

Cellules cancéreuses

Tissu cancéreux

I] La cellule cancéreuse

1. Introduction

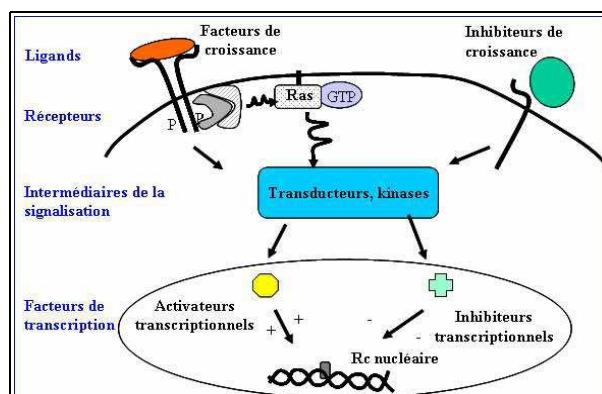
- Le cancer se caractérise par l'envahissement progressif de l'organisme par des cellules anormales: les cellules cancéreuses (CC).
- Les CC échappent aux mécanismes de l'homéostasie tissulaire.
- Les CC ont acquis la capacité de proliférer indéfiniment.
- La transformation d'une cellule normale en CC est due à une succession d'anomalies génétiques qui se transmettent ensuite aux cellules filles.
- Ces anomalies génétiques induisent la *perte de certains caractères normaux et l'apparition de nouvelles propriétés*:
 - modifications du comportement cellulaire
 - modifications de la morphologie cellulaire

2. Anomalies génétiques

- **Anomalies génétiques acquises +++ (somatiques)**, dues aux carcinogènes chimiques, aux virus, aux radiations...
- **Anomalies génétiques héréditaires (germinales): prédisposition**
- 3 familles de gènes impliquées dans la cancérogénèse:
 - les oncogènes
 - les gènes suppresseurs de tumeur
 - les gènes réparateurs de l'ADN
- Ces gènes codent pour des protéines ayant un rôle crucial dans la vie cellulaire (prolifération, différenciation, apoptose, réparation...)

Les oncogènes:

- Altération de gènes normaux: les proto-oncogènes
- Rôle des proto-oncogènes dans *le contrôle de la division*, la différenciation, la mobilité...
- Ils induisent le développement de tumeurs s'ils sont suractivés



- Les oncogènes induisent la production de protéines transformantes
- La protéine peut induire le comportement cancéreux de la cellule, parce qu'elle est anormale ou parce qu'elle est produite en excès (gain de fonction)
 - ex: mutation EGFR dans le glioblastome, surexpression HER2 dans K du sein

Les gènes suppresseurs de tumeur (anti-oncogènes):

- Gènes inhibiteurs de la croissance cellulaire ou gènes de l'apoptose
- Leur perte de fonction peut induire une tumeur
- La perte est **bi-allélique**
 - ex: perte de *ct⁺* de p53 dans de nombreux K, de Rb dans le rétinoblastome

Les gènes de réparation de l'ADN:

- Impliqués dans la détection et/ou la réparation des lésions de l'ADN
-ex: gènes *MLH*, *MSH*, *BRCA*
- Perte de fonction **bi-allélique**
- Leur perte induit une instabilité génétique, pouvant être à l'origine d'une activation d'oncogènes ou d'une perte de gènes suppresseurs de tumeur

Mécanismes à l'origine de l'altération de ces gènes:

- Mutations ponctuelles, délétions, insertions
- Réarrangements chromosomiques (translocations)
- Délétions chromosomiques
- Amplification génique
- Autres

→ Mutations ponctuelles, délétions, insertions:

- Un seul élément suffit pour l'activation des oncogènes (**dominant**)
- 2 événements sont nécessaires pour la perte de fonction des gènes suppresseurs et les gènes de réparation de l'ADN (**récessif**)

→ Réarrangement chromosomique (translocation):

- Formation d'une protéine chimérique résultant de la fusion de 2 gènes
- Ou hyperexpression d'un oncogène soumis aux séquences régulatrices d'un autre gène
- ex de protéines chimériques: *BCR/ABL* dans la leucémie myéloïde chronique par translocation *t(9; 22)*, code pour une tyrosine kinase activée, cible d'un tmt spécifique
- ex de surexpression d'oncogène du à une translocation: lymphome de Burkitt *t(8; 14)*, surexpression de l'oncogène *c-myc* (*chr 8*), sous le contrôle du promoteur de la chaîne lourde des Ig (*chr 14*)

→ Délétions chromosomiques:

- Peut entraîner la perte d'un gène suppresseur de tumeur ou d'un gène de réparation de l'ADN

→ Amplifications géniques:

- Multiplication du nb de copies d'un gène (>2)
- ex: amplification d'*HER/neu* dans les K du sein et d'*EGFR* dans certains gliomes

→ Autres mécanismes: mécanismes épigénétiques:

- **Pas d'altération de l'ADN**
- Anomalie de méthylation de l'ADN au niveau des séquences régulatrices des gènes
- Modifie la **quantité** d'ARN transcrits
- ex: perte d'expression du gène de réparation *MLH1* par hyperméthylation de son promoteur

3. Anomalies fonctionnelles

- **Indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération provenant de l'environnement**
→ en culture, les CC ne requièrent que de faibles quantités de facteurs de croissance
- **Insensibilité aux signaux anti-prolifératifs**
→ en culture, les cellules normales arrêtent de proliférer quand une couche monocellulaire est formée: inhibition de contact
→ les CC s'entassent et forment des amas pluristratifiés: perte de l'inhibition de contact
- **Immortalité**
→ en culture, les cellules normales ne peuvent se diviser qu'un nb limité de fois, puis elles meurent (sénescence)
→ les CC prolifèrent de manière illimitée et survivent indéfiniment
- Résistance à l'apoptose
- Capacité à induire l'angiogénèse
- Capacité d'invasion tissulaire et de diffusion métastatique

4. Anomalies morphologiques

- Conséquence des anomalies moléculaires
- Critère majeur & base du diagnostic anatomo-pathologique

Chaque anomalie prise isolément n'est pas spécifique de la CC!
Le diagnostic cytologique de K est basé sur un ensemble d'anomalies

Anomalies du noyau:

- Noyaux augmentés de taille: \nearrow N/C
- Anisocaryose
- Hyperchromatisme
- Chromatine épaisse, en mottes
- Mb nucléaire épaisse, contours irréguliers
- Multinucléation
- Nucléoles multiples, volumineux, irréguliers
- Mitoses nombreuses, anormales

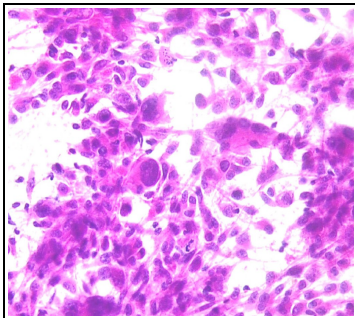
==> MALIGNITE +++

Anomalies du cytoplasme:

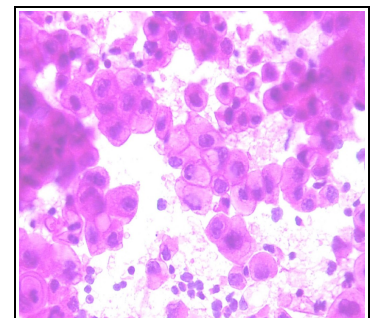
- Cytoplasme moins abondant: \nearrow N/C
- Anisocaryose
- Basophilie
- Sécrétion en excès ou nouvelle sécrétion: vacuoles ou inclusions

==> MALIGNITE +++

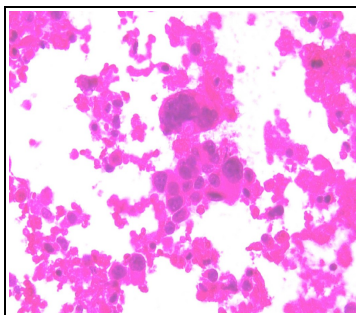
==> DIFFERENTIATION +++



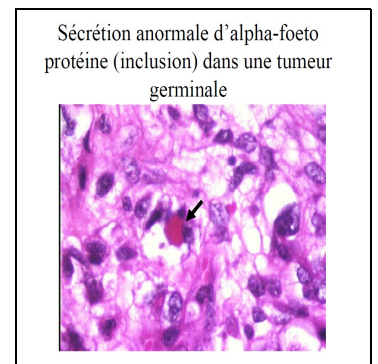
Anisocaryose, avec \nearrow N/C, cellules multinucléés, mitoses anormales, anisocytose, noyaux hétérogènes (chromatine en motte)
Les cytoplasmes ont des formes un peu étoilées, comme les cellules nerveuses : c'est une **tumeur gliale, un gliome malin.**



Cellules d'origine glandulaire.
Légère anisocaryose, vacuoles contenant du mucus.



Pas de noyaux : ce sont des cellules sanguines.
On retrouve une anisocaryose



Tumeur testiculaire : les cellules produisent l' α -foeto protéine, normalement produite uniquement dans la vie fœtale, mais qui peut être produite aussi dans certaines tumeurs.

Aspects pratiques

Diagnostic de K:

- **Sur produits cytologiques:**
 - Frottis cervico-vaginaux
 - Expectoration et aspiration bronchique
 - Liquides biologiques (urines, épanchements pleuraux, péritonéaux, LCR...)
 - Ponction d'organes profonds, de ganglions

Valeur d'orientation +++

Un résultat cytologique positif doit tjs être confirmé par un examen histologique

- **Sur tissus: examen histologique**
 - Biopsie ou pièce d'exérèse
 - D'emblée ou secondairement après examen cytologique

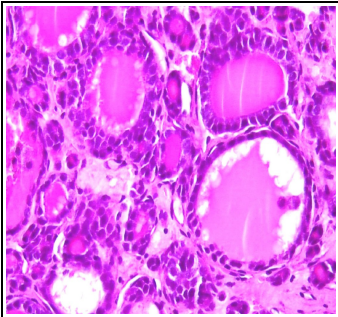
Pronostic:

- L'intensité des anomalies nucléaires et cytoplasmiques est un élément pronostique
- Elles entrent dans la définition du **grade histo-pronostique**

MAIS

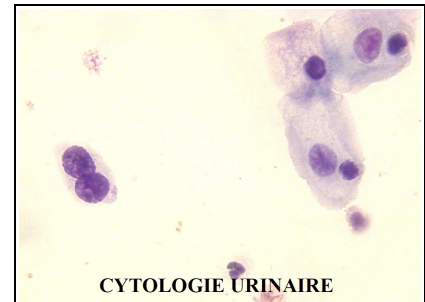
Une CC peut avoir un aspect morphologique normal
Une cellule non cancéreuse peut avoir l'aspect d'une CC:

- cellule irradiée
- cellule infectée par un virus
- cellule remaniée par une inflammation



Cellules thyroïdiennes

Tissu d'aspect normal alors que c'est un **cancer**
 L'examen cytologique ne suffit pas, il faut un examen histologique pour faire le diagnostic.



Cytologie urinaire :

A gauche: Cellule binucléée, \nearrow N/C, coloration + importante des noyaux (hyperchromatisme)
 Contexte clinique: greffe rénale (patient immunodéprimé)
 → infection virale (cancer)

Attention au contexte!

II] Le tissu cancéreux

2 composantes:

- cellules cancéreuses
- stroma: TC néoformé non tumoral

Son étude repose sur l'**examen histologique**

1. Les CC

Dans le tissu cancéreux, il faut analyser:

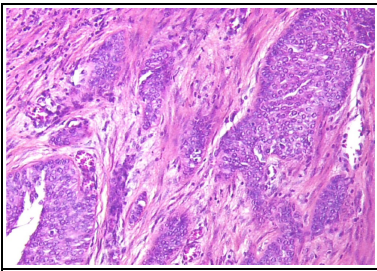
- l'architecture tumorale: agencement des cellules
- la cytologie
- **Architecture:** travées, glandes, papilles, massifs, lobules ou acini, faisceaux...

- Cytologie
 - anomalies du noyau
 - anomalies du cytoplasme

==> **diagnostic de K et évaluation de la différenciation et du grade de malignité**

2. Le stroma

- TC néoformé, non tumoral
- Il assure le soutien et la nutrition des CC
- Il est produit par l'organe en réaction à la prolifération de CC (« *stroma-réaction* »)
- Il est toujours formé de cellules conjonctives normales, de fibres, de vx sanguins et lymphatiques et de nerfs
- Il peut présenter certaines particularités, parfois propres à des types histologiques
- **Difficile à voir dans les sarcomes**



Cancer urothélial

On voit bien la différence entre CC et stroma (c'est un carcinome)

- Particularités possibles:
 - réaction inflammatoire
 - ex: stroma lymphoïde (séminome +++)
 - ex: macrophages (carcinome papillaire du rein)
 - amylose
 - ex: carcinome médullaire de la thyroïde
 - fibrose +/- abondante: squire, linite
 - métaplasie: os, cartilage, calcium
- Stroma et angiogénèse
 Au delà de quelques mm³, la croissance d'une tumeur nécessite une riche vascularisation sanguine: de nouveaux vx sont produits dans le stroma = **néo-angiogénèse** (sous l'influence de facteurs de croissance: VEGF...)

==> **cible thérapeutique +++**

Conclusion

- Le cancer est une maladie liée à des *altérations de l'ADN*, touchant 3 catégories de gènes
- La cancérisation est un processus *multifactoriel et multi-étapes*
- Elle aboutit à { une prolifération cellulaire illimitée et incontrôlée
des modifications morphologiques des cellules
- Le diagnostic du K repose
 - sur la mise en évidence des *anomalies morphologiques des CC*
 - mais aussi sur l'étude de l'*architecture tumorale et sur la mise en évidence du stroma*
- Le **diagnostic cytologique** constitue uniquement un **élément d'orientation**
- **Le diagnostic du K doit être impérativement confirmé par un examen histologique**