

Programme d'intégration de l'infirmière en cancérologie

Document élaboré par Suzie Joly, infirmière clinicienne LL.M, CSIO(c)

Avec la collaboration de Maude Reid Langevin inf. Pivot et

Caroline Lalonde, pharmacienne

Basé sur l'apprentissage à obtenir en vue de la certification canadienne en oncologie de l'AIIC

et de la Formation en ligne Direction Québécoise de la cancérologie (DQC)

2019

Norme C

EXIGENCES DE FORMATION POUR LE DÉVELOPPEMENT DE LA COMPÉTENCE EN CHIMIOTHÉRAPIE ANTICANCÉREUSE.

ÉNONCÉ DE POSITION DE L'ACIO/CANO NO 3 :

Des connaissances et des compétences particulières sont exigées des infirmières autorisées avant qu'elles puissent administrer de la chimiothérapie anticancéreuse aux clients concernés et leur dispenser les soins connexes.

Selon les meilleures pratiques relatives à la chimiothérapie anticancéreuse définies par les organisations internationales de soins infirmiers en oncologie, ACIO/CANO juge que tout programme de formation destiné aux infirmières autorisées qui dispenseront des soins aux personnes suivant un traitement de chimiothérapie anticancéreuse doit comprendre des composantes couvrant les aspects théoriques, cliniques et le maintien des compétences.

Le programme de formation CISSMO inclura les composantes théoriques suivantes :

1. **PHYSIOPATHOLOGIE :**
 - a) La biologie cellulaire et physiopathologie du cancer
 - b) La génétique
 - c) L'épidémiologie
 - d) La prévention, protection et détection du cancer
 - e) Le diagnostic et « Staging »
2. Les **THÉRAPIES SYSTÉMIQUES :**
 - a) La chimiothérapie systémique
 - Le mécanisme d'action
 - La classification de la chimiothérapie anticancéreuse
 - La sélection des agents et protocoles standardisés
 - Types de régimes de chimiothérapie anticancéreuse
 - Toxicités et effets indésirables liés à la chimiothérapie anticancéreuse
 - b) Les thérapies ciblées
 - c) Les thérapies par manipulation hormonale
 - d) Les thérapies de soutien
3. Les **THÉRAPIES LOCALES :**
 - a) La chirurgie
 - b) La radiothérapie

4. Le **PLAN THÉRAPEUTIQUE**

- a) Les buts du traitement
- b) Décision thérapeutique
- c) Les visées thérapeutiques
- d) Les approches thérapeutiques
- e) Les cibles thérapeutiques
- f) Les modalités thérapeutiques

5. **Les principes d'ADMINISTRATION SÉCURITAIRE** de la chimiothérapie anticancéreuse

- a) La double vérification indépendante de la chimiothérapie anticancéreuse et de la pompe à perfusion (**DVI/DVP**)
Différenciation entre le calcul de la dose et la DVI

- b) La sélection, la surveillance et l'entretien des dispositifs d'accès vasculaire.
CHOIX DE LA VOIE d'ADMINISTRATION et **EXTRAVASATION**
(L'INES^{SS}, 2019)

c) **CATHÉTERS CENTRAUX :**

- . Installation et retrait d'une aiguille à pointe non perforante (Huber).
- . Installation et retrait du pansement d'un cathéter à accès veineux (Port-A-Cath) ou chambre implantable.
- . Installation et retrait d'un pansement couvrant un PICC line.
- . Retrait d'un dispositif d'accès veineux central (DVAC) non tunnellisé ou introduit par voie périphérique (PICC line).
- . Algorithme décisionnel pour le traitement d'une réaction cutanée au site du cathéter central.
- . Prélèvement sanguin via un cathéter central.
- . Reperméabilisation d'un dispositif d'accès veineux central (DAVC) pour le traitement d'une l'occlusion thrombotique (Alteplase / Cathflo).

VOIR : Ordonnance collective CISSMO

d) **MESURES de PROTECTION :**

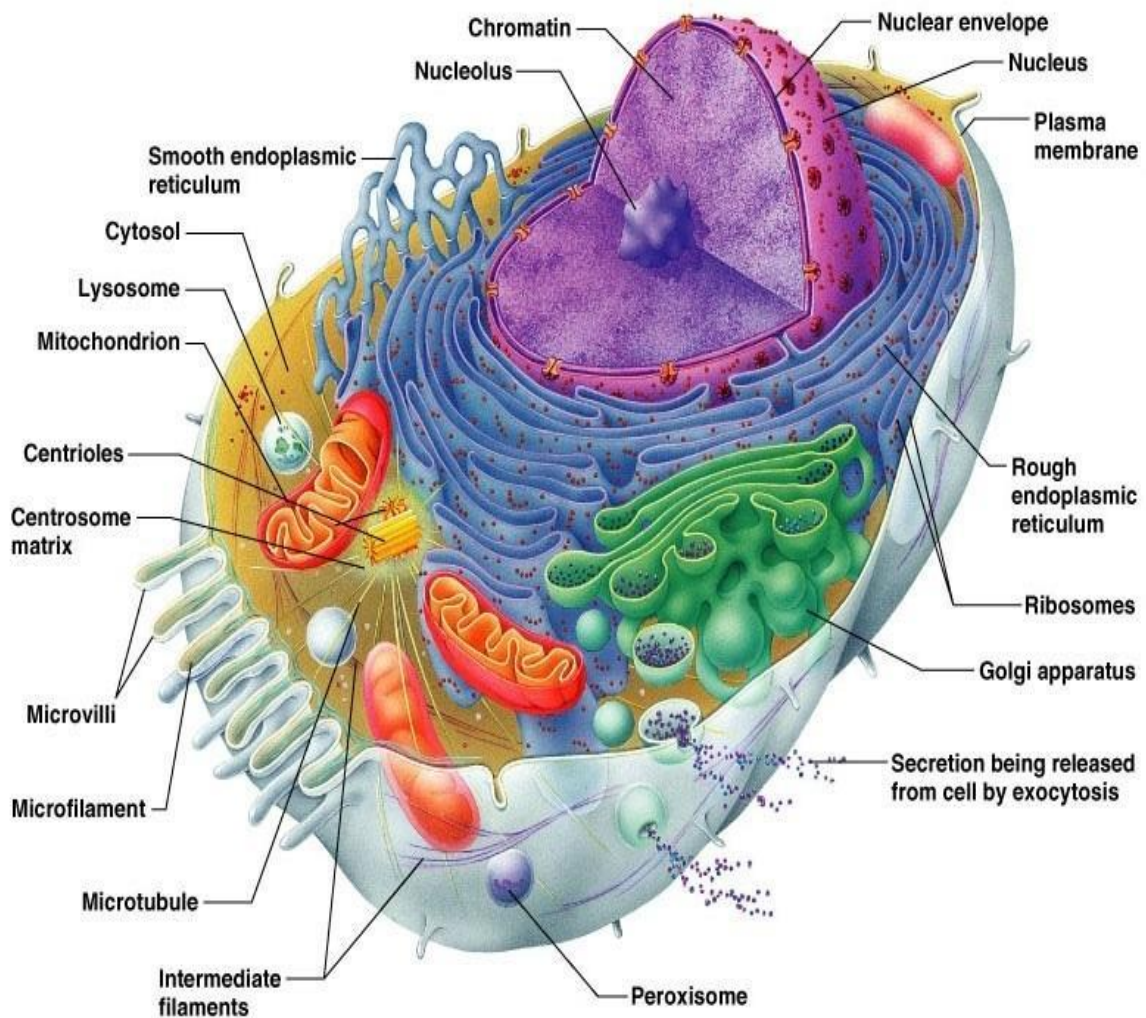
- . Manipulation sécuritaire des médicaments dangereux : mesures de protections et disposition des déchets cytotoxiques
- . Trousse de déversement en clinique et à la maison pour les patients ayant une chimiothérapie anticancéreuse avec une pompe élastomérique.

e) **SURVEILLANCE ET ENSEIGNEMENT**

Se référer à la formation en ligne de la DQC pour compléter les points 6 et 7

6. Les **PRINCIPAUX SIÈGES TUMORAUX** et leurs régimes de chimiothérapie anticancéreuse les plus fréquemment utilisés
 - a) Cancer COLORECTAL
 - b) Cancer du POUMON
 - c) Cancer du SEIN
 - . Lymphoedème
 - . Programme gouvernementale d'aide pour l'achat de prothèses mammaires externes
 - d) Cancer de la PROSTATE
 - e) Cancer HÉMATOLOGIQUE :
7. Les **URGENCES ONCOLOGIQUES**

Physiopathologie



Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

PHYSIOPATHOLOGIE^{1,2}

Cette section est inspirée du : Programme de formation en ligne pour les infirmières pivots en oncologie de la DQC et Langhorne, Martha E., Fulton, Janet S., **OTTO**, Shirley E. ***Oncology Nursing***.

L'infirmière en oncologie doit bien connaître les fondements biologiques du cancer puisque c'est sur ces fondements que les autres connaissances prendront appui.

« Le simple mot cancer englobe une impressionnante variété de maladie puisqu'il existe plusieurs types de tumeur qui peut toucher autant de variété de cellules que le corps humain en contient. Par conséquent, le cancer n'est pas une simple maladie, mais plutôt un groupe de maladie hétérogène qui partage une propriété biologique [...]. La révolution de la recherche sur le cancer a aussi démontré que tous les cancers sont génétiques et qu'ils partagent également des pathogènes moléculaires communs. Tous les cancers sont le résultat de mutations au niveau des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeur. Chaque cancer est spécifique à un type de cellule et il est le résultat d'une mutation génétique qui a la caractéristique de la cellule touchée. »³ [Traduction libre]

Afin de mieux comprendre et de vous rappeler les fondements biologiques du développement de la cellule et de la cellule cancéreuse, il est primordial de faire la **formation en ligne de la DQC; volet « CARCINOGENÈSE » (2 HEURES). OBLIGATOIRE**

Notions de base / Terminologie

Tissu normal : Cycle cellulaire normal. La cellule se divise et meurt après un cycle normal de division cellulaire.

Néoplasie : [...] Formation d'un tissu nouveau dont les éléments se substitueraient à ceux d'un tissu antérieur sans rien leur emprunter. [...]. Ce terme s'emploie plus souvent pour désigner les productions morbides et en particulier les tumeurs.⁴

Néoplasme : [...] Tissu morbide qui résulte du processus néoplasique. Tumeur, qu'elle soit bénigne ou maligne (cancer)⁵. Le mot cancer est le terme pour désigner les tumeurs malignes.

¹ Langhorne, Martha E., Fulton, Janet S., **OTTO**, Shirley E. ***Oncology Nursing***, Edition MOLBY Elsevier, 5e Edition, St-Louis, Missouri E.-U., **Chapitre 1**, pp.3-17, ISBN:978-0-323-04185-0, WWW.elsevierhealth.com, 792 pages

² Direction Québécoise de Cancérologie (DQC), Programme de formation en ligne pour les infirmières pivot en oncologie, « **Volet Carcinogénèse : Fondements biologiques du développement de la cellule** », MSSS.2014pp.2-26

³ Langhorne, Martha E., Fulton, Janet S., **OTTO**, Shirley E. ***Oncology Nursing***, Edition MOLBY Elsevier, 5e Edition, St-Louis, Missouri E.-U., **Chapitre 1**, p.3, ISBN:978-0-323-04185-0, WWW.elsevierhealth.com, 792 pages.

⁴En collaboration, Garnier, M., Delamarre, F. ***Dictionnaire illustré Des termes de médecine***, 30^e Édition, Maloine, 2009. p..595

Modèles de croissance de cellules bénignes

Hypertrophie : [...] Augmentation de la nutrition d'un organe.- Ce mot s'emploie maintenant dans le sens d'augmentation de volume d'un organe en rapport avec des altérations anatomiques variables.⁶

Hyperplasie : [...] Formation de tissu pathologique aux dépens d'un tissu sain; les éléments néoformés ne diffèrent en rien, ni dans leur forme, ni dans leurs fonctions, de leurs générateurs (par opposition à hétéroplasie).- 2° Développement exagéré d'un tissu ou d'un organe⁷.

Métaplasie : [...] Processus de transformation de certains éléments qui s'éloignent des premiers et qui constituent des cellules et des tissus ayant des caractères physiques et chimiques distincts. Le m. expliquerait la formation de tissus qui en diffèrent.⁸

Dysplasie : [...] - 1° Anomalie de développement de tissus d'organes ou de parties anatomiques survenant **avant la naissance** et entraînant des malformations ou des déformations ou même des monstruosités compatibles ou non avec l'existence. V. dysgénésie, dysembryoplasie et nanisme.- 2° Trouble acquis survenant **après la naissance** de la maturation d'un tissu à renouvellement rapide et pouvant constituer un état précancéreux.⁹

Terminologie des tumeurs

Bénin, igne, adj. (lat. *bénignus*, bienveillant) [angl. **Bénig**]. – 1° Sans gravité, d'évolution favorable. – 2° Non cancéreux. V. *bénignité* et *malin*.¹⁰

Malin, Maligne, adj. (lat. *malignus*, méchant) [angl. **Malignant**]. Se dit d'une maladie qui présente un caractère insidieux ou d'une tumeur susceptible de se généraliser et de provoquer la mort du malade. V. *bénin*. – [...].¹¹

⁵ En collaboration, Garnier, M., Delamarre, F. *Dictionnaire illustré Des termes de médecine*, 30^e Édition, Maloine, 2009. p.595

⁶ En collaboration, Garnier, M., Delamarre, F. *Dictionnaire illustré Des termes de médecine*, 30^e Édition, Maloine, 2009. p.430

⁷ En collaboration, Garnier, M., Delamarre, F. *Dictionnaire illustré Des termes de médecine*, 30^e Édition, Maloine, 2009. p.426

⁸ En collaboration, Garnier, M., Delamarre, F. *Dictionnaire illustré Des termes de médecine*, 30^e Édition, Maloine, 2009. p.557

⁹ En collaboration, Garnier, M., Delamarre, F. *Dictionnaire illustré Des termes de médecine*, 30^e Édition, Maloine, 2009. p.265

¹⁰ En collaboration, Garnier, M., Delamarre, F. *Dictionnaire illustré Des termes de médecine*, 30^e Édition, Maloine, 2009. p.104

¹¹ En collaboration, Garnier, M., Delamarre, F. *Dictionnaire illustré Des termes de médecine*, 30^e Édition, Maloine, 2009. p.535

Plémorphisme, s.m. (gr. *Pléôn*, plus abondant; *morphê*, forme) [angl. *Pleomorphism*]. Propriété que possède certaines bactéries de changer de forme sous des influences déterminées. V. *polymorphisme*.¹²

Une cellule cancéreuse a toujours une apparence (forme et grosseur) différente d'une cellule normale.

Caractéristiques des cellules cancéreuses

Le cancer représente un groupe d'environ trois cents désordres cellulaires caractérisés par la multiplication incontrôlée et anarchique de certaines cellules dans l'organisme. Le cancer provient de la transformation maligne d'une seule cellule dont l'ADN s'est modifié sous l'influence d'un ou de plusieurs facteurs carcinogènes. Un dommage permanent se produit aux gènes qui contrôlent la division et la croissance cellulaire. La cellule, ainsi modifiée, continue de se multiplier en transmettant ses caractères anormaux et en ne répondant plus aux signaux normaux de l'organisme.

Divers processus de différenciation cellulaire donnent naissance à un tissu tumoral ayant ses propres caractéristiques et dont le traitement et le pronostic lui sont propres. La tumeur maligne grossit au détriment des tissus sains environnants et à la longue, les organes essentiels à la vie ne peuvent plus fonctionner normalement puisque les cellules cancéreuses ne remplissent aucune fonction spécifique au sein de l'organisme.

La cellule cancéreuse a donc une différenciation cellulaire qui est altérée par rapport au tissu d'origine. Durant sa croissance, la cellule cancéreuse devient plus spécialisée et acquiert des caractéristiques structurales et fonctionnelles qui la diffèrent.

Plus les cellules cancéreuses sont matures et ressemblent au tissu d'origine, plus elles sont différenciées. C'est ainsi, par exemple, que l'on peut identifier l'origine d'une métastase. Les cellules qui grossissent rapidement n'ont pas toujours les caractéristiques morphologiques et la spécialisation des cellules d'origine, elles sont alors mal différenciées ou indifférenciées. Cytologiquement, elles sont désorganisées et n'ont aucune ressemblance avec le tissu d'origine d'où la provenance indifférenciée. À ce moment, on ne peut donc pas identifier l'origine des tissus néoplasique.

Le changement dans l'apparence (plémorphisme) et le métabolisme altéré de cette cellule sont caractéristiques et propres à elle.

Un métabolisme altéré peut être un changement de la membrane de la cellule qui favorise la production d'enzyme de surface qui aide l'invasion et les métastases;

¹² En collaboration, Garnier, M., Delamarre, F. *Dictionnaire illustré Des termes de médecine*, 30^e Édition, Maloine, 2009. p.692

Peut être une perte de glycoprotéines;

Peut être une augmentation de glycolyse anaérobie;

Peut être une production de facteurs de croissance anormaux;

Peut être une sécrétion d'hormone ou hormone-like substance par des tissus qui ne sécrètent pas habituellement. (ex.: syndrome paranéoplasique ou hyponatrémie dans le cancer du poumon SCLC), etc. Voir le segment : « **Urgences Oncologiques de la DQC** »

Il y a une perte de fonctions normales de la cellule et on y trouve la **présence d'antigène spécifique à la tumeur.**

C'est une production ou sécrétion excessive d'antigène spécifique ou nouvelle production d'antigène associés à la tumeur marquant la cellule comme n'étant plus normale.

Voir table 1-4, Langhorne et al (5^e Édition), p.6 et MSSS (2017), Outils de détection des cancers par le médecin de famille, p.9

Exemple de **MARQUEURS TUMORAUX** : PSA (prostate), CA 125 (ovaire), CA 15-3 (sein) CEA (colon), CA 19-9 (pancréas), etc. Ce sont des protéines produites par les cellules **qui peuvent être plus élevées lors de cancer.** Toutefois, l'augmentation d'un marqueur tumoral ne signifie pas nécessairement la présence d'une néoplasie de même qu'un taux normal ne signifie pas non plus une absence de néoplasie. Il faut prendre compte de l'état du patient et des examens radiologiques.

Voir la section « Diagnostique et staging » pour de plus amples détails concernant les marqueurs tumoraux.

Le médecin oncologue, hémato-oncologue ou hématologue doit expliquer au patient la signification d'une augmentation d'un ou des marqueurs tumoraux.

On y retrouve également un **réarrangement chromosomique** (arrangement anormal des chromosomes).

La fonction cellulaire est également altérée.

Croissance tumorale

La vitesse de croissance d'un tissu normal et cancéreux dépend :

1. La durée du cycle cellulaire
2. Le nombre de cellules se divisant
3. La perte cellulaire

Marqueurs tumoraux

Les marqueurs tumoraux mentionnés ci-dessous, non spécifiques, ne sont pas recommandés pour la détection des cancers.

Leur utilisation comme éléments d'aide au diagnostic de possibles cancers lors d'une présentation clinique fortement suspecte est controversée.

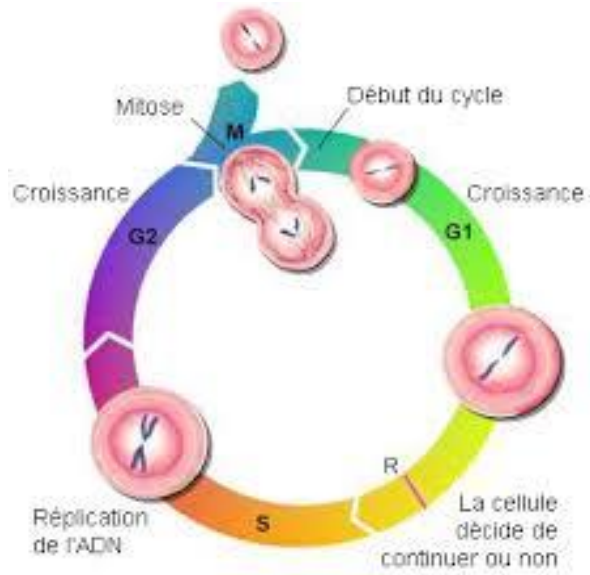
Aucun des marqueurs suivants ne doit donc être considéré comme un test diagnostique en soi :

- carbohydate antigen(Ca) 125 : cancer ovarien;
- hormones chorioniques gonadotrophiques(Hcg) : choriocarcinome;
- antigène prostatique sérique (APS) : cancer de la prostate;
- alpha-foetoprotéine (AFP) : tumeurs germinales non séminomateuses des testicules et des ovaires ainsi que le carcinome hépatocellulaire;
- antigène carcino-embryonnaire(CEA) : cancers digestifs, gynécologiques et thyroïdiens;
- CA 19-9 : cancer pancréatique, colorectal et carcinomes hépatocellulaires;
- acide 5-hydroxy-indole-acétique (5-HIAA) sur urines de 24 h et chromogranine A sérique : tumeurs neuro-endocrines.

3. La perte cellulaire

Référence image : Ministère de la Santé et des Services sociaux(MSSS) (2017). Outils de détection des cancers par le par le médecin de famille. *Recommandations du Comité d'évolution de la pratique de première ligne à la Direction générale oncologie*, 9-73.

Le CYCLE CELLULAIRE¹³



Cycle cellulaire [angl. **Cell cycle**]. Suite des phases évolutives de la cellule en division. Après une phase de préparation dite G1 (angl. *gap1*), vient la phase S (synthèse des histones, synthèse et réplication de l'ADN) puis la phase préparatoire G (gap 2) suivie de la phase M (mitose, v. ce terme) suivie d'une nouvelle phase G1.¹⁴

Le cycle cellulaire est en fait, une séquence coordonnée d'événements résultant de la réplication de l'ADN et la division en 2 cellules filles.

Il est important de revoir le cycle cellulaire afin de mieux saisir la physiopathologie moléculaire du cancer. « Les cellules de l'organisme sont sujettes à l'usure et à la détérioration. Par conséquent, la plupart d'entre elles ne peuvent remplir leurs fonctions pour toute la durée de vie d'un individu. De nouvelles cellules doivent donc être créées pour remplacer les cellules vieillissantes ou lésées et préserver les fonctions de l'organisme. La création de nouvelles cellules a lieu suite à la division cellulaire, une phase spécifique du cycle cellulaire. Le cycle cellulaire est la suite de transformations que subit une cellule entre l'instant où elle débute sa formation et le moment où elle se reproduit. »¹⁵

¹³ Direction Québécoise de Cancérologie (DQC), Programme de formation en ligne pour les infirmières pivot en oncologie, « **Volet Carcinogénèse : Fondements biologiques du développement de la cellule cancéreuse** », MSSS.2014, pp.2-26. Langhorne, Martha E., Fulton, Janet S., OTTO, Shirley E. **Oncology Nursing**, Edition MOLBY Elsevier, 5e Edition, St-Louis, Missouri E.-U., **Chapitre 1**, pp.3-17, ISBN:978-0-323-04185-0, WWW.elsevierhealth.com, 792 pages

¹⁴ En collaboration, Garnier, M., Delamarre, F. **Dictionnaire illustré Des termes de médecine**, 30^e Édition, Maloine, 2009. p.217

¹⁵ Direction Québécoise de Cancérologie (DQC), Programme de formation en ligne pour les infirmières pivot en oncologie, « **Volet Carcinogénèse : Fondements biologiques du développement de la cellule cancéreuse** », MSSS.2014, p.8

« Ce cycle comporte deux périodes principales : l'**Interphase**, période pendant laquelle la cellule croît et poursuit la majeure partie de ses activités, et la division cellulaire ou **phase mitotique (mitose)** période pendant laquelle elle se divise en deux. »¹⁶

Voyons un peu plus en détail chaque phase :

Interphase (G1, S et G2)

Phase G1 (G pour *growth*, soit croissance) :

La phase G1 est la phase du cycle cellulaire la plus longue et la plus variable en temps selon le type de cellule. Le temps passé en G1 est proportionnel à la vitesse de division cellulaire. **Cette phase dure de quelques heures à quelques jours et même plusieurs mois** selon le modèle de cellule à répliquer. Ex. : le cycle cellulaire d'une cellule des ongles de pieds est plus long que celui des ongles de doigts. Durant cette phase, la cellule croît en taille et synthétise des protéines et l'ARN en prévision de la division cellulaire.

« Habituellement, la cellule cancéreuse se réplique à la même vitesse qu'une cellule du tissu d'origine. La différence est que la réplication est continue, il n'y aura pas d'apoptose¹⁷. La durée de la phase G0 est le facteur le plus important car il détermine le temps du cycle cellulaire. »¹⁸ [Traduction libre]

Phase S (synthèse)

Cette étape est d'une durée variable, soit de quelques minutes pour les cellules embryonnaires à plusieurs heures pour la plupart des cellules somatiques. Certains auteurs disent que cette étape peut durer entre 10 à 20 heures. C'est le siège de la synthèse de l'ADN. C'est donc **la réplication de l'ADN** en deux cellules identiques qui reçoit des copies identiques du matériel génétique.

¹⁶ Direction Québécoise de Cancérologie (DQC), Programme de formation en ligne pour les infirmières pivot en oncologie, « **Volet Carcinogénèse : Fondements biologiques du développement de la cellule cancéreuse** », MSSS.2014, p.8

¹⁷ En collaboration, Garnier, M., Delamarre, F. **Dictionnaire illustré Des termes de médecine**, 30^e Édition, Maloine, 2009.p. 68 **Apoptose**, s. f. (John Kerr, australien: Alastair Currie, brit., 1972) (gr. *apopiptein*, tomber de) [angl. **apoptosis**]. Processus actif d'autodestruction par fragmentation de certaines cellules (lymphocytes) aboutissant à leur phagocytose. Cette mort cellulaire, contrairement à la nécrose, n'est pas consécutive à une agression, mais génétiquement programmée. V. caspase.

¹⁸ Langhorne, Martha E., Fulton, Janet S., OTTO, Shirley E. **Oncology Nursing**, Edition MOLBY Elsevier, 5e Edition, St-Louis, Missouri E.-U., **Chapitre 1**, p7, ISBN:978-0-323-04185-0, WWW.elsevierhealth.com, 792 pages

Phase G2

La phase G2 est la dernière étape de l'interphase. Pendant cette très brève période, les enzymes, les protéines et l'ARN nécessaires à la division sont synthétisés et transportés à l'endroit approprié. C'est une phase de contrôle de la bonne transcription du matériel génétique et des protéines impliquées dans le déroulement de la mitose.

La phase mitotique (MITOSE)

La mitose est une suite d'événements menant à la répartition de l'ADN répliqué de la cellule mère entre les deux cellules filles. La durée de la mitose varie selon le type de cellule; cependant, chez l'humain, elle est habituellement d'environ une heure ou moins au total.

Tout au cours de l'interphase ou de la mitose, des points de contrôle de qualité sont mis en place pour assurer une détection des erreurs de répllication et interrompre, s'il y a lieu, la division cellulaire par la mort de celle-ci. (Apoptose)

La phase G0

Fait référence à l'état de repos des cellules qui ne se divisent pas.

Prolifération cellulaire

« La prolifération cellulaire au sein des tissus est rigoureusement contrôlée tout au long de notre vie : certaines cellules, comme les neurones, ne nécessitent pas de renouvellement constant. D'autres sont perpétuellement en cours de multiplication comme les cellules sanguines ou de la peau. Le contrôle de cette multiplication cellulaire normale se fait par l'intermédiaire d'un équilibre permanent entre les facteurs activateurs et les facteurs inhibiteurs. »¹⁹

« Toute altération de cet équilibre, ou de l'homéostasie cellulaire, peut faire pencher la balance du côté inhibiteur et, dans ce cas, la cellule se divise. Lorsque la division cellulaire devient incontrôlée et anarchique en raison des facteurs activateurs de la division cellulaire, il peut y avoir le développement d'un cancer. »²⁰

¹⁹ Direction Québécoise de Cancérologie (DQC), Programme de formation en ligne pour les infirmières pivot en oncologie, « **Volet Carcinogénèse : Fondements biologiques du développement de la cellule cancéreuse** », MSSS.2014, p.9

²⁰ Direction Québécoise de Cancérologie (DQC), Programme de formation en ligne pour les infirmières pivot en oncologie, « **Volet Carcinogénèse : Fondements biologiques du développement de la cellule cancéreuse** », MSSS.2014, p.10

« Doubling time »²¹

« *Doubling time* » : la croissance d'une tumeur est exprimée en termes de « doubling time ». Le « *tumor volume-doubling time (DT)* » est donc le temps qui est nécessaire pour que la tumeur double son volume.

Pour les tumeurs primaires solides, il faut approximativement 2 à 3 mois pour doubler son volume. Toutefois, il peut aussi varier de quelques heures à quelques mois. Selon la cellule qui se reproduit, il peut y avoir un écart de 11 à 90 semaines pour doubler son volume. En général, **la cellule doit doubler son volume au moins 30 fois avant de devenir palpable**. Cliniquement, le minimum pour la détection d'une masse (le volume de la tumeur) doit atteindre 1 billion de cellules (+/- 1 cm et pèserait 1 g). Une masse a habituellement atteint 100 billions de cellules lorsqu'on la découvre. Si elle double son poids 10 fois, elle atteint alors 1 trillion de cellules et elle pèserait environ 1 kg. **Une masse de 1 kg peut être suffisant pour causer la mort.**

Il existe un concept important dans le « doubling time » qui est le « growth fraction ». Le « growth fraction » est le ratio entre le nombre total de cellules et le nombre de cellules en prolifération. Les masses tumorales qui ont un large « growth fraction » vont augmenter plus rapidement. Plus la masse tumorale augmente, plus le « growth fraction » n'est diminué. Lorsque la croissance tumorale est à un stade avancé, il y a habituellement une petite proportion de cellules en phase active de prolifération. La croissance cellulaire continue seulement en périphérie de la tumeur pendant que le centre devient dormant et nécrotique. Finalement, la tumeur atteint un point où les cellules mortes sont en quantité approximativement égales aux cellules naissantes et un plateau est atteint.

Lorsque le plateau est atteint, la croissance lente et continue des cellules tumorales est appelée : *GOMPERTZ GROWTH CURVE*. Courbe mathématique fréquemment utilisée pour décrire la croissance tumorale.

²¹ Langhorne, Martha E., Fulton, Janet S., OTTO, Shirley E. *Oncology Nursing*, Edition MOLBY Elsevier, 5e Edition, St-Louis, Missouri E.-U., **Chapitre 1**, p7, ISBN:978-0-323-04185-0, WWW.elsevierhealth.com, 792 pages

PHYSIOPATHOLOGIE MOLÉCULAIRE DU CANCER (7 étapes)²²

Voir : Fig 1.4 , Langhorne et al (5^e Édition) p.9

Les cellules cancéreuses sont différentes des cellules normales puisque leur régulation est anormale. Les cellules normales perdent leurs caractéristiques et acquièrent des caractéristiques qui affectent leur apparence, l'expression des protéines à la surface des cellules, la croissance et la reproduction cellulaire ainsi que la mort cellulaire. Il y a sept étapes fondamentales au niveau de la physiologie cellulaire qui, collectivement, vont déterminer une croissance cellulaire maligne.

Les gènes sont très importants, car ils sont des facteurs de l'hérédité qui existent dans les chromosomes des cellules germinatives et qui fixent les caractères physiques et mentaux de la descendance. Par leur activation ou inactivation, les gènes ont un rôle majeur dans le développement ou la suppression des cellules cancéreuses.

1) Autosuffisance des signaux de croissances :

C'est la tumeur qui a la capacité de proliférer sans stimuli extérieurs (donc autonome) résultant de l'activation des **ONCOGÈNES²³ (gène du cancer)**. L'oncogène s'attaque au proto-oncogène et celui-ci devient muté. Les oncogènes favorisent donc l'apparition des tumeurs en induisant la mitose et en inhibant la différenciation cellulaire. Ils sont tel l'accélérateur d'une voiture augmentant sa vitesse à chacune des divisions cellulaires. Ils sont actuellement détectés dans 15 à 20% des cancers.

²²Langhorne, Martha E., Fulton, Janet S., OTTO, Shirley E. *Oncology Nursing*, Edition MOLBY Elsevier, 5e Edition, St-Louis, Missouri E.-U., **Chapitre 1**, p.8, ISBN:978-0-323-04185-0, WWW.elsevierhealth.com, 792 pages Direction Québécoise de Cancérologie (DQC), Programme de formation en ligne pour les infirmières pivot en oncologie, « **Volet Carcinogénèse : Fondements biologiques du développement de la cellule cancéreuse** », MSSS.2014, p.11-26

²³ En collaboration, Garnier, M., Delamarre, F. *Dictionnaire illustré Des termes de médecine*, 30^e Édition, Maloine, 2009. p. 626 **ONCOGÈNE**, (gr. Onkos, masse; *génann*, engendrer). – 1^oadj. [angl. *oncogenic*]. Qui provoque une prolifération tumorale. P. ex.: virus o. (v. ce terme). – 2^o s. M. (Huebner et Todaro, 1969) [angl. *oncogen*]. Syn. *gène du cancer*. Gène intervenant dans le contrôle de la prolifération cellulaire et capable de provoquer un processus de cancérisation. Certains o. sont présents dans le rétrovirus (o. viraux v-onc); d'autres dans le génome des cellules animales normales (o. cellulaires c-onc ou proto-oncogènes). V. ce terme, *oncoprotéine* et. *anti-oncogène*.

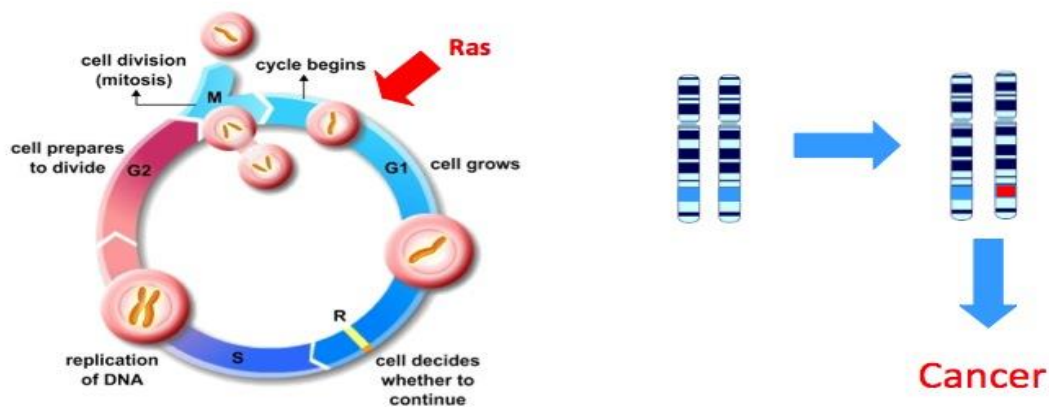
Le **PROTO-ONCOGÈNE**²⁴ est un gène normal qui régularise et répare la cellule lors de la croissance normale de la cellule. Physiologiquement, les proto-oncogènes ont une action stimulatrice sur la division cellulaire. Leur expression est soumise à une régulation fine durant le cycle cellulaire. Les oncogènes altèrent les proto-oncogènes et font la promotion d'une croissance cellulaire autonome qui est anormale. Ils échappent alors à leur propre système de régulation et de contrôle. Autrement dit, un proto-oncogène altéré par un oncogène cause une croissance cellulaire anormale (cancéreuse) et autonome.

Voir : Table 1-5, Langhorne et al (5^e Édition) p.10

Plusieurs cancers développent cette croissance autosuffisante et acquièrent l'habileté de produire les facteurs de croissance qui vont répondre à leur besoin.

Exemple de gènes que vous entendrez parler souvent :

K-ras, EGFR, ALK, PDL-1, Her2 neu ...



²⁴ En collaboration, Garnier, M., Delamarre, F. **Dictionnaire illustré Des termes de médecine**, 30^e Édition, Maloine, 2009. p. 723 **PROTO-ONCOGÈNE**, s. m. (**c-onc**) (gr. *prôtos*, premier : oncogène) Gène cellulaire capable d'être transformé par mutation en *oncogène*. V. ce terme.



2) Insensibilité de signaux de croissance / inhibition

Le **GÈNE SUPPRESSEUR DE TUMEUR (anti-oncogène²⁵)** « ou le *frein* de la cellule, il entrave la croissance du cycle cellulaire en contrôlant et en régulant l'apoptose. L'altération d'un gène suppresseur de tumeur résulte en un échec pour inhiber la croissance cellulaire tumorale. C'est la clé de nombreux cancers. L'inactivation du gène suppresseur provoque une croissance cellulaire anormale. » ²⁶ [Traduction libre]

Voir : Table 1.6 Langhorne et al (5^e Édition) p.11

En effet, contrairement aux proto-oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeurs codent des protéines qui inhibent la croissance et la division cellulaire.

Lorsque la mutation inactive ces protéines, elles lèvent des freins limitant la prolifération cellulaire, d'où une multiplication anarchique des cellules.

On connaît une vingtaine de gènes suppresseurs de tumeurs, parmi lesquels les **gènes RB** et **BRCA-1**. Ces mutations sont respectivement associées au rétinoblastome et au cancer du sein et de l'ovaire, et le gène **p53**, peut-être le plus connu, dont les mutations sont associées à de très nombreux cancers (près de la moitié au total).

²⁵ En collaboration, Garnier, M., Delamarre, F. *Dictionnaire illustré Des termes de médecine*, 30^e Édition, Maloine, 2009. p. 61 **ANTI-ONCOGÈNE**, s. m. (Cavenee **W.K.**, 1983) [angl. *antioncogen*]. Gène supresseur du cancer. Son action s'oppose à celle des oncogènes (v. ce terme 2^o).

²⁶ Langhorne, Martha E., Fulton, Janet S., **OTTO**, Shirley E. *Oncology Nursing*, Edition MOLBY Elsevier, 5e Edition, St-Louis, Missouri E.-U., **Chapitre 1**, p.8, ISBN:978-0-323-04185-0, WWW.elsevierhealth.com, 792 pages

Bref, pour qu'il y ait développement de cellules cancéreuses, les freins à la division cellulaire doivent être cessés (gènes suppresseurs de tumeurs) et l'accélérateur (oncogène) pour la division cellulaire, doit être enclenché.

3) Perte de l'Apoptose

La prolifération des cellules cancéreuses n'arrive pas seulement par l'activation d'un oncogène ou l'inactivation d'un gène suppresseur de tumeur, mais aussi par la **MUTATION**²⁷ dans le gène de la régulation de l'apoptose ou par la mutation du programme de la mort cellulaire.

4) Défauts de la réparation de l'ADN

Premièrement, tous les cancers résultent d'une mutation génétique de l'ADN.

Deuxièmement, il faut habituellement plusieurs mutations génétiques pour qu'une seule cellule devienne cancéreuse.

Troisièmement, les caractéristiques de l'hôte peuvent favoriser ou non ces mutations.

Finalement, la cellule mutée doit échapper au système de contrôle de la division cellulaire et au système d'immunosurveillance pour poursuivre sa croissance.

Donc, l'ADN est susceptible d'être endommagé lors de la division cellulaire par des agents environnementaux qui altèrent la réplication de celle-ci. Les facteurs environnementaux ont pour résultat de provoquer une erreur de transcription qui arrive spontanément lors de la réplication de l'ADN. Si la réparation de l'ADN ne se produit pas correctement, une transformation (mutation) en cellule maligne peut se produire.

En effet, il existe dans nos cellules des systèmes permettant de réparer les altérations génétiques induites par les carcinogènes ou survenant lors de la réplication normale de l'ADN. Ces corrections sont possibles grâce aux gènes intervenant dans les systèmes de réparation de l'ADN. Lorsque ces systèmes sont défectueux, il en résulte une accumulation de mutations pouvant toucher l'ensemble du génome et, notamment, les gènes intervenant dans le contrôle de la prolifération cellulaire.

²⁷ En collaboration, Garnier, M., Delamarre, F. *Dictionnaire illustré Des termes de médecine*, 30^e Édition, Maloine, 2009. p. 576 **MUTATION**, s.f. [...] Elle résulte, au moment de la division cellulaire, de la modification brutale d'un segment plus ou moins étendu de la molécule d'**ADN** qui constitue le chromosome; elle peut intéresser une fraction du gène (m. *ponctuelle*), un ou plusieurs gènes (m. *génétique*), et parfois même un volumineux segment de chromosome (m. *segmentaire* ou *chromosomique*). La modification brusque peut également porter sur des chromosomes entiers et modifier leur nombre ou leur structure; dans ce dernier cas elle peut se faire par délétion, insertion, duplication ou translocation (v. ces termes). [...].

L'accumulation des mutations impliquant les proto-oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeurs ainsi que les gènes réparateurs de l'ADN concourt à l'apparition d'un cancer.

5) Potentiel de réplication limité

Les structures au bout de chaque chromosome sont appelées **TÉLOMÈRES**²⁸. Ces télomères se raccourcissent avec chaque division cellulaire. Lorsque le télomère atteint un certain point dans le rétrécissement, la prolifération cesse et il y a apoptose. Dans les cellules germinales, l'enzyme **TÉLOMÉrase**²⁹ prévient le raccourcissement et ainsi leur donne la capacité de se répliquer d'une façon extensive. Donc, la maintenance de la longueur des télomères par l'activité de la télomérase est essentielle aux cellules cancéreuses pour la réplication illimitée et l'immortalité.

6) Soutien de l'angiogenèse

L'**ANGIOGÈNESE**³⁰ est la capacité des cellules cancéreuses à sécréter des facteurs pro-angiogéniques qui stimule l'établissement d'une nouvelle vascularisation. Cette sécrétion contrebalance les facteurs inhibiteurs soit les facteurs anti-angiogéniques.

Les tumeurs stimulent donc cette formation et le développement des vaisseaux. L'angiogenèse est essentielle à la croissance tumorale et à la métastase. Les cellules tumorales produisent un facteur stimulant l'angiogenèse. Ce facteur stimulant l'angiogenèse est appelé « **Vascular Endothelial Growth Factor** » ou **(VEGF)** qui stimule et maintient la croissance des vaisseaux sanguins dans les cellules tumorales.

Le plus commun **anti-VEGF** que vous donnerez comme médicament IV en oncologie est l'**AVASTIN** ou **BÉVACIZUMAB**.

7) Habilité pour l'invasion de métastases

Processus complexe par lequel la cellule cancéreuse primaire laisse « échapper » des cellules tumorales qui entrent dans le système vasculaire ou par le système lymphatique. Les cellules font leur route pour aller se loger à distance (ailleurs dans l'organisme) pour développer une métastase.

²⁸ En collaboration, Garnier, M., Delamarre, F. *Dictionnaire illustré Des termes de médecine*, 30^e Édition, Maloine, 2009. p. 850 **TÉLOMÈRE**, s.m. (Muller, 1940) (gr. *télos*, fin; *méros*, partie) [angl. *telomere*]. Extrémité de chromosome.

²⁹En collaboration, Garnier, M., Delamarre, F. *Dictionnaire illustré Des termes de médecine*, 30^e Édition, Maloine, 2009. p. 850 **TÉLOMÉrase**, s.f. [angl. *telomerase*]. Enzyme capable de répliquer les télomères.

³⁰En collaboration, Garnier, M., Delamarre, F. *Dictionnaire illustré Des termes de médecine*, 30^e Édition, Maloine, 2009. p.47 **ANGIOGÈNESE**, s.f. (gr. *angéion*, vaisseau; *génésis*, formation) [angl. *angiogenesis*]. Formation, développement de vaisseaux.

The Molecular basis of cancer³¹

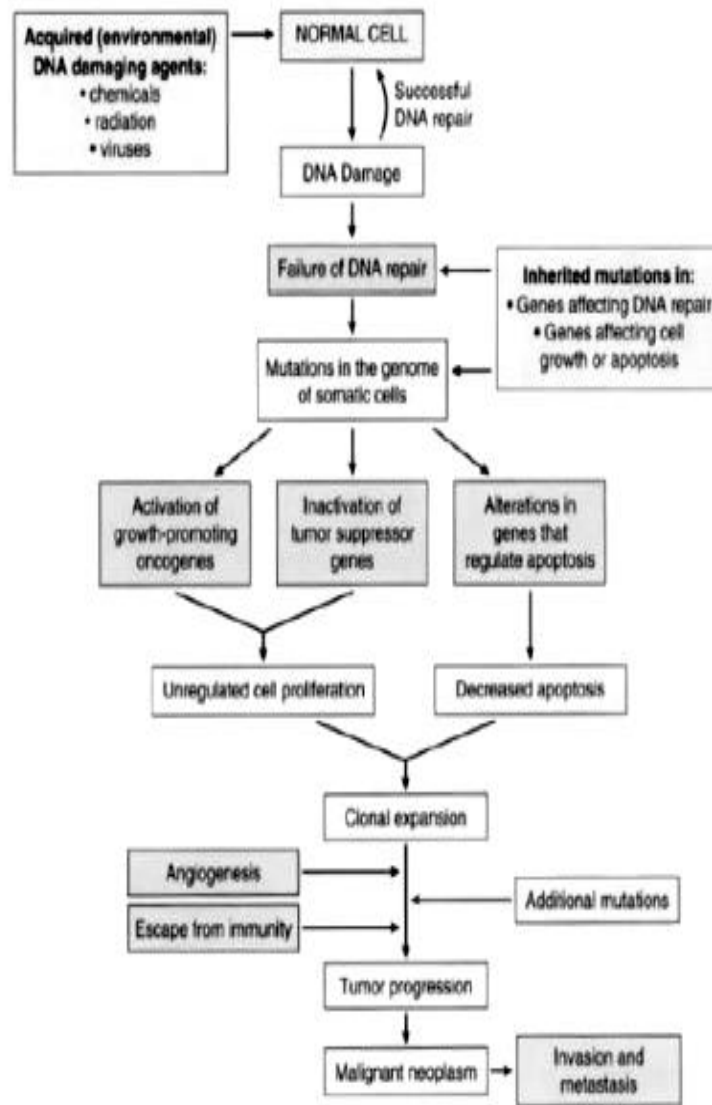


Figure 7-27 Flow chart depicting a simplified scheme of the molecular basis of cancer.

9

FIG. 1-4 The molecular basis of cancer. (From Kumar V, Fausto N, Abbas A, editors : Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 7, Philadelphia, 2005, Saunders.)

³¹ Langhorne, Martha E., Fulton, Janet S., OTTO, Shirley E. *Oncology Nursing*, Edition MOLBY Elsevier, 5e Edition, St-Louis, Missouri E.-U., **Chapitre 1**, p.9, ISBN:978-0-323-04185-0, WWW.elsevierhealth.com, 792 pages.

CARCINOGENÈSE³²

La carcinogenèse est le mécanisme biologique par lequel une cellule normale est transformée en une cellule cancéreuse. C'est le mécanisme biologique à la base du développement du cancer. La carcinogenèse est un processus complexe où il y a interrelation entre la génétique, l'environnement et l'hôte créant des conditions plus ou moins favorables au développement et à la dissémination du cancer. Ce processus se divise en **trois phases** distinctes soit l'**initiation**, la **promotion** et la **progression**. Jusqu'à ce jour, ce processus n'a jamais été infirmé ou démenti et demeure le plus plausible pour expliquer l'évolution du cancer.

INITIATION

Lors de la phase d'initiation, les cellules sont exposées à un carcinogène soit un agent initiateur. Cet agent initiateur peut être d'origine chimique, biologique ou physique. Il est capable d'induire des modifications irréversibles au niveau de l'ADN cellulaire. La cellule n'est toutefois pas modifiée morphologiquement et ses fonctions sont préservées. Les altérations du génotype sont également favorisées par la transformation des proto-oncogènes en oncogènes et par l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeur. Tous ces changements rendent alors les cellules vulnérables à une transformation maligne. Néanmoins, une seule mutation n'est pas suffisante pour causer un cancer. Le processus de carcinogenèse doit obligatoirement se poursuivre pour qu'il y ait développement d'une tumeur maligne.

Deux situations peuvent survenir suite à des modifications du génotype. Une réparation de l'ADN peut être engendrée par les gènes intervenants dans le système de réparation ou une destruction de la cellule lésée peut être effectuée par les nombreux mécanismes de défense de l'organisme. Par conséquent, la phase d'initiation sera interrompue et il n'y aura aucun développement de cellule tumorale. Par contre, s'il s'avère que les mécanismes de réparation de l'ADN échouent et qu'il n'y a pas de destruction cellulaire, les changements au niveau du génotype seront permanents. La cellule mutée pourra alors poursuivre son développement en cellule tumorale. Cependant, la cellule en phase d'initiation peut rester en période de latence, ce qui veut dire qu'il y aurait des modifications permanentes au niveau du génotype, mais aucune division ne serait enclenchée jusqu'à l'exposition d'un cocarcinogène ou d'un agent promoteur. La période de latence peut perdurer tout au cours de la vie. Par conséquent, le cancer ne se développera peut-être pas.

³² Langhorne, Martha E., Fulton, Janet S., OTTO, Shirley E. *Oncology Nursing*, Edition MOLBY Elsevier, 5e Edition, St-Louis, Missouri E.-U., **Chapitre 1**, pp.3-17, ISBN:978-0-323-04185-0, WWW.elsevierhealth.com, 792 pages. Direction Québécoise de Cancérologie (DQC), Programme de formation en ligne pour les infirmières pivot en oncologie, « **Volet Carcinogenèse ; Physiopathologie du cancer** », MSSS.2014, pp.2-23

Exemples de carcinogènes connus

Chimiques	Physiques	Médicaments	Bactéries	Virus	Parasites
Produits dérivé du tabagisme	Rayons ionisants	Immunosuppresseurs Ex. : Antimétabolites, sérum antilymphocytaire, Corticostéroïde	Hélicobacter pilori	Virus du papillome humain (VPH)	Schistosoma hématobium
Amiante	Rayons UV	Cytotoxiques		Virus Epstein-Barr	Opisthorchis Viverrini
Arsenic	Corps étranger non biodégradable (ex. : disques de bakélite, implant en cellophane)	Hormones		Virus de L'immuno-déficience Humaine (HIV)	
Benzène		Radio-isotopes Ex. : phosphore, radium, mésothélium		Hépatite B-C	
Uranium				Virus Herpétique humain-8	
				Virus T-lymphotropique humain (HTLV-2)	

PROMOTION

Lors de la phase de promotion, les agents promoteurs ou les carcinogènes entraînent des modifications au sein de la croissance et de la division cellulaire. Donc, les cellules ayant préalablement été initiées vont par l'action des agents promoteurs, sortir de leur période de latence et proliférer de façon anarchique et incontrôlée. Une exposition répétée et fréquente à un agent promoteur est nécessaire pour stimuler les cellules en phase d'initiation à compléter leur transformation et former des tumeurs.

Il est à noter que les cellules ayant subi des mutations génétiques irréversibles peuvent entrer en phase de promotion même après une longue période de latence. Les cellules en phase de promotion donneront naissance soit à une tumeur bénigne ou à une tumeur maligne. Cette étape reste réversible par l'action des mécanismes de défense du système immunitaire et l'élimination des agents promoteurs ou cocarcinogènes chez l'individu.

PROGRESSION

La dernière étape de la carcinogenèse est la phase de progression. Lors de cette phase, il y a accélération de la croissance de la tumeur et acquisition de caractéristiques et malignités tels les mécanismes biochimiques d'invasion tumorale, les traits morphologiques et les capacités métastatiques. Par conséquent, cette dernière étape ne s'applique pas aux tumeurs bénignes. Aucun mécanisme de protection ou de défense de l'individu ne peut enrayer la croissance de la tumeur et l'acquisition de malignité. **La phase de progression est irréversible.**

Agents promoteurs ou facteurs carcinogènes:

- 1) **Hérédité** : 5 à 10% des cancers sont héréditaires;
- 2) **Facteurs hormonaux**: sont des importants régulateurs de croissance, en stimulant la prolifération, les hormones peuvent augmenter le risque de mutation et stimuler leur réplication.
- 3) **Agents environnementaux** : 75% des cancers sont le résultat d'un facteur environnemental.

Facteurs chimiques et cytotoxiques : Tabac (carcinogène complet), charbon, alcool, Cyclophosphamide, chlorambucil, etc...

Radiation (carcinogène complet) : initie la carcinogenèse en endommageant l'ADN et en causant des changements dans la structure de l'ADN. Deux sources de radiation.

La radiation Ultraviolet : Soleil et sources industrielles

La radiation ionisante : sources naturelles comme par ex. : les rayons cosmiques, minéraux du sol radioactif, les gaz comme le radon, radium, uranium ainsi que les sources thérapeutiques comme les rayons X, la radiothérapie, radio-isotopes.

4) Virus oncogènes : Ils infectent l'ADN / ARN de l'hôte comme par ex. : HPV, EBV, HBC, HCV, Herpes-virus humain 8, HTLV-1, HIV

5) Bactéries et parasites : H pilori, Parasite Schistosoma hematobium, parasite Opisthorchis viverrini

6) Déficience du système immunitaire : La cellule cancéreuse exprime un

ANTIGÈNE ³³associé à la tumeur qui ne se retrouve pas pour une cellule normale. Le système reconnaît l'antigène et le détruit par la surveillance immunologique. Les cellules T cytotoxiques ont des récepteurs spécifiques aux antigènes tumoraux et les lymphocytes « natural killers » (NK), macrophages, lymphocytes B préviennent les cellules malignes de se développer en tumeur.

Voir : Table 1.4, Langhorne (5^e Édition)

³³ En collaboration, Garnier, M., Delamarre, F. *Dictionnaire illustré Des termes de médecine*, 30^e Édition, Maloine, 2009. p. 58 **ANTIGÈNE**. s. m. (gr. *anti*, contre : *gennan*, engendrer) [angl. *antigen*]. Toute substance qui, apparaissant dans un organisme qui ne la possédait pas, provoque chez celui-ci la formation d'un anticorps spécifique avec lequel elle peut se combiner de façon élective (v. *antigénique*, site). Un antigène peut aussi induire une réaction d'hypersensibilité retardée (ou à médiation cellulaire) ou une réaction de tolérance immunitaire (v. *tolérogène* et *antigénicité*). Les antigènes peuvent être des corps figurés vivants ou morts (cellules des tissus, élément d'une cellule, bactéries) ou leurs produits d'élaboration (sécrétions cellulaires, toxines). Les *a.* sont généralement de grosses molécules protéiques, mais aussi glucidiques, nucléiques, lipidiques associées alors à des protéines. Un *a.* est composé de deux éléments : une substance protéique et un haptène (v. ce terme).- Les *a.* assurent le caractère spécifique, individuel, des cellules qui les portent. V. *anticorps*, *immunogène*, *immunité*, *présentation des antigènes*, *superantigène*, *système HLA* et *hypersensibilité*.

Route de la propagation de tumeurs (MÉTASTASES)³⁴

CASCADE MÉTASTATIQUE

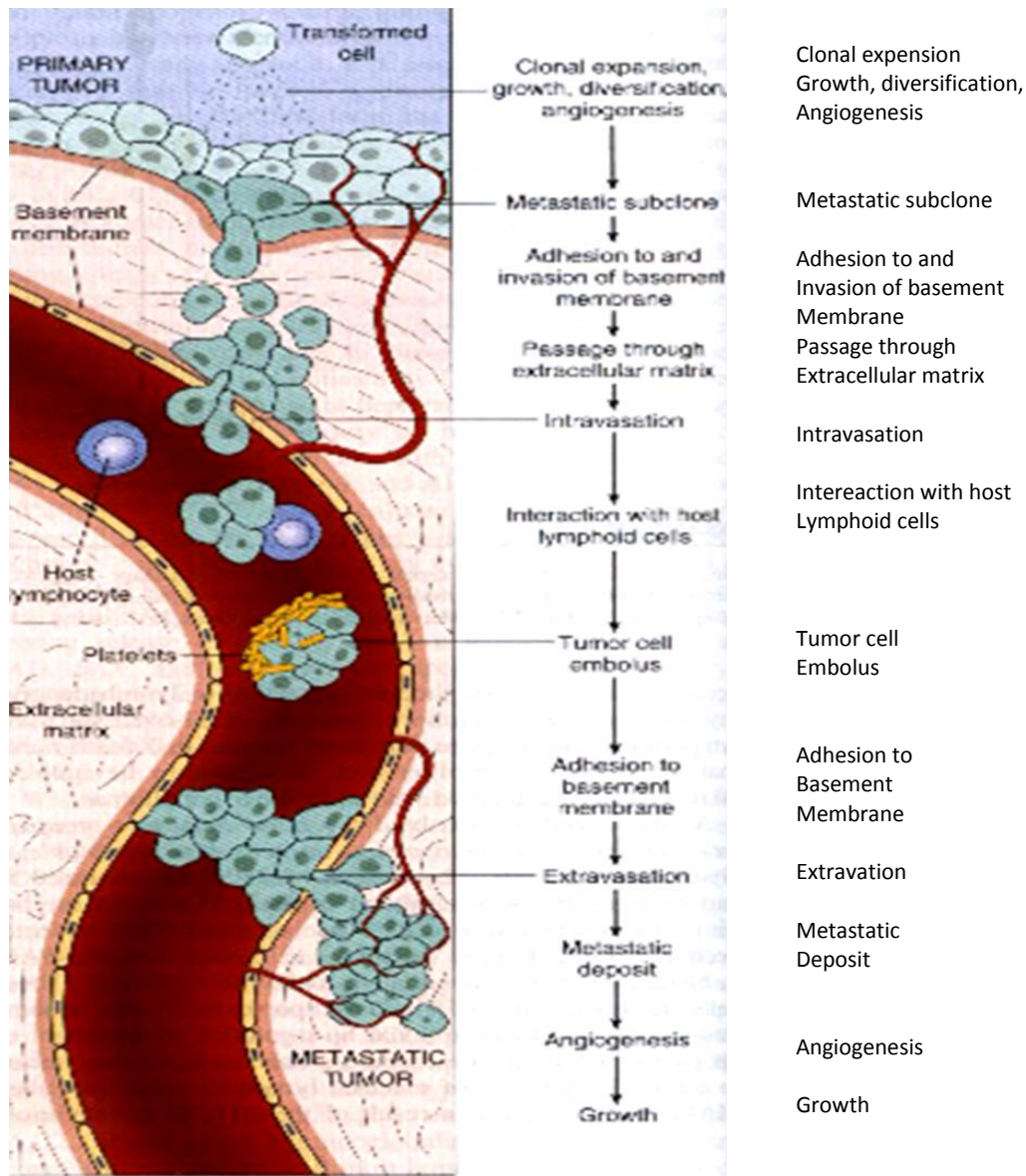


FIG. 1-6 The metastatic cascade. (From Kumar V, Fausto N, Abbas A, editors : Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 7, Philadelphia, 2005, Saunders.) OTTO p. 14

³⁴ Langhorne, Martha E., Fulton, Janet S., OTTO, Shirley E. *Oncology Nursing*, Edition MOLBY Elsevier, 5e Edition, St-Louis, Missouri E.-U., **Chapitre 1**, pp.13-14, ISBN:978-0-323-04185-0, WWW.elsevierhealth.com Direction Québécoise de Cancérologie (DQC), Programme de formation en ligne pour les infirmières pivot en oncologie, « **Volet Carcinogénèse ; Physiopathologie du cancer** », MSSS.2014, pp.2-23

La croissance d'une tumeur maligne est directement reliée à sa vascularisation. Une tumeur ne pourra atteindre un volume supérieur à 0,5mm sans un apport sanguin en nutriments et en oxygène adéquat. Lors de l'atteinte d'un plus grand volume tumoral, le mécanisme de diffusion n'est plus suffisant et peut causer l'hypoxie et la nécrose cellulaire. La création d'un nouveau réseau sanguin est donc essentielle pour répondre aux besoins des cellules tumorales et par conséquent favoriser sa croissance et son développement.

On définit les métastases comme un foyer secondaire d'une affection, disséminée par voie lymphatique ou sanguine, à partir d'un foyer primitif. C'est donc la capacité d'une cellule néoplasique de quitter le site tumoral primaire, de se propager par voie sanguine ou lymphatique à d'autres organes et ainsi créer un second foyer tumoral.

Les cellules malignes présentes au sein d'une tumeur n'ont pas toutes les mêmes caractéristiques morphologiques et chromosomiques. Seulement une sous-population de cellules tumorales possède, à divers degrés, la capacité de créer des métastases.

La pathogenèse des métastases est une cascade complexe d'événements étroitement liés. Cette séquence d'événements est essentielle pour franchir les multiples barrières établies par l'organisme et parvenir à l'établissement d'un second foyer tumoral. L'omission d'une quelconque étape empêchera l'envahissement d'un site éloigné de la tumeur primaire.

Voici donc cette séquence d'événements qui doit se produire. Se référer à la figure 1-6 à la page précédente.

1) Croissance et développement de la tumeur primaire

La tumeur primaire qui a une croissance rapide doit atteindre environ 1 billion de cellules ou au moins 1 cm de grosseur avant de pouvoir provoquer une métastase. La croissance de la tumeur maligne est également et directement reliée à sa vascularisation.

2) Angiogenèse au site primaire

Une vascularisation considérable ou une angiogenèse est nécessaire pour que la tumeur primaire puisse excéder 1 mm de diamètre ou un volume supérieur à 0.5mm. Il doit également y avoir la sécrétion de facteurs angiogéniques par la tumeur et la formation de nouveaux capillaires. La vitesse de croissance et la propagation de la tumeur dépendent directement de sa vascularisation.

3) L'invasion locale

Pour atteindre les vaisseaux sanguins ou le système lymphatique, les cellules tumorales doivent perforer le stroma et la membrane basale des tissus. L'emprunt de la voie lymphatique est la voie de dissémination initiale des cellules tumorales. Plusieurs facteurs sont impliqués dans l'invasion des cellules tumorales. Premièrement, la croissance rapide des cellules crée une pression mécanique qui force la projection de cellules cancéreuses dans le tissu adjacent. Deuxièmement, l'augmentation de la mobilité des cellules tumorales va contribuer à l'invasion. Cette mobilité accrue est possible grâce à plusieurs facteurs entraînant une diminution de l'adhérence des cellules néoplasiques. Également le manque d'adhésion parmi les cellules tumorales augmente l'habileté de celles-ci à s'échapper et à provoquer l'invasion. Troisièmement, les cellules tumorales sécrètent une enzyme qui est capable de détruire la base de la membrane.

Donc, après avoir perforé et circulé à travers la lymphe, les cellules tumorales parviennent aux ganglions à proximité de la masse tumorale. Les cellules peuvent rester piégées à l'intérieur de ces premiers ganglions rencontrés ou poursuivre leur propre route à travers la circulation lymphatique et parvenir à envahir des ganglions plus éloignés du site tumoral primaire.

4) Détachement et embolisation

Des millions de cellules sont répandues dans la circulation chaque jour à partir du cancer localement invasif, mais, seulement 0.01% survivre avec succès et se transforme en lésion métastatique. Une fois dans la circulation ou suite à l'adhésion de la tumeur aux vaisseaux endothéliaux de l'organe cible, celle-ci déjouera à nouveau le système immunitaire et pénétrera la membrane endothéliale des vaisseaux par l'action de l'enzyme métalloprotéinases. **(Programme de formation en ligne des infirmières pivots en oncologie (DQC), volet Carcinogénèse : Physiopathologie du cancer)**

Pour se protéger, les cellules cancéreuses s'agrippent aux cellules sanguines, en premier lieu aux plaquettes et cause une embolie fibrine-plaquettes. Les cellules cancéreuses se protègent donc et augmentent leur habileté à adhérer à la paroi capillaire d'un organe cible.

5) Arrêt dans le lit capillaire d'un organe à distance

Dans la plupart des types cancers, la plus fréquente localisation de la métastase est le premier lit capillaire ou lymphatique adjacent au site tumoral. C'est ce qui explique pourquoi le foie et le poumon sont les plus souvent touchés par les métastases. D'autres tumeurs vont préférer un organe spécifique. Par exemple, un cancer de la prostate va souvent être métastatique aux os en premier. Un autre exemple est la haute incidence de métastases hépatiques dans le cancer du colon qui pourraient être induites par l'emprunt de la circulation portale par les cellules tumorales. D'autres sites vont également préférer des sièges métastatiques particuliers. Nous le verrons plus tard.

6) Extravasation

Lorsque la cellule cancéreuse s'est attachée aux cellules endothéliales d'un vaisseau sanguin, celle-ci pénètre le mur du vaisseau et ainsi elle peut envahir les tissus de l'organe. C'est ce qu'on appelle l'extravasation.

7) La prolifération

Quand la cellule tumorale arrive dans les tissus extravasculaires, il doit y avoir un apport de sang et de nutriment pour qu'elle puisse croître. Par l'établissement de l'angiogenèse, elle pourra poursuivre sa croissance et son développement au sein des tissus du nouvel organe cible. Le nouvel environnement diffère du site primaire. Les cellules cancéreuses peuvent être à ce moment peu différenciées, mais généralement, nous retrouvons des cellules spécifiques du site tumoral primaire au sein d'un autre organe. Les caractéristiques cellulaires du tissu primaire seront en majeure partie présentes au sein du foyer secondaire de la maladie. Il arrive parfois que l'on ne reconnaisse pas l'origine de la métastase. Il y a une perte de tout caractère phénotypique, on dit alors que le tissu de la métastase est indifférencié puis que l'aspect histologique s'écarte complètement du tissu d'origine.