

## 1.1 Le développement métastatique

## 1.2 Un scanner : Comment ça marche ?

## 1.3 STAGE M1 : Un peu de biologie

### 1.3.1 Croissance tumorale

Une tumeur est un ensemble de cellules de l'organisme se multipliant de manière dégénérée. Certains scientifiques s'accordent à dire que cela partirait d'une seule cellule (pour l'instant aucune preuve de cela n'a encore été apportée : le sujet reste ouvert). Chaque cellule fille est alors à son tour dégénérée et se multiplie encore et encore. La tumeur grandit alors exponentiellement. En réalité, la croissance tumorale est limitée par les besoins de glucose et d'oxygène. En effet, à force de se multiplier les cellules sont en surpopulation. Les nutriments et l'oxygène viennent à manquer : c'est l'hypoxie. Les cellules du bord de la tumeur consomment tout et n'en laissent pas assez pour celles situées plus au centre. C'est dans ces cas là que l'on peut voir sur les scanners des tumeurs avec 2 nuances de gris :

- Un gris foncé au centre, emplacement du tissu en partie nécrosé
- Un gris plus clair sur le pourtour, lieu de la prolifération

La tumeur en grandissant, va pousser vers l'extérieur le réseau sanguin qui l'alimente ! (La tumeur exerçant une pression sur celui-ci).

valable  
que pour  
les méta,  
tumeur  
pri-  
mit=infiltrante

Les cellules en hypoxie vont alors entrer dans un état de quiescence et vont sécréter des facteurs de croissance, dont le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Ces protéines commandent la création de nouveaux vaisseaux sanguins, processus appelé *angiogenèse*. Les facteurs de croissances sont destinés aux cellules endothéliales, cellules qui recouvrent la paroi intérieure des vaisseaux sanguins et directement impliquées dans l'angiogenèse. Ces cellules vont construirent fig: schema\_angio des nouveaux vaisseaux sanguins par chimiotactisme : les nouveaux vaisseaux sanguins sont orientés dans le sens

où la concentration de facteur de croissance est la plus forte. Ainsi la tumeur se crée son propre réseau sanguin : la *néovascularisation*. La nourriture et l'oxygène redeviennent de nouveau abondants. Les cellules qui étaient en hypoxie vont alors se remettre à proliférer jusqu'à ce que de nouveau, il y ait surpopulation. Et ainsi de suite, fig: schema\_angio le cycle continue. On peut visualiser ce cycle sur le schéma présenter Figure 1.1.

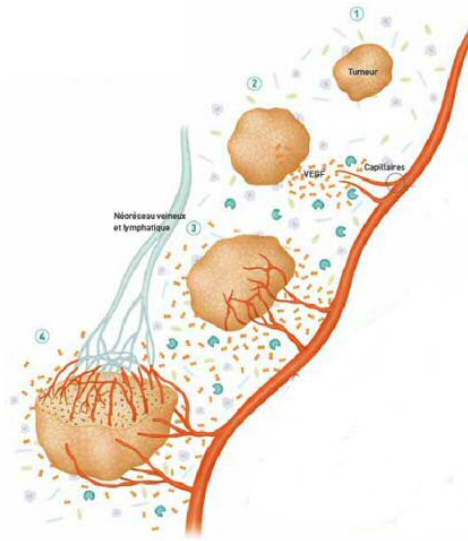
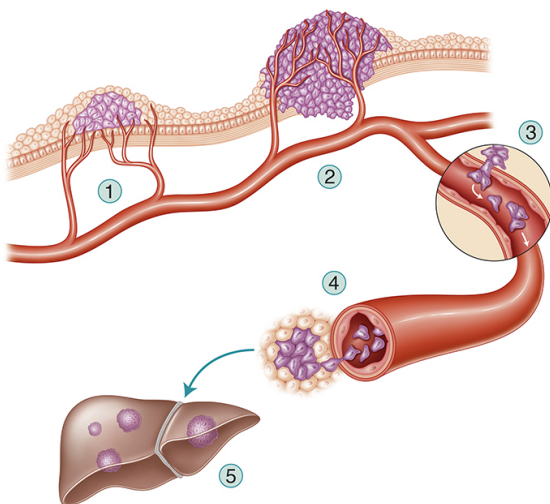


FIGURE 1.1 – Schéma descriptif de l'angiogenèse générant la néovascularisation [?].

cellule normale  
-> apoptose



Copyright Eléonore Lamoglia/Institut Curie

métastase FIGURE 1.2 – Dissémination des métastases.

Les cellules tumorales le peuvent, car à force de division elles s'indifférencient. C'est-

Bien que la tumeur cherche continuellement à se vasculariser toujours plus, paradoxalement, sa croissance va endommager le réseau sanguin qui l'irrigue. Une partie des cellules tumorales (cellules invasives) va alors pouvoir pénétrer dans les voies sanguines. La plupart de ces essais seront éliminés par le système immunitaire. Une partie arrivera à s'installer dans un autre organe : elle forment des tumeurs filles appelées *métastases*. De simple cellules ne pourraient pas nicher dans un autre organe que celui auquel elles appartenaient au départ. Les cel-

à-dire qu'elles s'approchent de ce qu'elles étaient au stade embryonnaire : des cellules souches qui en se différenciant formeront aussi bien des cellules de l'intestin que des cellules du foie. Ce type de cellules, bien que provenant de l'intestin, n'est donc pas reconnu comme étranger au foie et la métastase peut s'installer.

### 1.3.2 Les traitements

A l'heure actuelle aucun traitement ne permet de guérir le cancer. Cependant plusieurs techniques existent pour prolonger et/ou améliorer la vie des patients.

**La chirurgie** ne peut-être réalisée que sur des cancers primaires, non métastasés et donc détectés tôt. C'est la première option considérée par le corps médical (bien que la chirurgie elle-même puisse être source de dissémination de métastase, cf. par exemple <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0748798305000089>).

**L'ablation par radiofréquence** permet, à l'aide d'une sonde électromagnétique à haute fréquence, de brûler une région définie par le médecin. On peut ainsi réaliser une ablation sans avoir à opérer le patient. Cette technique ne peut cependant être utilisée que pour de petite tumeur, ne dépassant pas une certaine taille (de l'ordre du centimètre ) et n'étant pas à proximité d'organes sensibles.

A verif,  
ref ?

**La radiothérapie** consiste à irradier une zone de l'organisme par une forte dose de rayons X. Ceci a pour effet de détruire les cellules qui se multiplient, et donc par voie de conséquence, les cellules cancéreuses. Cette méthode présente les mêmes limitations que la radiofréquence à savoir que son efficacité est limitée à des petites tumeurs. La radiothérapie est souvent utilisé à titre palliatif sur des petites métastases (pulmonaires notamment).

**Les thérapies ciblées** sont des médicaments administrés par voies intraveineuses. Ces thérapies sont ciblées, non pas dans le sens où elle ne vont s'orienter que vers les cellule cancéreuses (bien au contraire elles se répandent dans tous l'organisme), mais dans le sens où elles vont inhiber un type spécifique de voies moléculaires (ou de récepteurs). En exemple on pourra citer l'*imatinib* (Glivec) qui se fixe sur les récepteurs cellulaires (récepteurs de tyrosine kinase, RTK) commandant l'activité intra cellulaire. En inhibant ces récepteurs, l'apoptose tends à se réactiver dans les cellules défectuesues. On peut également cité en exemple le bevacizumab (Avastin), qui inhibe l'angiogenèse. D'autres molécules ont plusieurs effets ciblés. Le sorafenib ou le sunitinib en font parties.

sorafenib (Nexavar) = TKI (Raf-kinase, intervenant dans la cascade de kinases activées lors de la mitose) + VEGFR

sunitinib (Sutent) = KIT inhib (CD117, the RTK that drives the majority of gastrointestinal stromal cell tumors ) + VEGFR

===== deb rapportstage M2 =====

## La chimiothérapie

La chimiothérapie est l'injection dans le sang d'une substance chimique modifiant la forme de l'ADN de l'ensemble des cellules de l'organisme. Ceci a pour effet que toute cellule voulant se diviser péri. Ceci permet de limiter donc la croissance de la tumeur. Cependant le traitement agit sur toutes les cellules, et donc sur les cellules saines également. Ce qui n'est pas sans laissé d'effets secondaires. L'organisme ne peut plus fabriquer de nouvelle cellules là où il y en a besoin, ce qui se traduit par la perte des cheveux, etc ...

## Les anti-angiogéniques

antiangio

Les anti-angiogénique sont des molécules inhibitrices de l'angiogenèse. Les antiangiogéniques peuvent être classés , selon leur mode d'action, en deux catégories :

1. Les protéines se placent sur les récepteurs spécifiques à la VEGF sur les cellules endothéliales, inhibant ainsi l'effet de la VEGF.
2. Ou bien elles se placent directement sur la VEGF, l'empêchant ainsi de se fixer aux cellules endothéliales.

En administrant des anti-angiogénique au patient, on prive alors l'organisme de la création de nouveaux vaisseaux sanguins. La tumeur ne peut alors plus s'alimenter. Ceci n'est pas non plus sans effet secondaires : difficultés de cicatrisation par exemple. Les anti-angiogéniques ont pour effet également de renforcer le réseau sanguin existant. Ceci limite donc la dissémination des métastases par voie sanguine, car celles-ci ont beaucoup plus de mal à entrer dans le réseau.

### 1.3.3 Chimiothérapie et anti-angiogéniques

Il s'avère qu'une chimiothérapie seule est assez inefficace. En effet, en grandissant la tumeur détériore le réseau sanguin qui l'alimente. Le traitement arrivant par voie sanguine n'a donc aucune chance d'atteindre le centre de la tumeur. En cumulant chimiothérapie et anti-angiogéniques, le réseau sanguin est consolidé et nettement moins endommagé par la tumeur ce qui permet à la chimiothérapie d'atteindre le coeur de la tumeur et ainsi agir de manière

efficace.

===== FIN RAPPORT STAGE M1 =====

## 1.4 Fonctionnement du scanner

Le scanner est un examen médicale qui permet d'acquérir des images d'une partie de l'organisme par le biais d'une irradiation aux Rayons X. Oui, oui, une irradiation ! Cependant l'irradiation est faible et de plus en plus d'études mettent en avant des méthodes pour la réduire <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2743386/> ). Le bénéfice est donc très important devant les risques marginaux. C'est certainement l'une des raisons pour laquelle le scanner (tout comme la radio, ou l'IRM) est aujourd'hui très utilisé pour diagnostiquer une maladie, ou ne serait-ce même que pour contrôler la santé d'un patient.

Un scanner procède par acquisition d'images en couches. En ce qui concerne le scanner du thorax, le patient est « découpé » de part en part <http://www.impactscan.org/download/msctdose.pdf> Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Ut purus elit, vestibulum ut, placerat ac, adipiscing vitae, felis. Curabitur dictum gravida mauris. Nam arcu libero, nonummy eget, consectetur id, vulputate a, magna. Donec vehicula augue eu neque. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Mauris ut leo. Cras viverra metus rhoncus sem. Nulla et lectus vestibulum urna fringilla ultrices.

Integer sapien est, iaculis in, pretium quis, viverra ac, nunc. Praesent eget sem vel leo ultrices bibendum. Aenean faucibus. Morbi dolor nulla, malesuada eu, pulvinar at, mollis ac, nulla. Curabitur auctor semper nulla. Donec varius orci eget risus. Duis nibh mi, congue eu, accumsan eleifend, sagittis quis, diam. Duis eget orci sit amet orci dignissim rutrum.

Chaque constituant de l'organisme à sa propre

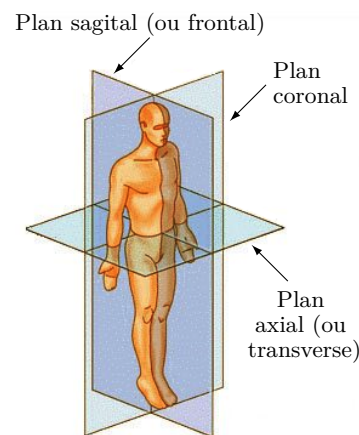


FIGURE 1.3 – Plans de coupe du corps humain.

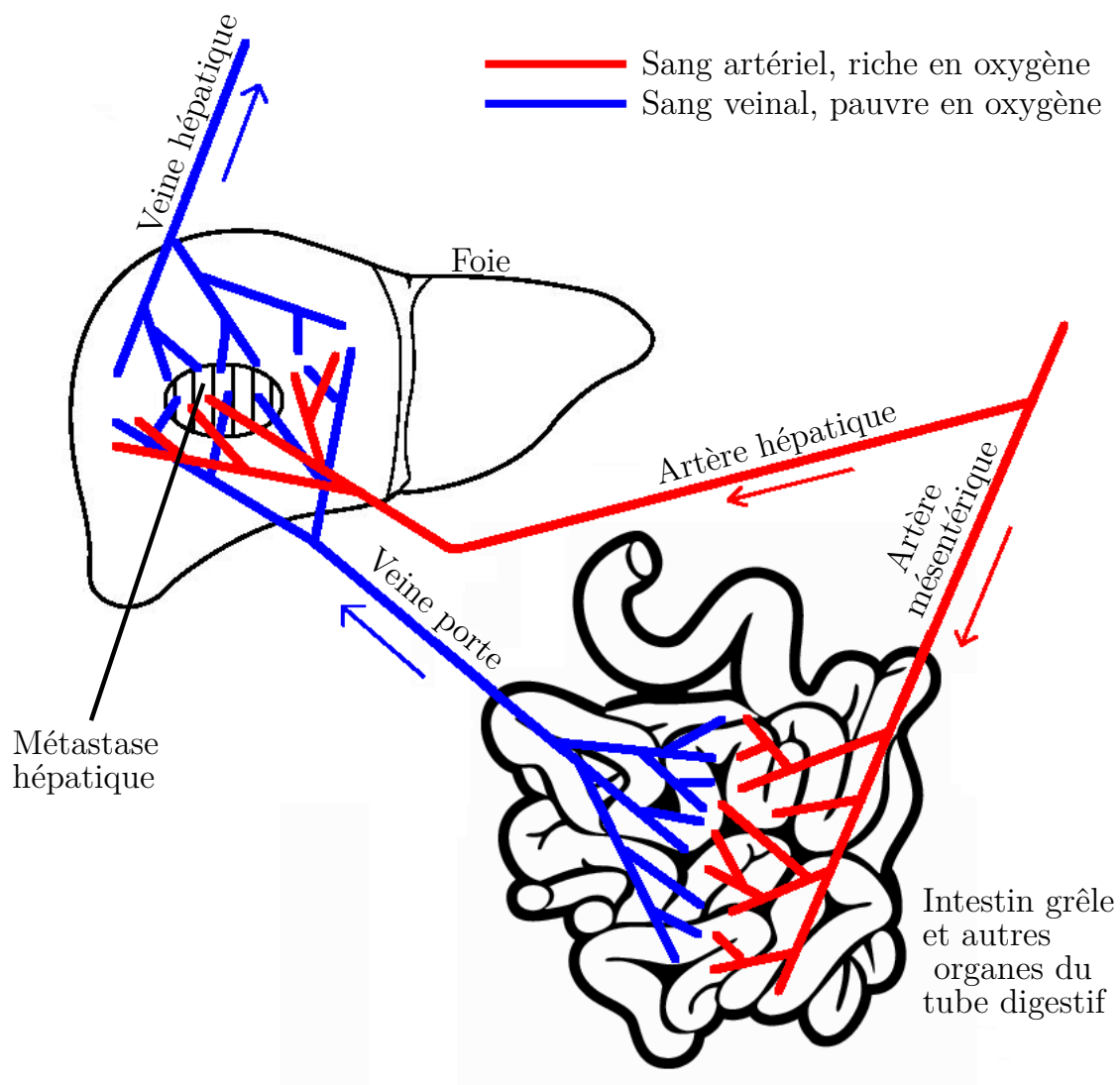


FIGURE 1.4 – Schéma de l'irrigation du foie.