

Le grand anatomiste Miltiadès Papamiltiadès (1907-1987) un des fondateurs de la cytologie grecque *

par G. ANDROUTSOS, et M. KARAMANOÛ **

Vie et carrière : première période

Miltiadès Papamiltiadès naquit le 9 août 1907 au village Dadi (Amphiclée) (au pied du mont Parnasse), de la province Locride du département de Phthiotide, où il acheva ses études primaires et secondaires. Son père Nicolas était instituteur et sa mère Athéna femme au foyer. Il entra à la Faculté de médecine de l'Université d'Athènes en 1925 et eut son diplôme avec mention "très bien" en 1931 (1). Le 17 février 1937, il obtint son doctorat à la faculté de Médecine d'Athènes (soutenance de la thèse *Recherches sur le développement de la caroncule chez l'homme et quelques animaux* avec mention "parfait". Du 3 novembre 1928 au 9 novembre 1931, il exerça les fonctions d'aide-assistant (préparateur) au Laboratoire d'Anatomie de la Faculté de Médecine d'Athènes sous la direction du professeur Georges Sclavounos (1869-1955). Dès lors, il commença à enseigner l'anatomie qu'il dispensa pendant quarante ans à des milliers d'étudiants (2). Du 9 novembre 1931 au 21 décembre 1933, il occupa un poste d'assistant au laboratoire d'histopathologie de la clinique universitaire ophtalmologique sous la direction du professeur Georges Cosmetatos (1876-1973). Du 21 décembre 1933 au 1er septembre 1945, il exerça les fonctions de chef des travaux pratiques d'anatomie au Laboratoire d'Anatomie sous la direction des professeurs Georges Sclavounos et Georges Apostolakès successivement. En même temps, du 1933 au 1939, il était collaborateur au laboratoire d'histologie et embryologie sous la direction du professeur Thémistocle Sclavounos. Du 16 février 1940 au 11 août 1941, il exerça aussi les fonctions de professeur d'anatomie et d'histologie à l'Académie nationale d'éducation physique d'Athènes. Pendant la guerre de 1940, il combattit sur le front albanais à titre de médecin aide-major de 2ème classe et dirigea un service militaire de chirurgie de montagne. Pendant l'occupation, il participa à la résistance nationale et quand il retourna à son poste au laboratoire d'anatomie, en 1945, a subi des insultes brutales par des éléments extrêmes. Cet événement l'a amené à postuler et à obtenir une bourse du gouvernement français pour faire un stage en France et continuer sa formation (2).

* Séance de novembre 2010.

** 1, rue Ipeirou 10433 Athènes, Grèce.

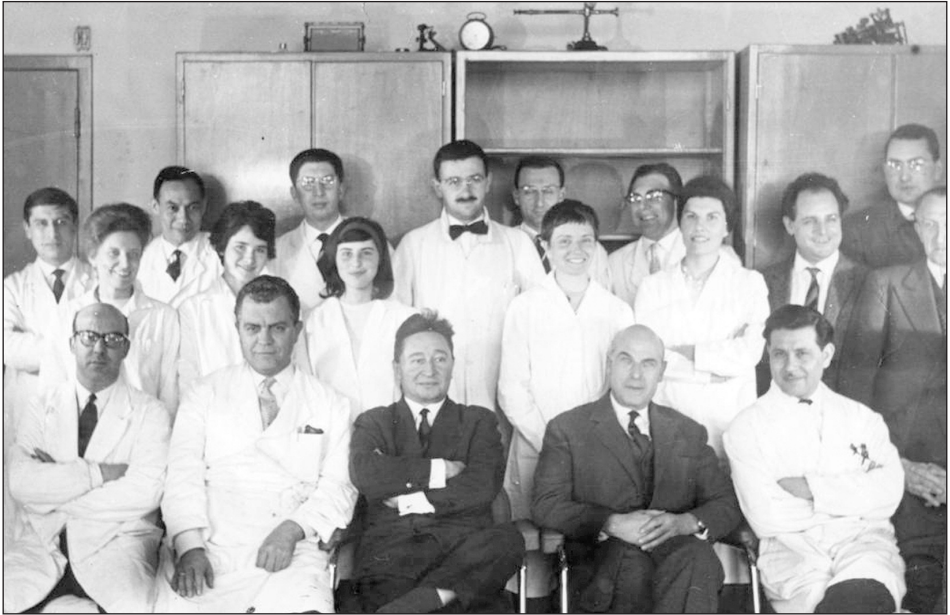


Fig. 1 : Papamiliadès entouré de ses collègues professeurs français au laboratoire d'anatomie de la Faculté de médecine de Paris, 1962.

Vie et carrière : deuxième période

À Paris, il passa dix-huit ans de travail intensif et fructueux. Il épousa, en 1957, Denise Lafitte, une Française de vingt-deux ans sa cadette, employée de la Cour des Comptes. Ils ont eu deux enfants, Athéna née en 1959 et Nicolas né en 1962. Denise fut une mère et une épouse idéale. À noter qu'aujourd'hui, vingt-trois ans après la mort du grand savant grec, Denise continue à résider en permanence en Grèce, qu'elle aime autant que la France.

De 1945 à 1962 Papamiliadès poursuivit sa carrière en se focalisant principalement sur l'étude de l'anatomie et de la cytologie. De décembre 1945 à janvier 1950, il fut assistant à titre étranger, en tant que boursier du gouvernement français, dans le laboratoire de la chaire d'anatomie de la Faculté de médecine (rue des Saints-Pères) sous la direction des professeurs Henri Rouvière (1875-1952) et Eugène Olivier successivement (Fig. 1). À partir de juin 1957, il fut chercheur au C.N.R.S. dans le but d'effectuer des recherches en anatomie, embryologie et histologie. De 1951 à 1953, il fut chef de laboratoire dans le laboratoire d'histologie et de cytologie du département d'endocrinologie de l'hôpital de Nanterre, sous la présidence du professeur Jean-Auguste Huet. Ensuite, de 1951 à 1962 il devint chef des travaux anatomiques et chef de laboratoire au laboratoire d'anatomie de la nouvelle faculté de médecine de Paris, sous la direction des professeurs Gaston Cordier (1902-1965) et André Delmas (1910-1999). À partir de 1957, ayant obtenu le titre de maître ès sciences médicales (professeur associé), il fut aussi collaborateur au laboratoire de l'Institut de paléontologie humaine, sous la direction du professeur Henri-Victor Vallois (1889-1981). En mars 1958, l'école de médecine de Panama l'a invité comme professeur d'anatomie, mais il n'a pas accepté la nomination en raison du climat tropical.

Il rentra en 1962 à Athènes où il a été élu professeur extraordinaire à la chaire d'anatomie descriptive de la Faculté de médecine de l'Université d'Athènes, succédant au défunt professeur Georges Apostolakes. En 1966, il fut élu Professeur titulaire. En 1968, il a été licencié par le régime dictatorial à cause de ses convictions démocratiques. De 1970 à 1972, il fut professeur à l'Institut d'anatomie de l'Université de Genève et du 15 février au 15 novembre 1972, il occupa le poste de consultant histopathologiste de l'Organisation Mondiale de la Santé en Chypre en dirigeant des recherches histopathologiques. Après la chute de la dictature, en 1974, il retourna à Athènes et à son poste à l'Université, où il resta jusqu'au 1977, année de sa retraite. Il mourut d'un accident vasculaire cérébral, à Athènes, le 24 juillet 1987, pendant la période de grande chaleur. Il fut enterré le 26 juillet dans sa ville natale d'Amphiclée (1). Il laissa derrière lui son épouse Denise et leurs deux enfants, Athéna, économiste, et Nicolas, architecte, qui vivent à Paris.

Autres distinctions - Membre de sociétés étrangères

Il a été élu membre du Conseil de l'Université d'Athènes pendant la période 1974-1975, président de l'Association cytologique grecque, président de la Société grecque de médecine préventive, président du 4ème congrès européen d'anatomie (1-4/9/1977) à Bâle, Suisse. En outre, il a été président inamovible honoraire de la Société internationale de lymphologie et président du congrès des anatomistes à Salonique. (Fig. 2).

Son œuvre anatomique

Enseignant et chercheur en anatomie pour plus de quarante ans, Papamiliadès a étudié méticuleusement le système lymphatique. Il inventa une nouvelle méthode d'investigation des vaisseaux lymphatiques par l'injection de colorant contribuant à la meilleure connaissance des voies lymphatiques à travers lesquelles les métastases se propagent (3). Il fut le premier à donner une description détaillée de l'infrastructure du système lymphatique des poumons. En plus, il démontra le rôle du premier mouvement respiratoire du nouveau-né sur les vaisseaux lymphatique du poumon (4). En effectuant des recherches sur le système lymphatique des organes génitaux de la femme, il démontra les altérations et la prolifération des ovaires, dues à leur rôle de véhicule d'hormones (5), (6). Ses conclusions furent adoptées entre autres par le Professeur Georges Papanicolaou.

L'éminent cytologiste

Une grande partie de la réputation internationale de Papamiliadès est due à la mise au point de nouvelles techniques et méthodes de coloration en cytologie exfoliative, en continuant l'œuvre de son compatriote et fondateur de la cytologie, Georges



Fig. 2 : *Le Pr. Miltiadès Papamiliadès peu avant sa retraite.*

Papanicolaou (1883-1962). Papamiltiadès doit sa notoriété en matière de cytologie aux études suivantes :

1) *Le cytodiagnostics de l'action de la folliculine*

L'objectif principal de cette étude est de fournir des informations aux praticiens afin de comprendre la valeur cytodiagnostics des frottis vaginaux. Pour ce but, est exposée la structure histologique normale des frottis vaginaux comme elle se présente dans les différentes étapes de la fonction ovarienne. Dans une section spéciale, sont montrées la technique de prélèvement, de fixation et de coloration des frottis vaginaux ainsi que l'influence de la fixation au résultat de la coloration et à la provocation de fausse éosinophilie. Dans cette étude, sont exposées la coloration de Papanicolaou et les colorations postérieures. Entre autre, une coloration spéciale développée par Papamiltiadès et appliquée uniquement aux frottis vaginaux hormonaux.

À cette époque différentes colorations avaient été proposées, afin de remplacer celle de Papanicolaou, comme celles de Shorr, Lichtwitz-Thierry, Fuller-Bondet, Magendie-Bernard, Veziris, Zerah, Romani et Isaac-Wurch. Papamiltiadès tenant compte des opinions d'éminents cytologistes de son époque et basé sur ses propres observations sur les propriétés des colorants, constata que ces nouvelles techniques de colorations ne donnaient pas de résultats plus satisfaisants que la méthode de Papanicolaou et en plus elles présentaient de nombreux défauts qui pouvaient affecter les résultats de l'examen. Pour éviter les défauts de ces nouvelles méthodes Papamiltiadès appliqua sa propre technique de coloration qui consistait en la coloration des noyaux de l'hématoxyline au sulfate de zinc, des éosinophiles à l'indicateur coloré (alazarine), et des basophiles et à un mélange basé sur le vert-lumière et sans acides libres. Cette méthode donnait une coloration stable, rapide et efficace en présentant moins de défauts que les autres méthodes et en différenciant parfaitement les éosinophiles des basophiles.

En plus, dans cette étude, sont exposés les éléments clés sur lesquels est basée l'interprétation des frottis vaginaux. Après l'analyse du rapport des éosinophiles et des cellules à noyau dense, est examiné le facteur (le quotient de la division de l'indice des éosinophiles par le rapport des cellules à noyau dense) en termes de résultats. Cet indice auquel certains cytologistes éminents (Pundel, Gaudefroy) ont donné une grande importance afin de caractériser l'action des œstrogènes, a été prouvé instable et dans certains cas pouvait entraîner des erreurs (7).

2) *Sur la composition de deux hématoxylines pour les colorations cytologiques*

Le motif de cette recherche était l'absence d'hématoxyline spécifique pour les colorations cytologiques, étant donné que les hématoxylines connues à cette époque, y compris celle de Harris, avaient été considérées par beaucoup de cytologistes comme non appropriées pour les colorations. La composition des ces deux hématoxylines conçues par Papamiltiadès était la suivante :

a. Hématoxyline au lugol

1% hématoxyline cristallisée en solution aqueuse	100 cc
5% sulfate d'aluminium en solution aqueuse	75 cc
Lugol 1 : 2 : 200	25 cc
Acide acétique	8 cc
Glycérine	50 cc

b. Hématoxyline au sulfate de zinc

1% hématoxyline cristallisée en solution aqueuse	100 cc
5% sulfate d'aluminium en solution aqueuse	50 cc

4% iodure de potassium en solution aqueuse	25 cc
5% sulfate de zinc en solution aqueuse	25 cc
Acide acétique	8 cc
Glycérine	50 cc

Leur action était rapide et le noyau a été coloré d'un bleu profond au noir. Le deuxième type de coloration était résistant à l'acidité des colorants mixtes utilisés aux colorations cytologiques. Grâce à leur composition l'hyperpigmentation du cytoplasme était évitée. Comme mentionné, Papamiltiadès avait observé que pendant les colorations cytologiques, le cytoplasme des éosinophiles n'était pas coloré tandis que celui des basophiles était légèrement coloré, chose qui facilitait la différenciation avec la coloration continue du protoplasme. Le réseau de chromatine du noyau était précisément coloré par l'hématoxyline au sulfate de zinc conforme aux méthodes courantes de l'époque appliquées à la coloration du cancer par de nombreux Laboratoires Universitaires (8). Cette coloration pouvait être utilisée pour tous les types des colorations histologiques et l'hématoxyline au lugol servait pour la coloration spécifique de l'hypophyse (9).

Beaucoup de professeurs éminents ont analysé et ont fait l'éloge des techniques de Papamiltiadès comme R. Tourneur, H. Riley (10) et B. Romeis. Le renommé cytologue belge, professeur J. Pundel, avec son collègue C. Lichtfus, ont présenté au Congrès d'obstétrique et de gynécologie, tenu à Bâle en 1956, la coloration à l'hématoxyline proposée par Papamiltiadès en combinaison avec la colorante de Shorr utilisée pour les colorations du cancer et dans la cytodiagnostics hormonale. À ce propos, ils ont mentionné que l'hématoxyline de Harris avait été remplacée par celle de Papamiltiadès qui donnait de meilleurs résultats de coloration au noyau en conservant la transparence du cytoplasme (11).

Aussi, les scientifiques américains G. Margolis et J. Pickett, ont constaté que l'hématoxyline au sulfate de zinc avait des propriétés histochimiques et ils l'ont utilisée dans deux nouvelles techniques de coloration histochimique de la myéline et du système nerveux central (12), (13).

3) *Étude critique et quelques notes pratiques sur les colorations des frottis vaginaux*

En raison de la propagation rapide des techniques cytodiagnostics introduites par Papanicolaou, de nombreux problèmes concernant la méthode avaient été créés. Le manque d'expérience pour la plupart des praticiens autant à l'application des techniques de la coloration du frottis qu'à l'évaluation de leur valeur, a été la cause des erreurs diagnostiques qui avaient provoqué la méfiance de beaucoup de cliniques. Dans cette étude Papamiltiadès a exposé les avantages et les défauts des colorations cytologiques différentes et il a démontré la supériorité de la méthode Papanicolaou (14). Les résultats de son étude ont été rapportés en détail par le professeur J. Pundel (15).

4) *Une méthode simple et rapide de coloration des frottis vaginaux hormonaux*

Cette méthode a obtenu en France le Brevet d'invention N° 1.092.272 de 1957. Il s'agit d'une coloration spéciale pour les frottis vaginaux hormonaux et elle est composée : a) De l'hématoxyline au sulfate de zinc (colorant nucléaire) ; b) De l'Acidochrome (colorant protoplasmique) ; c) Du Basochrome (colorant protoplasmique). Le grand avantage de cette méthode est d'avoir réduit au minimum le temps de la coloration et le nombre des manipulations. Elle colore avec la même précision les frottis secs ou humides. Elle est très stable et différencie parfaitement les éosinophiles des basophiles, en conservant la transparence du cytoplasme, et fait bien ressortir la structure du noyau (16). Cette méthode de coloration se différenciait des autres méthodes de l'époque parce

qu'elle s'appliquait aux frottis vaginaux qui n'étaient pas fixés immédiatement après le prélèvement, en donnant d'excellents résultats colorants. Ainsi, il n'était pas nécessaire de déplacer la patiente au laboratoire pour chaque prélèvement et le laborantin au lieu de réaliser la coloration séparée de chaque frottis, pouvait le colorer à la fin de cycle, en évitant les retards inutiles.

Outre l'importance pratique de cette méthode, elle était utilisée par de nombreux scientifiques comme un moyen de recherche et elle avait reçu plusieurs citations. Cette méthode de coloration était courante dans les laboratoires de biologie en France et à l'étranger (Allemagne, etc.), et était employée pour les recherches cytologiques du Dr A. Fillol (17) et pour l'étude des frottis de la muqueuse buccale (18).

5) *Une méthode de coloration rapide de l'hypophyse par l'hématoxyline au lugol*

De nombreuses techniques, proposées pour la coloration de l'hypophyse différaient principalement sur la composition de pigment pour les éosinophiles. Parmi eux, certains colorants étaient instables, tandis que d'autres n'étaient pas spécifiques pour les éosinophiles. Ainsi, les propriétés de ces colorants étaient souvent une source de confusion dans l'interprétation des cellules de l'hypophyse, comme de nombreux scientifiques l'avaient dépisté. Papamiltiadès a proposé une méthode rapide (temps de coloration 10 minutes) par rapport aux techniques déjà connues dont la durée prenait des heures. La composition du fixateur favorisait l'action de l'hématoxyline et les propriétés tinctoriales des cellules. L'hématoxyline au lugol avait une action bidirectionnelle a) coloration de noyau et b) la stabilisation de l'acétate de fuchsine dans le mélange pour la coloration des cellules érythrocytes. La tartrazine et plus spécialement le jaune naphthol faisaient la distinction entre les cellules hyper colorées de fuchsine tandis que le sulfate de zinc préparait l'action rapide des teintures pour les cellules cyanophiles (9). Cette méthode était tout à fait originale car elle n'était pas basée sur l'hématoxyline de Papamiltiadès, elle ne représentait pas la modification d'une autre méthode et elle n'était pas liée aux techniques connues de la coloration de l'hypophyse.

6) *L'action de l'hématoxyline au sulfate de zinc, des colorants nitrés (jaune de naphthol) et des oxyquinones (alizarine) dans les colorations cytologiques*

Cette étude a été communiquée au congrès internationale de la cytologie à Bruxelles en 1957 sous la présidence du professeur G. Papanicolaou (19).

7) *Cytologie du vagin des femmes atteintes de psoriasis*

Étude publiée avec la collaboration du professeur agrégé en dermatologie N. Belezos en 1968 (20).

8) *Le contrôle cytologique de l'épiderme avant les soins de la peau.* Communication orale au 35ème congrès mondial du Cidesco en 1979 à Monte-Carlo (21).

Conclusion

Papamiltiadès fut un enseignant hors pair qui forma des milliers d'étudiants. Comme professeur il était le chef d'une famille spirituelle reposant sur la confiance et sur l'union. Après sa retraite il continua son activité scientifique en accueillant avec une amabilité spontanée de nombreux jeunes scientifiques qui voulaient le consulter sur la cytologie exfoliative. Sa méthode de coloration fut adoptée par plusieurs laboratoires universitaires. Grec de naissance et Français d'esprit, il a laissé une œuvre scientifique importante centrée principalement sur la cytologie exfoliative et l'étude du système lymphatique. Ses travaux, écrits en langue française, ont contribué considérablement à la propagation de la pensée médicale française.

NOTES

- (1) ANDROUTSOS G. - Professor Miltiades Papamiltiades (1907-1987): 20 years since the death of an eminent Greek anatomopathologist and cytologist. *J. Buon*, 2007, 12 (1), p. 139-144.
- (2) ANDROUTSOS G. - MARKETOS S.- In memoriam Miltiades Papamiltiades (1910-1987) : eminent Greek anatomist and ambassador of Franco-Hellenic friendship. *Surg Radiol Anat.*, 1994, 16 (4), p. 445-448.
- (3) PISSAS A., PAPAMILTIADÈS M. - Our experience on anatomical injections of the lymphatic vessels. *Lymphology*, 1981, 14(4), p. 145-148.
- (4) CORDIER G., PAPAMILTIADÈS M., GEDARD G. - Les lymphatiques de bronches et des segments pulmonaires. *Bronches*, 1958, 8, p. 8-52.
- (5) PAPAMILTIADÈS M., CHALKIADAKIS J. - Studies to determine the arrangement of lymph vessels of the uterine corpus. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 1966, 26 (5), p. 864-865.
- (6) PAPAMILTIADÈS M. - Functional significance of the lymphatic connexions of the ovary with the neighbouring organs of the genital tract in women. *Rev. Fr. Gynecol. Obstet.*, 1971, 66 (5), p. 323-330.
- (7) PAPAMILTIADÈS M. - Le cytodagnostic de l'action de la folliculine. *Athènes médicale*, 1953, V. 4, p. 139-146.
- (8) PAPAMILTIADÈS M. - The composition of two hematoxylin for cytological staining. *Acta Anat (Basel)*, 1953 ; 19(1), p. 24-27.
- (9) PAPAMILTIADÈS M. - Une méthode de coloration rapide de l'hypophyse par l'hématoxyline au lugol. *Comptes Rendus de l'Association des Anatomistes*, 1955, p. 1151- 1153.
- (10) RILEY H. - Papamiltiades's Hematoxylin. *Stain Technology*, 1959, t. 34, p. 309.
- (11) PUNDEL J., LICHTFUS C. - Notification de la coloration cytologique des frottis vaginaux à l'hématoxyline-Shorr. *Gynaecologia*, 1957, v. 144, p. 58-60.
- (12) MARGOLIS G., PICKETT J. - Luxol fast blue - periodic acid – Schiff – hematoxylin. *Laboratory Investigation*, 1956, vol. 5, p. 464-469.
- (13) MARGOLIS G., PICKETT J. - Pas - Alcian blue - hematoxylin method. *Laboratory Investigation*, 1959, vol. 8, p. 142-143.
- (14) PAPAMILTIADÈS M., CORRE R. - Critical study and practical notes on the staining of vaginal smears. *Ann Biol Clin (Paris)*, 1954, 12(3-4), p. 187-195.
- (15) PUNDEL J. - *Acquisitions récentes en cytologie vaginale hormonale*. Masson, Paris, 1957.
- (16) PAPAMILTIADÈS M. - Une méthode simple et rapide de coloration des frottis vaginaux hormonaux. *Bulletin des Brevets d'invention no 1.092.272,1954*.
- (17) FILLOL A. - Le diagnostic cyto-hormonal par les frottis vaginaux. *Le Pharmacien Biologiste*, 1957, No 5, p. 23.
- (18) GUIARD É. - L'étude des frottis de la muqueuse buccale, variations expérimentales. *Annales d'Endocrinologie*, 1954, t. 15, p. 771.
- (19) PAPAMILTIADÈS M. - L'action de l'hématoxyline au sulfate de zinc, des colorants nitrés (jaune de naphthol) et des oxyquinones (alizarine) dans les colorations cytologiques. *Acta de l'Union Internationale contre le cancer*, 1958, no 4, p. 418-420.
- (20) PAPAMILTIADÈS M., BELEZOS N. - Vaginal cytology in psoriatic women. *Dermatologica*, 1968, 136(3), p. 160-172.
- (21) PAPAMILTIADÈS M. - Le contrôle cytologique de l'épiderme avant les soins de la peau. Communication orale au 35ème Congrès Mondiale du Cidesco en 1979 à Monte-Carlo.

RÉSUMÉ

Éminent anatomiste grec, le professeur Miltiades Papamiltiades a contribué considérablement à l'étude du système lymphatique et au développement des nouvelles méthodes de coloration en cytologie exfoliative. Grec de naissance et Français d'esprit, son œuvre écrite en langue française et dispersée dans des articles, des communications et des notes a contribué à la propagation de la pensée médicale française et à l'amitié franco-hellénique.

SUMMARY

The eminent Greek anatomist Professor Miltiades Papamiltiades contributed considerably to the study of lymphatic system and to the development of a new staining technique in exfoliative cytology. Born Greek and French in spirit, his work written in French language and scattered in articles, communications and notes contributed to the propagation of French medical thought and to the Hellenic - French friendship.