

# LA CELLULE CANCEREUSE

## I-) INTRODUCTION

## II-) INTERET DE LA QUESTION : 1- théorique 2- pratique

## III-) MOYENS D'ETUDE DE LA CELLULE CANCEREUSE :

- 1- cytologie
- 2- histologie
- 3- microscope électronique
- 4- cytotecnicienne et histo-enzymochimie
- 5- immuno-cytochimie et immuno-histochimie
- 6- culture
- 7- biologie moléculaire

## IV-) ANOMALIES MORPHOLOGIQUES DE LA CELLULE CANCEREUSE :

- 1- taille de la cellule
- 2- anomalies du noyau : 2.1-) le nombre  
2.2-) la forme  
2.3-) le volume  
2.4-) le nucléole  
2.5-) la membrane nucléaire  
2.6-) la chromatine
- 3-anomalies du cytoplasme
- 4-membrane cellulaire
- 5- anomalies des mitoses : 5.1-) rappel du cycle mitotique  
5.2-) index mitotique  
5.3-) anomalie du fuseau  
5.4-) anomalie chromosomique
- 6- inclusions virales intranucléaires et intra cytoplasmiques
- 7- microscope électronique :

## V-) CARACTERES BIOCHIMIQUES DE LA CELLULE CANCEREUSE :

- 1- in vitro
- 2- in vivo :
  - 2.1-) la cellule acquiert des propriétés nouvelles :
    - 2.1.1-) sécrétion d'hormones
    - 2.1.2-) sécrétion d'enzymes protéolytiques
  - 2.2-) la cellule cancéreuse révèle des antigènes embryonnaires
    - 2.2.1-) alpha foeto-protéine
    - 2.2.2-) Ag carcino-embryonnaire
    - 2.2.3-) Ag carcino-embryonnaire glial
  - 2.3-) différenciation et dédifférenciation de la cellule cancéreuse
    - 2.3.1-) dédifférenciation partielle
    - 2.3.2-) dédifférenciation totale
    - 2.3.3-) différenciation conservée

## VI-) LA PHYSIOLOGIE DE LA CELLULE CANCEREUSE :

- 1- in vitro
  - 1.1-) perte d'adhésivité des cellules
  - 1.2-) perte d'inhibition de contact
- 2- in vivo :

- 2.1-) les différentes étapes de la croissance tumorale
  - 2.1.1-) la phase d'initiation ( modification génétique )
  - 2.1.2-) la phase de promotion (formation des clones modifiés )
- VII-) transformation cellulaire
- VIII-) CONCLUSION

## I-) INTRODUCTION :

Le processus tumoral est lié à l'apparition et à la prolifération en un ou plusieurs points de l'organisme d'une clone de cellules dont les mécanismes de division cellulaire sont perturbés . ces clones vont être le point de départ de la création d'un néo tissu anormal, par sa structure , son volume et son mode de développement et de croissance .

Le cancer est une prolifération cellulaire anormale échappant aux mécanismes de régulation de l'organisme, envahissant et détruisant les tissus dans lesquels elle se développe et capable de dissémination à distance dans l'organisme ( métastase) .

La cellule cancéreuse est le support de la malignité, reconnue à :

- des modifications nucléo-cytoplasmique .
- des anomalies de mitoses.

Ces caractères unis sous le terme de critères de malignité sont à la base du diagnostic cytologique des cancers .

La transformation irréversible d'une cellule normale en une cellule cancéreuse est considérée comme une véritable mutation qui n'est pas spontanée mais sous l'influence de facteurs cancérogènes .

Il faut souligner, qu'aucune modification structurale n'est pathognomonique de diagnostic de cancer ( c'est l'ensemble des altérations affectant tout un groupe de cellules qui conduit au diagnostic cytologique de tumeur maligne.

## II-) INTERET DE LA QUESTION :

L'étude de la cellule cancéreuse présente un double intérêt :

1-) théorique :

- une meilleure compréhension du processus cancéreux
- mieux saisir les particularités de la maladie cancéreuse à savoir son agressivité vis à vis sa tendance à persister indéfiniment.

2-) pratique :

\*l'étude des différentes anomalies morphologiques et fonctionnelles nécessite d'examiner l'ensemble de la tumeur , toute anomalies ne se retrouvant pas nécessairement au sein d'une même cellule.

\* l'étude du comportement de la tumeur et la détermination de son histogénèse.

Exemple : l'histiocytofibrome malin est une entité individualisée que depuis une vingtaine d'années, était confondue autrefois avec le fibrosarcome.

## III-) LES MOYENS D' ETUDE DE LA CELLULES CANCEREUSE :

1-) la cytologie : permet l'étude de cellules prises isolément par exfoliation spontanée ou manœuvre quelconque : \*cytologie cervico-faciaux

\* cyto-ponction ganglionnaire ou du sein

\* apposition tumorale

\* lavage broncho-alvéolaire

2-) histologie :

\* matériel : - biopsie

-biopsie exérèse

- pièce de nécropsie

\* méthodes : -fixation au Bouin ou formol

-déshydratation par les alcools

- enrobage de paraffine

- coupes fines de 3-5 micron d'épaisseur

- coloration par hématoéin safran, autres colorants à la demande (bleu alcian)

L'histologie permet de préciser l'architecture du tissu et d'étudier les rapports intercellulaires.

3-) microscopie électronique :

\* buts :

-préciser la nature d'une cellule en recherchant des organites particuliers :

exemple les grains de weibel palade dans la cellule endothéliale et les stries Z dans la cellule musculaire striée.

-précise les rapports des cellules entre elles : étude des jonctions ( desmosomes et tonofilaments) et rapport des cellules avec l'environnement.

-rechercher les signes de différenciation intra cytoplasmique ( grains de sécrétion dans les carcinomes mammaires et grains de mélanine dans les sarcomes à cellule claires) qui a fait attacher cette tumeur à une origine neuro-ectodermique.

4-) cyto-enzymochimie et histo-enzymochimie : recherche l'activité enzymatique de la cellule.

5-) immuno-cytochimie et immuno-histochimie : marquage d'Ag propre de la cellule par des AC monoclonaux .

6-) culture : permet de mieux définir le processus cancéreux, un grand intérêt dans la recherche.

7-) la biologie moléculaire : grâce à l'utilisation de sondes radio-actives en génie moléculaire des gènes du cancer ont été décelés dans le génome des cellules néoplasiques.

#### VI-) ANOMALIES MORPHOLOGIQUES D'UNE CELLULE CANCEREUSE :

Le polymorphisme cellulaire est du à l'irrégularité de la taille du cytoplasme et du noyau, le diagnostic de cancer repose sur des critères cytologiques et architecturaux .

On peut rencontrer ces anomalies dans des lésions non tumorales comme :

- avitaminose B12
- intoxication par les poisons cellulaires

1-) la taille de la cellule :

l'inégalité de taille des cellules ( anisocytose ) est le fait le plus marquant :

-les cellules peuvent être très volumineuses : réticulosarcome et choriocarcinome.

-les cellules peuvent être très petites : cancer à petites cellules des bronches.

2-) anomalies du noyau :

l'étude de la morphologie nucléaire est fondamentale pour le diagnostic de malignité, mais l'absence d'atypies nucléaires n'élimine pas le diagnostic

2.1-) le nombre : les cellules plurinucléées exemple l'histiocytofibrome malin est due à l'action mitotique sans division cytoplasmique et à l'augmentation de la lobulation nucléaire.

Les cancers irradiés sont plus riches en cellules multinucléées que la même lignée de cancer non irradié, la cellule multinucléée résiste à l'irradiation ou l'irradiation qui entraîne la multinucléation ?

2.2-) la forme : peut être difforme, monstrueux, vésiculeux ou dégénératif

exemple : noyau encoché des lymphomes malins et noyau perpendiculaire dans le cancer orthokératosique.

2.3-) le volume : la taille des noyaux est très variable d'une cellule à une autre au sein d'une même tumeur ( anisocaryose ) .

l'augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique ( N/C ) en est la conséquence .

2.4-) le nucléole : peut être volumineux et parfois multiple entraînant une augmentation de synthèse de l'ARN .

2.5-) la membrane nucléaire : présente une irrégularité avec un épaissement , elle peut présenter parfois des invaginations intranucléaires.

2.6-) augmentation de la chromatine : qui se répartit irrégulièrement ( en motte accolée à la membrane nucléaire) .

la modification de la composition en acides nucléique et l'augmentation de la synthèse de l'ARN responsable de l'aspect basophile du noyau.

3-) anomalies du cytoplasme :

les altérations du cytoplasme se traduisent soit par une différenciation soit l'acquisition d'une propriété nouvelle.

-il est plus basophile traduisant une augmentation de synthèse protéique et peut être acidophile dans le cancer malpighien kératinisant.

- l'aspect granuleux correspond à une modification des mitochondries et du réticulum endoplasmique.

-perte de polarité , les centrosomes deviennent visibles .

-caractères spécifiques suivant que l'activité fonctionnelle persiste, diminue ou augmente la cellule cancéreuse est alors différenciée, dédifférenciée ou indifférenciée. Comme elle peut acquérir une nouvelle différenciation ( cellule métaplasique) .

-les mitochondries sont globuleuses et lisses , l'ergastoplasme présente des altérations vacuolaires , l'appareil de golgi est hypertrophié tassé contre le noyau réalisant un aspect de halot clair péri nucléaire en microscope optique.

On peut retrouver des corps d'inclusions de nature diverse .

-anomalies cytosquelette : troubles de l'assemblage des tubules et micro filaments rendant compte du caractère mobile de la cellule cancéreuse.

4-) la membrane cellulaire :

- c'est le site d'action de certaines protéines codées par les gènes viraux de cancer .

exemple : virus de rous .

- la structure membranaire souvent simplifiée par le blocage de la synthèse des glycoprotéines et des phospholipides entraînant :

\*agglutination des cellules cancéreuses par les lécithoïnes végétales (phitohémagglutinine )

\* modification des caractères antigéniques de membrane, responsable dans les réactions de rejet ou de tolérance de la tumeur.

5-) anomalies des mitoses :

5.1-) rappel du cycle mitotique : le cycle normal de la division cellulaire comporte :

-une phase M de mitose dure 1 heure

-une phase S de synthèse dure 8 heures

séparées par deux intervalles :

- G1 post mitotique dure 8 heures

-G2 pré mitotique dure 7 heures

5.2-) index mitotique : l'index mitotique augmente en valeur relative

les cellules cancéreuses ne se divisent pas plus vite que les cellules normales des tissus à régénération rapide mais plus lentement, ce qui explique que l'on voit plus de mitoses.

5.3-) anomalies de fuseau : son absence et la multiplication des centres d'attractions sont responsables :

-de la dispersion chromatique avec apparition de cellules polyploïdes et anaploïdes.

-de mitoses multipolaires.

-de la modification de répartition des chromosomes.

5.4-) anomalies chromosomiques :

- nombre : polyploïdie, dysploïdie, anaploïdie

-forme : agglutination, duplication, délétion du fragment LMC ou délétion du bras court du chromosome 22 est pathologique.

Toutes les anomalies sont les témoins de la maladie cancéreuse et non leurs causes hormis le chromosome philadelphie, elles ne sont pas spécifiques, elles se rencontrent dans les lésions produites par les radiations ionisantes, les poisons du fuseau, les cirrhoses.

6-) les inclusions virales intranucléaire ou intracytoplasmique :

observées dans toutes les tumeurs chez l'homme et l'animal. Leur responsabilité dans certaines cancers expérimentaux est hautement probable. Chez l'homme la présence du virus EPSTEIN BARR dans le lymphosarcome de BURKITT ou celui du virus HBV dans le génome de l'hépatome sont des arguments de poids mais non décisifs.

7-) microscope électronique :

#### IV-) CARACTERES BIOCHIMIQUES :

L'étude des caractéristiques biochimiques de la cellule cancéreuse est plus aisée in vitro qu'in vivo.

1-) in vitro : la cellule cancéreuse se caractérise par :

-une perturbation de la teneur en eau.

-une modification de la composition minérale : augmentation du phosphore et diminution du calcium.

-une synthèse d'ADN nucléaire et mitochondriale, ainsi que celle de l'ARN responsable de l'aspect basophile des cellules cancéreuses.

-une richesse en cholestérol témoin souvent de lésions pré nécrotique.

-une perturbation du métabolisme des protides : les cellules cancéreuses sont douées de pouvoir de captation et de destruction des protéines de l'hôte.

-inversement, un état cachectique réduit de 25% le développement de la tumeur.

-une glycolyse.

-une fermentation anaérobie entraînant une augmentation d'acide lactique.

2-) in vivo :

2.1-) les cellules cancéreuses acquièrent des propriétés nouvelles :

2.1.1-) sécrétion de substance d'action hormonale :

comme dans le cancer broncho-pulmonaire responsable d'une sécrétion d'ACTH ou ADH les sécrétion exocrines et endocrines habituelles peuvent être :

-conservées, le caractère permet de reconnaître la nature du cancer ( adénocarcinome mucosecrétant de l'estomac).

-diminuées : on parle de tumeur peu différenciée.

-nulles : on parle de tumeur anaplasique.

-une augmentation des cellules en bague à chaton dont le cytoplasme est occupé par une grosse vacuole qui refoule le noyau en périphérie.

2.1.2-) sécrétion d'enzymes protéolytiques : ayant sûrement un rôle dans l'invasion des tissus sains et permettent quelques fois le diagnostic biologique du cancer.

-phosphatases acides dans le cancer de la prostate

-phosphatases alcalines dans le cancer osseux ostéolytique

-augmentation de transaminases dans les cancers nécrosés

-aldolase foetal A ( d'origine musculaire) et B ( d'origine hépatique) dans les hépatomes.

2.2-) la cellule cancéreuse révèle les Ag embryonnaires normalement réprimés :

2.2.1-) alpha foeto-proteine : dans les cancers du foie et tissu nerveux mais il faut noter l'absence de spécificité de cet Ag qu'on retrouve dans l'hépatite au stade de guérison et pendant la grossesse.

2.2.2-) Ag carcino-embryonnaire : dans les cancers du pancréas et du tube digestif.

2.2.3-) Ag carcino-embryonnaire glial : dans le cancer du système nerveux central, ici encore, il n'existe pas de spécificité d'organe sauf peut être pour l' Ag carcino-embryonnaire glial.

Les différents antigènes ont un intérêt dans la surveillance de l'évolution des cancers.

2.3-) différenciation et dédifférenciation de la cellule cancéreuse :

la cellule cancéreuse présente souvent des troubles de la différenciation dans les deux sens :

2.3.1-) la dédifférenciation peut être partielle : diminution de la synthèse de glycogène par les cellules épithéliales dans le cancer du col ou le cancer de la thyroïde ou les cellules ne captent plus l'iode , bien qu'elles conservent des caractères morphologiques permettant de les reconnaître.

2.3.2-) la dédifférenciation peut être totale comme dans les cancers broncho-pulmonaire à petites cellules , seule le microscope électronique peut retrouver les caractéristiques.

2.3.3-) la différenciation conservée voire exagérée :

-élaboration de mucus pour les adénocarcinomes

-élaboration de kératine par les couches épidermoïdes

-élaboration de pigments biliaires par

mais l'élaboration est plus au moins pathologique ainsi :

-la kératinisation dans les cancers épidermoïdes peut être para ou dyskératosique.

-cette différenciation n'a quelques fois qu'une traduction biologique :

phosphatases acides dans le cancer prostate

erythropeïtine dans le cancer du rein.

## VI-) PHYSIOLOGIE DE LA CELLULE CANCEREUSE :

1-) in vitro : elle se caractérise par :

1.1-) perte de l'adhésivité des cellules entre elles, liées à la forte charge négative de la membrane cytoplasmique due à l'absence de fixation du calcium qui permet normalement l'adhésion de deux membranes chargées négatives.

1.2-) perte de l'inhibition de contact : normalement entre deux cellules voisines arrête les mitoses.

Les cellules cancéreuses continuent à se multiplier et se recouvrent les unes les autres c'est le phénomène fondamental qui permet de comprendre le caractère invasif des cancers.

-agressivité des cellules cancéreuses vis à vis des cellules normales qu'elles peuvent détruire .

-les cellules cancéreuses se multiplient indéfiniment à condition de leur assurer un milieu nutritif adéquat .

-si elles résistent au froid et à l'hypoxie, elles sont sensibles aux rayons et la chaleur.

2-) in vivo :

2.1-) les différentes étapes de la croissance tumorale : le cancer se développe en deux temps :

2.1.1-) la phase d'initiation : sous l'influence d'un facteur carcinogène, apparaît une modification du génome cellulaire qui sera le support du caractère tumoral de la cellule .

cette cellule se multiplie aboutissant ensuite à la formation d'un clone cellulaire .

les tumeurs peuvent être soit rejetées et détruites soit tolérées par le tissu qui les héberge .

2.1.2-) la phase de promotion : à partir d'une certaine masse tumorale, les cellules vont se nourrir grâce à l'apparition d'un stroma sous l'influence d'un facteur angiogène.

La prolifération a alors son propre réseau vasculaire.

## VII-) TRANSFORMATION CELLULAIRE :

C'est l'acquisition par une cellule normale des propriétés fonctionnelles caractéristiques d'une cellule cancéreuse.

L'immortalisation est une composante essentielle de la transformation cellulaire ( il s'agit pour une cellule du maintien de la faculté de prolifération aussi longtemps que le milieu de culture est correctement entretenu).

Cette anomalie est la conséquence de multiple modification du génome, acquise et successives déterminées soit par des agents extérieurs soit le plus souvent par des événements mutationnels aléatoires survenant lors de la division cellulaire .

Les systèmes de communication intercellulaire

Les systèmes de réparation de l'ADN

Les systèmes de protection des chromosomes

Les systèmes de division cellulaire

Peuvent être successives ou parallèlement altérés par des modifications quantitatives ou qualitatives de protéines impliquées dans ces différentes fonctions et dont les gènes mutés sont alors appelés oncogènes.

Exemple :

1-) Des télomères mis récemment en évidence dans les anomalies de transformation. Chez l'homme ( tous eucaryotes ), les cellules (sauf les cellules hématopoïétiques) perdent leurs télomérases après la naissance. La fonction de la télomérase est d'assurer la stabilité de l'extrémité des chromosomes , la perte ( physiologique) de la télomérase entraîne un raccourcissement des télomères au fur et à mesure des divisions cellulaires, au dessous d'une longueur critique, les cellules perdent leur capacité de division et entrent en sénescence. La réactivation de la télomérase est une étape vers l'immortalisation cellulaire et la cancérisation.

De même le cycle cellulaire est soumis à des régulations ?

Les gènes codant les molécules participant à ces anomalies complexes sont des :

Oncogènes et anti-oncogènes potentiels.

Leur activation ( oncogènes ) ou leur inactivation ( anti-oncogènes ) participent aux anomalies de transformation cellulaire.

2-) autre exemple de fonction gravement perturbée au cours de la transformation cellulaire l'interaction de la cellule avec son environnement .

la très classique perte d'inhibition de contact ou par la croissance en suspension des cellules transformées . on a identifié, récemment les molécules responsables de ces anomalies : glycoprotéines trans membranaires : exemple : intégrines et cadhérines.

Les gènes codant ces molécules peuvent être impliqués dans des anomalies oncogénétiques.

#### VIII-) CONCLUSION :

Au terme de cette étude morphologique, fonctionnelle, immunologique et enzymatique de la cellule cancéreuse, prouve que la cellule cancéreuse est bel et bien une maladie de différenciation et qu'il faudra rechercher la cause à l'échelle bio moléculaire.

Les perspectives d'avenir se penchent donc à l'étude des modifications de la cellule au sein de l'ADN ( gène moléculaire ).

L'étude des caractères cytologiques de la cellule cancéreuse jointe à l'analyse architecturale de la tumeur permet le diagnostic de malignité.

L'existence d'une différence antigénique permet de comprendre que la croissance de la tumeur n'est pas un phénomène inéluctable et progressif, mais un compromis entre l'avantage accordé aux cellules malignes par la disparition de la soumission aux lois de l'homéostasie et leur statut d'éléments étrangers antigéniques, suscitant des réactions immunitaires chez l'hôte. Les cultures du cancer ont montré l'importance de l'environnement sur le degré de différenciation d'une part et le degré de malignité d'autre part, on voit tout l'intérêt de telles techniques sur le plan du diagnostic, Si l'aspect morphologique immédiat est insuffisant à emporter la décision.

Enfin sur le plan purement histopathologique, ces recherches ont l'intérêt de montrer que l'organisation tissulaire caractérise autant le processus cancéreux que les propriétés propres de la cellule cancéreuse, c'est encore une fois souligner la supériorité fréquente dans la recherche diagnostique de la biopsie tissulaire sur l'étude purement cytologique.