

## La Dysplasie Cytologique après Traitement avec les Agents Antimitotiques

A. Baserga

Au commencement de ce Symposium, très utilement organisé par Gedda et son Collaborateur Cardinali, il est bien de rappeler, une fois de plus, que toutes les substances cytostatiques causent une dépression directe des tissus qui ont un renouvellement cellulaire très rapide (moelle osseuse, épithélium de l'intestin, bulbes des cheveux, gonades, etc.).

Les substances « chimiothérapeutiques » ou « antinéoplastiques » (antimitotiques) manifestent leur action en bloquant le renouvellement cellulaire plus intensément dans les organes où le renouvellement même est plus actif. Le tableau histopathologique conséquent est un exemple de la *pathologie arégénérative* (Baserga, 1954). L'exemple le plus typique est celui de l'*entéropathie arégénérative* (Baserga, 1956), qui est facilement reconnaissable d'après la dislocation topographique entre les zones de prolifération et d'évolution.

D'autres syndromes arégénératives ont été étudiées (Baserga, 1960) en particulier: la glossopathie arégénérative, l'oesofagopathie arégénérative, la pancréopathie arégénérative, la proctopathie arégénérative, etc. Quelqu'un de ces syndromes peut démontrer un intérêt clinique comme preuve sémiologique, par exemple l'hypotrophie de la muqueuse du lèvre avec une accentuation de la transparence des veins submuqueuses, après un traitement cytostatique très prolongé.

Mais dans le rapport présent nous ne ferons pas des discussions sur les tableaux histologiques de la pathologie arégénérative après traitements aux cytostatiques et qui ont été beaucoup étudiés depuis 1953 en Ferrara, mais seulement sur les « aspects cytologiques » (dysplasie cytologique provoquée par les antimitotiques). Depuis 1948-49 on connaît le gigantisme cellulaire dû aux cytostatiques (« cellules mégamyéloïdes », Baserga et Marinone, 1949). A côté du gigantisme cellulaire il faut souligner d'autres aspects de dysplasie cellulaire qui sont à rapporter à l'action des cytostatiques, comme les vacuolisations cellulaires, les altérations enzymatiques, les anomalies érythroblastiques, etc.

Parmi les différents tableaux de la dysplasie cytologique due aux antimitotiques, nous croyons très importante l'observation faite par nous et jusqu'à présent moins étudiée, du gigantisme cellulaire provoqué par les cytostatiques au niveau des cellules de la muqueuse orale. On peut étudier très bien ces cellules au moyen du « scraping ».

Un problème important touche la question d'une éventuelle polyploïdie de ces cellules. Nous avons pu démontrer (Baserga et Castoldi, 1966) que dans un petit pourcentage de ces cellules géantes, il y avait une double chromatine sexuelle (deux Barr bodies). Dans ce cas la découverte d'une chromatine double témoigne une condition d'hyperdyploïdie consécutive à des altérations de la division cellulaire et n'a pas des rapports avec la double chromatine sexuelle que l'on peut retrouver dans des "superfemmes" (XXX).

L'appendix nucléaire aussi, ou « drumstick », qui est caractéristique de la femme dans les leucocytes neutrophiles, et qui a été décrite parfois comme double dans les superfemmes, peut être documentée double, comme condition d'hyperdiploïdie, aussi dans les leucocytes neutrophiles géants.

On doit chercher de reconnaître des altérations arégénératives ou dysplastiques, après des traitements aux cytostatiques aussi dans d'autres organes de malades soumis aux traitements antimittotiques prolongés. Nous avons ainsi observé l'association de l'atrophie de l'épithélium et du gigantisme cellulaire au niveau des alvéoles pulmonaires dans plusieurs cas de hémopathiques venus à mort après de longues traitements cytostatiques, par exemple dans un cas de corionépithéliome traité au Méthotrexate. Il s'agit d'un tableau histopathologique que nous proposons d'appeler « pneumopathie arégénérative ». Dameshek *et al.* ont décrit une forme de broncopathie atrophique provoquée par le Busulphan.

Dans notre Institut nous étudions au présent les altérations du pancréas exocrine et nous allons identifier la pancréopathie arégénérative provoquée par les antimittotiques, après des traitements cytostatiques très prolongés: elle est très importante, si l'on considère la rapidité relative du renouvellement cellulaire dans cet organe. Nous avons observé ces tableaux non seulement dans les animaux intoxiqués par la Vinblastine, la TEM etc. mais aussi dans des pancréas humains, enlevés autoptiquement dans des sujets hémopathiques, traités longtemps aux cytostatiques. On y a observé des phénomènes de gigantisme cellulaire et nucléaire, des phénomènes dégénératifs, etc.

Le temps à notre disposition ne nous permet pas de traiter des glandes endocrines, dont je vous parlerai demain, ni des altérations des antimittotiques au niveau d'autres organes tels que le rein, etc.

Je veux conclure seulement que, à côté des tableaux histopatologiques mieux connus depuis longtemps, les tableaux aussi de la dysplasie cytologique provoquée par les antimittotiques, montrent que les ainsi dits « side-effects » des antimittotiques ne sont pas occasionaux, mais dépendent de leur activité principale. Ces ainsi dits « side-effects » sont d'autant plus importants et précoces, que plus rapide est le renouvellement cellulaire mitotique, c'est à dire plus court le temps intercynétique.

### Résumé

Les substances antimittotiques causent des altérations pathologiques dues à la suspension du normal renouvellement cellulaire: de cela on réalise les tableaux anatomo-cliniques connus sous le nom de « pathologie arégénérative ». De plus, ces

---

substances causent beaucoup d'altérations cytologiques, c'est-à-dire vacuolisation cellulaire, altérations de l'activité enzymatique, gigantisme cellulaire, etc. Ces modifications constituent la « dysplasie cytologique par substances antimémitotiques », elles sont bien reconnaissables dans différents organes, autre que dans les organes hémo-poïétiques, par exemple dans le poumon et dans le pancréas. Le gigantisme cellulaire est particulièrement évident dans les cellules de l'épithélium labial: dans quelques-unes de ces cellules on observe aussi une duplicité des « corps de Barr ».

### Bibliographie

- BASERGA A. (1956). Primi elementi di patologia arigenerativa. *Minerva Med.*, 47: 247.  
— (1960). Aregenerative pathology of the digestive tract. *Panminerva Med.*, 2: 457.  
— MARINONE G. (1949). Megamyeloid cells and aminopterin. *Lancet*, 5: 1056.  
— CASTOLDI G. L. (1966). Sexual chromatin bodies and cytostatics. *Lancet*, 2: 106.

### SUMMARY

Antimitotic agents induce pathological alterations by suspension of the normal cellular renewal: it results the picture of the so called « aregenerative pathology ». Moreover, they induce cytological abnormalities, like cellular vacuolization, alterations of the enzymatic cellular pattern, cellular giantism, etc. These alterations constitute the « cytological dysplasia by antimetotic drugs ». They are easily recognizable in many organs, i.e. in the haemopoietic system, lungs and pancreas. Particularly evident is the cellular giantism in the labial epithelia: in some of these cells of gynecologically normal women two Barr bodies are observed.

### RIASSUNTO

Gli agenti antimetotici determinano alterazioni anatomopatologiche dovute alla sospensione del normale rinnovamento cellulare: ne conseguono i quadri della cosiddetta « patologia arigenerativa ». Inoltre essi inducono molte alterazioni citologiche, quali vacuolizzazioni cellulari, alterazioni del corredo enzimatico cellulare, gigantismo cellulare, ecc. Queste modificazioni costituiscono la « displasia citologica da antimetotici »: esse sono bene riconoscibili in molti organi, oltre che in quelli emopoietici, ad esempio nel polmone e nel pancreas. Particolarmente evidente è il gigantismo cellulare nelle cellule dell'epitelio labiale: in alcune di queste cellule si osserva duplicità dei corpi di Barr.

### ZUSAMMENFASSUNG

Die Cytostatica verursachen, durch Aufhebung der normalen pathologischen Regeneration der Gewebe, histologische Veränderungen, die Krankheitsbilder der « aregenerativen Pathologie » herbeiführen. Die Cytostatica verursachen ausserdem viele cytologische Abänderungen, z. B. Vakuolen, Enzymwirkungsveränderungen, Riesenzellen, u. s. w., welche eine besondere « cytologische Displasie » darstellen. Diese Veränderungen befinden sich nicht nur im Knochenmark, sondern auch in der Lunge, im Pankreas u. s. w. Die Riesenzellen sind im Lippenepithel besonders sichtbar: ein doppelter Barr-körper ist sichtbar in einigen Lippenzellen.