 32:37, 1944. LEVITT, J. M. — Arch. Opth., 18:813, 1937. LEWIS, N. — a) Brit. J. Opth., 34:506, 1950; b) Brit. J. Opth., 36:325, 1952. LIEBIG, H. — Klin. Wschr., 20:538, 1941. LIEBIG, H. et KOTTLORS, W. — Klin. Wschr., 20:643, 1941. LIEBRECHT — Arch. f. Dermat., 137:141, 1921. LIETO-VOL-LARO, A. de — a) Arch. di Ottal., 18:345, 1910; b) Arch. di Ottal., 20:292, 1913. LINDER, A. — Statistische Methoden für Naturwissenschaftler, Mediziner und Ingenieure. Birkhäuser, Bâle, 1951. 2e éd. LINT, A. van et STEINHAUS, J. — Bull. Mém. Soc. Franç. Opht., 29:570, 1912. LIPPI, M. et ARGIOLAS, L. — Minerva Med., 41:307, 1950. LÖWENSTEIN, A. — a) Klin. Mbl. f. Augenhk., 96:765, 1936; b) Trans. Opth. Soc. U. K., 62:159, 1942. LYON, E. et MARUM, G. — Fortschr. Röntgenstrahlen, 40:463, 1929. MACHLIS, S. A. D. — J. Amer. Med. Ass., 83:1428, 1924. MACKENZIE, S. — Trans. Path. Soc., 33:370, 1882. MAGNASCO, M. — Saggi Oftal., 4:97, 1928. MALBRAN, J. L. et MANZITTI, E. — Ann. d'Ocul., 184:679, 1951. MALBRAN, PANNESA et VIDAL — Ophthalmologica, 126:369, 1953. MARBAIX — Bull. Soc. Belge Opht., 64:117, 1932. MARBLE, A. et SMITH, R. M. — Arch. Opth., 15:86, 1936. MARIE, P. et LAROCHE, G. — Sem. Méd., 31:361, 1911. MARUCCI, L. — Boll. d'Ocul., 20:331, 1941. MARX, P. — Bull. Mém. Soc. Franç. Opht., 61:155, 1948. MASSON, P. — Ann. Anat. Path., 3:417 et 657, 1926. MAWAS, J. — a) Bull. Travaux Fondation Opht. Rothschild, 2:91, 1913; b) Ann. d'Ocul., 151:437, 1914; c) Comm. pers., 1954. MC DONAGH, J. E. R. — Brit. J. Dermat., 24:85, 1912. McNEE, J. W. — Textbook of the Practice of Medicine. F. N. Price, 1937, p. 841. MEYER, G. — Graefes Arch. f. Opth., 119:41, 1927. MICHEL, J. v. — a) Krankheiten der Lider.

- Graefe-Saemisch, Vol. III, Kap. IV, 1874, p. 425-428; b) Graefe-Saemisch, Vol. 5, II Abt. II Aufl. 1908, p. 210-215. MIESCHER, G. et STORCK, H. — *Dermatologica*, 102: 366, 1951. MONTGOMERY, H. — *J. Investig. Dermat.*, 1:325, 1938. MONTGOMERY, H. et OSTERBERG, A. E. — *Arch. of Dermat.*, 37:373, 1938. MORRISON, HALL et CHANEY — *Amer. J. Med. Sc.*, 216:32, 1948. MÜLLER, C. — a) *Acta Med. Scand. Suppl.*, 89:75, 1938; b) *Nord. med.*, 1939 II, 1183; c) *Arch. Int. Med.*, 64:675, 1939. MULOCK HOUWER, A. W. — *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 78:2456, 1934. MUSCATELLO, F. *Rass. Ital. Ottal.*, 5:108, 1936. NACHOD, G. R. — *Amer. J. Ophth.*, 32:1747, 1949. NOBLE, G. — *Dermat. Wschr.*, 26:877, 1932. NOOTHOVEN van GOOR, J. M. et SCHALY, G. A. — *Wien. Arch. Inn. Med.*, 22:101, 1931. NOVER, A. et GOEBEL, A. — *Klin. Mbl. f. Augenh.*, 124:29, 1954. O'BRIEN, C. S. et BRALEY, A. E. — *J.A.M.A.*, 107:931, 1936. OFFRET, G. — *Les Tumeurs Primitives de l'Orbite*. Masson & Cie., Paris, 1951. ONCLEY, J. L. et GURD, F. R. N. — The lipoproteins of human plasma. *In* Tullis, J. L.: *Blood cells and plasma proteins*. Acad. Press, New York, 1953, p. 337-357. ORMSBY, O. S. et MONTGOMERY, H. — *Xanthoma*. *In* *Diseases of the skin*. 7th edit., H. Kimpton, London, 1948, 694-707. ORZALES, F. — *Rass. Ital. Ottal.*, 16:393, 1947. PAGE, KIRK, LEWIS, THOMPSON et van SLYKE — *J. Biol. Chem.*, 111:613, 1935. PANICO, E. — *Boll. d'Ocul.*, 13:405, 1934. PARKER, W. R. et CULLER, A. C. — *Amer. J. Ophth.*, 13:573, 1930. PAUFIQUE, CHAVANNE et PROST — *Bull. Soc. Franç. Ophth.*, 60:101, 1947. PAUFIQUE, ETIENNE et BONNET — *Ann. d'Ocul.*, 183: 81, 1950. PAUFIQUE, L. et MOREAU, P. G. — *Ann. d'Ocul.*, 186:1065, 1953. PEREZ LLORCA — *Arch. Soc. Oft. Hispano-Amer.*, 9:280, 1949. PETERS, J. P. et MAN, E. B. — *J. Clin. Investig.*, 22:707, 1943. PILLAT — *Dermat. Wschr.*, 98:693, 1934. PINCUS, L. — *Klin. Mbl. f. Augenhk.*, 94:369, 1935. PINKUS, F. et PICK, L. — *Dtsch. Med. Wschr.*, 34:1426, 1908. PLAUT, F. et RUDY, H. — *Zschr. f. ges. Neurol.*, 148:422, 1933. PLEWES, L. W. — *Arch. Path.*, 17:177, 1934. POENSGEN, A. — a) *Virchows Arch. f. path. Anat.*, 91:350, 1883; b) *Virchows Arch. f. path. Anat.*, 102: 410, 1885. POLANO, M. K. — a) *Arch. f. Dermat.*, 174:213, 1936; b) *Arch. f. Dermat.*, 181:139, 1941. POLLITZER, S. — *New York Med. J.*, 70:73, 1899. POLLIZER, L. — *Dermat. Studien*, 10, 1910. POMERANTZ, KELLY et KOWAL — *Connecticut Med. J.*, 15:902, 1951. POTVIN, M. — a) *Bull. Soc. Belge Ophth.*, 73:86, 1936; b) *Bull. Soc. Belge Ophth.*, 77:160, 1938. PRÉLAT, P. — *Traité d'Ophthalmologie*, vol. 4. Masson & Cie., Paris, 1939. PRINGSHEIM, J. — *Dtsch. Med. Wschr.*, 34:2145, 1908. RATTNER, RODIN et GRAFFIN — *Arch. Dermat. a. Syph.*, 58:510, 1948. RAYER, P. F. O. — *Traité Théorique et Pratique des Maladies de la Peau*. Paris, 1896. REESE, A. — *J. Amer. Med. Ass.*, 107:937, 1936. RHODES, J. E. — *Laryngoscope*, 16:801, 1906. RINTELEN, F. — a) *Über Lipoidosen und ihre Beziehungen zur Augenheilkunde*. *In* Löhlein, W.: *Zeitfragen der Augenhk.*, F. Enke, Stuttgart, 1938:354-368; b) *Schweiz. Med. Wschr.*, 72:515, 1942. ROCHA, H. — *Ophthalmos*, 2:372, 1940-41. ROGERS, P. M. — *Amer. J. Ophth.*, 17:1141, 1934. ROHRSCHEIDER, W. — a) *Klin. Mbl. f. Augenhk.*, 74:93, 1925; b) *Graefes Arch. f. Ophth.*, 115:535, 1925; c) *Graefes Arch. f. Ophth.*, 118:131, 1927. RÖSSLE, R. — *Verh. Ges. f. Verdauungs u. Stoffwechsellkr.*, 14:133, 1938. ROWLAND, R. — *Arch. Int. Med.*, 42:611, 1928. SCHAAF, F. — *Zbl. f. Hautkr.*, 35:1 et 193, 1931. SCHAAF, F. et WERNER, A. J. — *Arch. f. Dermat.*, 162:217, 1930. SCHAEFER, DRACHMAN, STEINBERG et ADLERSBERG — *Amer. Heart J.*, 46:99, 1953. SCHMIDT, E. — a) *Dermat. Ztschr.*, 21:137, 1914; b) *Arch. f. Dermat.*, 140:408, 1922. SCHNYDER, W. — *Klin. Mbl. f. Augenhk.*, 101:494, 1939. SCHÖNHEIMER, R. — *Virchows Arch. f. path. Anat.*, 249:1, 1924. SCHREIBER, L. — *Die Kankheiten der Augenlider*. Graefe-Saemisch, Hdb. d. *Augenhk.* 3. Aufl., J. Springer, Berlin, 1924:267-273. SCHÜLLER, A. — *Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr.*, 23:12, 1915-16. SCOTT, C. L. — *South Med. J.*, 241:165, 1931. SEDAN, J. et VALLES, A. — *Bull. Mém. Soc. Franç. d'Ophth.*, 59:127, 1946. SENA, J. A. et CERBONI, F. C. — *Arch. de Oft. Buenos Aires*, 23:79, 1948. SHERBER, D. A. et LEVITES, M. M. — *J. Amer. Med. Ass.*, 152:682, 1953. SHORE, S. C. et SCHRIRE, V. — *Clin. Proc.*, 6:138, 1947. SIEBENMANN — *Arch. f. Laryngol.*, 20:101, 1908. SIEMENS, H. W. — *Arch. f. Dermat.*, 136:159, 1921. SMITH, W. F. — *Trans. Path. Soc.*, 28:236, 1877. SOSMAN, M. C. — a) *Amer. J. Roentgenol.*, 23:581, 1930; b) *J. Amer. Med. Ass.*, 98:110, 1932. STEIN — *Klin. Mbl. f. Augenhk.*, 86:408, 1931.

STEINER, A. et DOMANSKI, B. — Arch. Int. Med., 71:397, 1943. STRÖMGREN, E. — Acta Psychiat., 7:823, 1932. SWAHN, B. — Scandinavian J. of Clin. & Lab. Investigat., vol. 5, suppl. 9, C. B. Boktryckeri A. B., Lund, 1953. SYSI, R. — Brit. J. Ophth., 34:369, 1950. SZILY, A. v. — Klin. Mbl. f. Augenhk., 71:30, 1923. THANN-HAUSER, S. J. — Lipidoses. Oxford Univ. Press, New York, 1950. THIEL, H. L. et TREIXLER, E. — Klin. Mbl. f. Augenhk., 123:202, 1953. TÓTH, Z. — Klin. Mbl. f. Augenhk., 91:502, 1933. TOUTON, K. — Vierteljahrshchr. f. Dermat. u. Syph., 12:3, 1885. TSOPELAS, B. — Ann. d'Ocul., 183:435, 1950. UCHIYAMA, T. — Virchows Arch. f. path. Anat., 277:631, 1930. UMADZUME, K. — Acta Soc. Ophth. Jap., 34:1, 1930. UNNA, P. S. — Die Histopathologie der Hautkrankheiten. In Orth, J.: Lehrb. d. speciellen anat. Anatomie. Pt 8 (suppl. pt II). A. Hirschwald, Berlin, 1894. URBACH, E. — Lipidstoffwechselerkrankungen der Haut. In Jadassohn, J.: Hdb. d. Haut u. Geschl. Krankh., XII/2, J. Springer, Berlin, 1932:238-374. VALLES, A. — Bull. Soc. Ophth. France, 1949, 211. VEENENDAAL, M. — Tigdschr. v. Diergeneesk., 64:913, 1937. VERSE, M. — a) Münch. Med. Wschr., 63:1074, 1916; b) Zieglers Beitr. z. path. Anat., 63:789, 1917; c) Virchows Arch. f. path. Anat., 250:252, 1924; d) Klin. Mbl. f. Augenhk., 74:110, 1925. VERSE, M. et ROHR-SCHNEIDER, W. — Klin. Wschr., 3:1528, 1924. VIDAL, F. et WEIL, B. H. — Ann. d'Ocul., 185:778, 1952. VILLANI, G. — a) Boll. d'Ocul., 12:1328, 1933; b) Atti 38<sup>o</sup> Cong. Sec. Ital., 11:324, 1949. VILLARD, H. — Arch. d'Ophth., 23:364, 1903. VIRCHOW, R. — Virchows Arch. f. path. Anat., 52:504, 1871. VOGT, A. — a) Graefes Arch. f. Ophth., 106:73, 1921; b) Atlas der Spaltlampenmikroskopie des lebenden Auges. J. Springer, Berlin, 1930, vol. 1:68 et 125; c) Lehrbuch und Atlas der Spaltlampenmikroskopie des lebenden Auges. Schweiz. Druck u. Verlaghaus, Zürich, 1942, vol. 3. VOGT, WAGNER, RICHNER et MEYER — Arch. f. Jul. Klausstift., 14:475, 1939. WAGENER, H. P. — Amer. J. Ophth., 5:521, 1922. WALDEYER — Virchows Arch. f. path. Anat., 52:318, 1871. WALSH, F. B. — Clinical Neuro-Ophthalmology. Williams a. Wilkins Co., Baltimore, 1947:843-847. WALTHARD, B. et ZUPPINGER, A. — Schweiz. Med. Wschr., 79:618, 1949. WATRIN, J. — Xanthélasma, Xanthome. In Encyclopédie méd.-chir. Dermatologie, 12060-D. Paris, 1938. WEBER, F. P. — Proc. Roy. Soc. Med., 24:677, 1931. WEINDEL, T. — Lidxanthom und Hypercholesterinämie. Diss., München, 1929. WESSELY, K. — Henke-Lubarsch XI/3. Hdb. d. spez. path. Anat., J. Springer, Berlin, 1937:614-620. WHITE, C. E. — New England J. Med., 212:10, 1935. WILKINSON, HAND et FLIEGELMAN — Ann. Int. Med., 29:671, 1948. WILKS — Cité par C. H. Fagge. Tr. Path. Soc., 19:434, 1868. WOLFF, E. — a) Lancet, 1:888, 1951; b) Brit. J. Dermat., 63:296, 1951; c) Bull. et Mém. Soc. franç. d'Ophth., 1951, 370. YASUDA, K. — Jap. J. Dermat. 43:83, 1938. YOKOTI, J. — Acta Soc. Ophth. Jap., 42:2282, 1938. ZEEMAN, W. P. C. — In Berens, C.: The Eye and its Diseases, 2e édit. Saunders & Co., Philadelphia, 1949:510. ZEEMAN, W. P. C. et GROEN, J. — Geneesk. Bladen uit Kliniek en Laborat. Harlem, 41:375, 1947.

### *Protéïnose lipidique (Urbach-Wiethe).*

BRAUN, W. et WEYBRECHT, H. — Arch. F. Dermat. u. Syph., 194:538, 1952. LUTZ — Schw. Med. Wschr., 52:572, 1922. MIESCHER, G. — Jahrb. f. Kinderheilk., 44:189, 1925. MONTGOMERY, H. et HAVENS, F. Z. — Arch. Otolaryng., 29:650, 1939. NAGER — Schw. Med. Wschr., 55:306, 1925. RAMOS E SILVA, J. — Arch. Dermat. a. Syph., 47:301, 1943. RÖSSLE, R. — Arch. p.l. Sc. Med., 50:155, 1927. SENDRAIL, M. et BAZEX, A. — Ann. de Dermat. et Syph., 21:166 et 241, 1941. SIEBENMANN, F. — Arch. f. Laryngol., 20:101, 1908. TRIPP, R. N. — New York State J. Med., 36:619, 1936. URBACH, E. et WIETHE, C. — Virchows Arch. f. path. Anat., 273:285, 1929. WISE, F. et REIN, C. R. — Arch. Dermat. a. Syph., 37:201, 1938.

### *Polydystrophie de Pfaundler-Hurler (gargoylisme).*

ANDERSSON, B. et TANDBERG, O. — Acta Paediatrica, 41:161, 1952. ASHBY, STEWART et WATKIN — Brain, 60:149, 1937. BAMATTER, BARDET et BLANC — Ann. Paediat., 178:374, 1952. BERLINER, M. L. — Arch. Ophth., 22:97, 1939. BIND-

- SCHEDLER, RODIER et HEINTZ-BERTSCH — Rev. Franç. Pédiat., 14:116, 1938.
- BINSWANGER, E. et ULLRICH, O. — Ztschr. f. Kinderheilk., 54:699, 1933. BÖCKER, E. — Ztschr. f. Kinderheilk., 63:688, 1943. BRANTE, G. — Scand. J. Clin. a. Lab. Invest., 4:43, 1952. CAFFEY, J. — Bull. Hosp. Joint Dis., 12:38, 1951. COCKAYNE, E. A. — Proc. Roy. Soc. Med., 30:104, 1936. COLE, IRVING, LUND, MERCER et SCHNEIDER — Arch. Dermat. a. Syph., 66:371, 1952. CORDES, F. C. et HOGAN, M. J. — Arch. Ophth., 27:637, 1942. DEBRE, MARIE et THIEFFRY — Sem. Hôp. Paris, 22:309, 1946. ELLIS, SHELDON et CAPON — Quart. J. Med., 1936:119-139.
- FRANCESCHETTI, A. et FORNI, S. — Acta XVI Cong. Ophth. Britannia, 1950:224-227. FRANÇOIS, J. et DETRAIT, C. — Ann. Paediat., 174:145, 1950. FRANÇOIS, J. et RABAEY, M. — Ann. d'Ocul., 185:784, 1952. GILLESPIE, J. B. et SIEGLING, J. A. — J. Bone a. Joint Surg., 22:171, 1940. GREEN, M. — J. Neuropath. a. Exper. Neurol., 7:399, 1948. GUY, E. et LERIQUE, J. — Arch. Franç. Pédiat., 7:594, 1950.
- HENDERSON, J. L. — Arch. Dis. Child., 15:201, 1940. HENDERSON, MAC GREGOR, THANNHAUSER et HOLDEN — Arch. Dis. Child., 27:230, 1952. HOGAN, M. J. et CORDES, F. — Arch. Ophth., 32:287, 1944. HORSCH, K. — Arch. Orthop. u. Unfallchir., 34:536, 1934. HUNTER, C. — Proc. Roy. Soc. Med., 10:104, 1916-17. HURLER, G. — Ztschr. f. Kinderheilk., 24:220, 1919-20. HUSLER, J. — Hdb. der Kinderheilk. (Pfaundler-Schlossman) 4. Aufl., Berlin, F. C. W. Vogel, 1931. Bd. 1:696. JACCOTTET, M. — Ann. Paediat., 160:11, 1943. JELKE, H. — Ann. Paediat., 177:355, 1951. JERVIS, G. A. — a) Arch. Neurol. a. Psychiat., 47:943, 1942; b) Arch. Neurol. a. Psychiat., 63:681, 1950. JEWESBURY, R. C. et SPENCE, J. C. — Proc. Roy. Soc. Med., 14:27, 1921. KNY, W. — Ztschr. f. Kinderheilk., 63:366, 1942. KRESSLER, R. J. et AEGERTER, E. E. — J. Pediat., 12:579, 1938. LAHDENSUU, S. — Mschr. f. Kinderheilk., 92:340, 1943. LAHEY, LOMAS et WORTH — J. Pediat., 31:220, 1947. LAMY, JAMMET et AUSSANNAIRE — Arch. Franç. Pédiat., 6:172, 1949. LAMY, JAMMET, AUSSANNAIRE, PÉRIER et CHAPUT — Arch. Franç. Pédiat., 5:619, 1948. LANGE, GERLINGS, KLEYN et LETTINGA — Acta Paediat., 31:398, 1943-44. LANGE, C. de et WOLTRING, L. — Acta Paediat., 19:71, 1936-37. LINDSAY, REILLY, GOTHAM et SKAHEN — Amer. J. Dis. Child., 76:239, 1948. LUNDSTRÖM, R. — Nord Med., 33:41, 1947. MAC GILLIVRAY, R. C. — J. Ment. Sc., 98:687, 1952. MEYER, S. J. et OKNER, H. B. — Amer. J. Ophth., 22:713, 1939. MILLMAN, G. G. et WHITTICK, J. W. — J. Neurol., Neurosurg. a. Psychiat., 15:253, 1952. MONBRUN, KAPLAN, GRUMBACH, POTTER, CLEISZ et CRUCIANI — Arch. Franç. Pédiat., 6:290, 1949. NAIDOO, D. — J. Ment. Sc., 99:74, 1953. NJA, A. — Acta Paediat., 33:267, 1946. PAU, H. et RODECK, H. — Klin. Mbl. f. Augenheilk., 122:141, 1953. PAUFIQUE, VIALTEL et ETIENNE — Bull. Soc. Opt. France, 1950:683-684. PFAUNDLER, M. — Jahrb. f. Kinderheilk., 92:420, 1920. REILLY, W. A. — Amer. J. Dis. Child., 62:489, 1941. ROCHAT, G. F. — Ophthalmologica, 103:353, 1942. ROSS, HAWKE et BROWN — Arch. Dis. Child., 16:71, 1941. SAPUPPO, C. — Giorn. Ital. di Oft., 6:563, 1953. SARTORI, E. et BARUFFALDI, O. — Riv. di Anat. patol. e di Oncol., 7:153, 1953. SCHARF, J. — Graefes Arch. f. Ophth., 143:477, 1941. SCHINZ, H. R. — Erbarzt, 11:142, 1943. SCHINZ, H. R. et FURTWÄNGLER, A. — Deutsche Ztschr. f. Chir., 207:398, 1928. SCHMIDT, R. — Klin. Monatbl. f. Augenh., 100:616, 1938. SLOT, G. et BURGESS, G. L. — Proc. Roy. Soc. Med., 31:1113, 1936. STENS, E. — Ueber eine familiäre diffuse Hornhautdystrophie in Verbindung mit einer Osteoarthropathie rezessiven Erbgangs beobachtet bei 2 Geschwistern. Diss., Freiburg i.Br., 1938. STOECKEL, K. H. — Monatsschr. f. Kinderheilk., 86:348, 1941. STRAUSS, L. — Amer. J. Path., 24:855, 1948. TURPIN, R. et LAFOURCADE, J. — Sem. Hôp. Paris, 29:2312, 1953. TUTHILL, C. R. — Arch. Neurol. a. Psychiat., 32:198, 1934. WAARDENBURG, P. J. — Ophthalmologica, 99:307, 1940. WAGNER, F. — Ztschr. f. Kinderheilk., 69:179, 1951. WALSH, F. B. — Clinical Neuro-Ophthalmology. Williams & Wilkins, Baltimore, 1947. WASHINGTON, J. A. — Brennemann's Pract. of Pediatrics, Vol. 4, Chap. 30:1-10, 1948. WEXLER, D. — Arch. Ophth., 46:14, 1951. ZEEMAN, W. P. C. — Acta Ophthalmologica, 20:40, 1942.