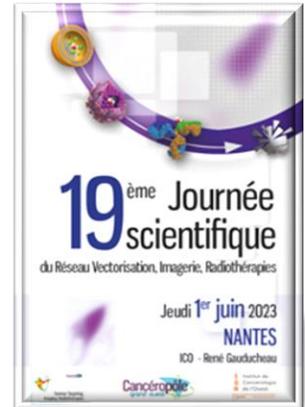


## Retour sur la **Journée Scientifique** annuelle du réseau « Vectorisation, Imagerie, Radiothérapies »

**1<sup>er</sup> Juin 2023**



La 19<sup>ème</sup> journée scientifique du réseau « Vectorisation, Imagerie, Radiothérapies » a réuni 36 personnes à l'Institut de Cancérologie le 1<sup>er</sup> Juin 2023.

- ✓ **Quatre plates-formes** créées par des équipes du réseau VIR ont été présentées :
- MO2VING**, from MOlecular Organization to in Vivo ImagiNG, (présentée par **Sara Lacerda**, Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS UPR 4301, Orléans. [Pour plus d'information](#))
  - CIMA**, Centre d'Imagerie Multimodal appliqué, CHU Nantes, (présentée par **Sébastien Gouard**, Oncologie Nucléaire, CRCI<sup>2</sup>NA, Nantes. [Pour plus d'information](#))
  - PLaTIMed**, Plateforme pour la conception et l'évaluation de dispositifs médicaux innovants, présentée par **Julien Bert**, LaTIM, Inserm UMR 1101, Brest. [Pour plus d'information](#))
  - X-PER**, Plate-forme Expérimentale de Radiothérapie préclinique, présentée par **Vincent Potiron**, ICO, Saint-Herblain. [Pour plus d'information](#))

- ✓ **Neuf projets** développés par des équipes du réseaux VIR ont été présentés, financés via différents appels à projets (*Structurant CGO & Régions, Emergence CGO, ITMO Cancer Aviesan MIC, PHRC-K INCa-DGOS, INCa « High Risk - High Gain » cancers de mauvais pronostic, ANR Jeune chercheur et ERA-NET EuroNanoMed III*)

La session « **Imagerie multimodale quantitative et radiothérapies** » a mis en avant des méthodes d'harmonisation de données à travers des approches d'ingénierie des caractéristiques, ou encore à partir des approches de traitements d'images (**Nassib Abdallah**, LARIS, Université d'Angers. [Pour plus d'information](#)) et des approches récentes par apprentissage profond pour l'estimation de la dose cumulée lors du traitement par radiothérapie des cancers pelviens (**Antoine Simon**, LTSI, Rennes. [Pour plus d'information](#)). La session « **Thérapies vectorisées et radiothérapies des cancers : de l'expérimentation animale aux essais cliniques** » a porté sur une étude clinique dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'association de l'hormonothérapie et de la radiothérapie pelvienne de rattrapage chez les hommes atteints de récidives ganglionnaires pelviennes du cancer de la prostate

(**Stéphane Supiot**, Service de Radiothérapie, ICO, Saint-Herblain. *Pour plus d'information*). Ensuite un projet portant sur le contrôle de l'agressivité des récurrences de glioblastome par l'inhibition de l'hyperréplication induite par la senescence vasculaire après radiothérapie a été présenté (**François Paris**, Equipe PETRY, CRCI<sup>2</sup>NA, Nantes. *Pour plus d'information*). La session « **Conception d'agents innovants pour l'imagerie et la thérapie** » a inclus quatre projets : (i) Nétrine-1 - un nouveau biomarqueur pour le cancer métastatique du sein (**Sara Lacerda**, Equipe Complexes métalliques et IRM, CBM, Orléans. *Pour plus d'information*) ; (ii) Dérivés peptidiques hépatotropes innovants marqués à <sup>211</sup>At pour le ciblage spécifique du carcinome hépatocellulaire (**Nicolas Lepareur**, CEM, Rennes & **Baptiste Taffoureau**, ENSCR, Rennes. *Pour plus d'information*) ; (iii) Exploration de la liaison astate-métal : conception, synthèse et étude de stabilité (**François Guérard** & **Mathilde Ligeour**, Equipe Oncologie Nucléaire, CRCI<sup>2</sup>NA, Nantes. *Pour plus d'information*) ; (iv) Développement de nouveaux chélatants polyazamacrocycliques du Zr(IV) performants qui peuvent être couplés directement sur anticorps et testés comme radiopharmaceutiques pour l'imagerie immunoTEP au Zr-89 mais aussi utilisés pour la conception de polymères chélatants pour la cytométrie de masse (**Maryline Beyler** & **Alexandra Loubières**, Equipe COSM, UMR CNRS-UBO 6521, Brest. *Pour plus d'information*). Enfin la session « **Réponse biologique et radiothérapies** » s'est intéressée au développement de nano-piège interventionnel en fibre de soie pour le traitement du glioblastome (**Natalia Ferreira**, Equipe GLIAD, CRCI<sup>2</sup>NA, Angers).

✓ Cette journée a aussi été l'occasion de présenter le renouvellement du **SIRIC ILIAD** (**François Guérard**, Equipe « Oncologie Nucléaire », CRCI<sup>2</sup>NA, Nantes)

✓ Afin d'augmenter les interactions entre les réseaux du CGO, **Sophie Barillé-Nion**, co-responsable avec Gaëlle Fromont du **réseau Cancers des Tissus Hormono-dépendants** a été invitée a présenté le réseau CastHor et **Bertrand Porro**, coordinateur du **réseau Sciences Humaines et Sociales**, a présenté l'axe démocratie sanitaire du réseau SHS. Enfin une partie du programme a été consacrée à l'organisation du réseau VIR, par la présentation du bilan de l'année qui vient de s'écouler, les actions envisagées, la discussion autour d'appels à projets en cours et les orientations stratégiques du CGO et du réseau VIR dans le cadre de l'appel à candidatures « Labellisation des Cancéropôles 2023 – 2027 ».

*63% des participants à cette journée ont répondu au questionnaire de satisfaction et se disent à **65 % très satisfaits** et 35 % satisfaits concernant leur participation à cette journée. Concernant le **contenu scientifique** de la journée, **79% sont très satisfaits** et 21% satisfaits.*



**MO2VING**, from MOlecular Organization to in Vivo ImagiNG, présentée par Sara Lacerda, Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS UPR 4301, Orléans.

La plateforme MO2VING, « from MOlecular Organisation to in Vivo ImagiNG », regroupe 5 sub-plateformes au sein du campus CNRS d'Orléans : RMN ; Spectrométrie de Masse ; P@CYFIC - Plateforme Cytométrie en flux et Imagerie Cellulaire ; Plateforme Imagerie et Spectroscopie par Résonance Magnétique et Imagerie In Vivo – TAAM. Cette nouvelle organisation des plateformes déjà existantes est labellisée IBISA depuis janvier 2023.

<http://cbm.cnrs-orleans.fr/en/mo2ving/>



**CIMA**, Centre d’Imagerie Multimodal appliqué, CHU Nantes, présentée par Sébastien Gouard, Oncologie Nucléaire, CRCI<sup>2</sup>NA – Inserm UMR 1307 – CNRS UMR 6075. Nantes.

L’objectif du Centre d’Imagerie Multimodale appliquée, CIMA, est d’offrir à la communauté scientifique des outils innovants dans le domaine de l’imagerie nucléaire préclinique.

<https://www.arronax-nantes.fr/experimentation-preclinique-et-recherche-clinique/thematique/axe-3-theme-1/>



**Retour**

**PLaTIMed**, Plateforme pour la conception et l'évaluation de dispositifs médicaux innovants, présentée par Julien Bert, LaTIM, Inserm UMR 1101, Brest.

Cette plateforme technologique, portée par le laboratoire LaTIM, offre des équipements uniques et une expertise personnalisée pour toutes structures qui cherchent à développer des dispositifs ou protocoles médicaux innovants. À la frontière entre recherche amont et étude clinique, l'étendue des projets menés notamment au sein de PLaTIMed est très vaste.

<https://www.univ-brest.fr/fr/actualite/platimed-la-pointe-des-innovations-biomedicales>



**Retour**

**X-PER**, Plate-forme Expérimentale de Radiothérapie préclinique, présentée par Vincent Potiron, ICO, Saint-Herblain.

X-PER est basée sur un irradiateur X-Rad225 conformationnel couplé à un détecteur CT-scan. La plate-forme assure les volets réglementation, assistance technique et réalisation ainsi que la dosimétrie/plan de traitement. L'accès à X-PER est ouvert, entre autres, aux membres du réseau VIR en mode collaboratif. Différentes équipes y ont déjà réalisé leurs projets sur cellules, modèles murins et zebrafish.

Contact : [vincent.potiron@univ-nantes.fr](mailto:vincent.potiron@univ-nantes.fr)



**Retour**

**Nassib Abdallah**, LARIS Laboratoire Angevin de Recherche en Ingénierie des Systèmes EA 7315, ISISV team, Université d'Angers.

« **HARMONization methods for optimized therapY** », Projet porté par Mathieu Hatt, LaTIM, Brest, *Appel d'Offres Structurant CGO & Régions 2019*.

L'effet de lot est un problème initialement soulevé en biologie moléculaire, il est observé lorsque des échantillons sont traités à différents instants, en différents groupes ou par différentes personnes. Cette variabilité latente a également été constatée en médecine, notamment en imagerie médicale, du fait de l'agrégation de données provenant de multiples sources distinctes. Ce problème constitue un obstacle à l'utilisation efficace de ces données pour construire des modèles d'apprentissage automatique.

L'objectif du projet HARMONY est de répondre à cette problématique en développant des méthodes d'harmonisation de données à travers des approches d'ingénierie des caractéristiques, ou encore à partir des approches de traitements d'images (GAN, modèle de diffusion). Ces méthodes sont testées sur des données relatives à des problèmes de classification ou encore de prédiction pour différents types de cancers, au sein d'un consortium formé entre le LARIS à Angers, le LaTIM à Brest, Le laboratoire Imagerie et Cerveau à Tours et le CRCI<sup>2</sup>NA à Nantes.

Dans le cadre de ce projet, plusieurs méthodes d'harmonisation par ingénierie des caractéristiques ont été élaborées. Parmi elles, la méthode Har-Iterative qui recalibre à partir de plusieurs itérations les échantillons issus de plusieurs sources afin de les regrouper dans un même nuage de points (de référence). Har-LinReg réalise l'harmonisation en utilisant des modèles de régression linéaire et en éliminant les effets des combinaisons de variables cliniques. Les méthodes Har-Extend et Har-MSTD permettent d'harmoniser les données via des transformations exportables pour transformer les nouvelles données sans avoir à réapprendre un modèle, à la différence des autres méthodes. Ces méthodes sont comparées à la méthode ComBat, une approche initialement publiée pour la génomique en 2009 puis améliorée pour répondre aux problèmes d'harmonisation multicentrique en biomédical. La méthode « ComBat » repose sur des estimations de paramètres par des lois bayésiennes pour éliminer l'effet de lot.

Les approches, développées dans le projet HARMONY, testées sur les coupes histopathologiques de deux centres d'acquisition (IDCDB et BreakHis) ainsi que sur les données des challenges HECKTOR 2021 et 2022, ont permis d'améliorer les résultats en comparaison avec les travaux existants dans la littérature.

Ces méthodes, associées à la méthode « ComBat », constituent une panoplie efficace pour l'harmonisation des données multicentriques. Ces méthodes sont actuellement testées à d'autres bases de données, comme le challenge BRATS21, et des travaux sont en cours sur des méthodes d'harmonisation par apprentissage profond.



**Antoine Simon**, LTSI, Laboratoire du Traitement et du Signal, Rennes.

**“Deep Learning for dose monitoring in EBRT of pelvic cancers”**, Appel à projets ITMO Cancer Aviesan, Plan Cancer III, Mathématiques et Informatique (MIC) 2019.

La radiothérapie externe fait partie du traitement de référence des cancers de la prostate. Alors que le traitement standard repose sur une planification unique optimisée précisément selon une anatomie fixe, telle que représentée sur le scanner de planification, des déformations anatomiques peuvent survenir pendant le traitement, avec un impact potentiellement important en termes de dose délivrée à la cible et aux organes à risques. Le but du projet DELPEL (Deep Learning for dose monitoring in EBRT of pelvic cancers), avec un financement MIC (Apports des mathématiques et de l’informatique à l’oncologie) était d’exploiter les images CBCT acquises en cours d’irradiation pour estimer la dose cumulée lors du traitement, en utilisant les approches récentes par apprentissage profond. Des solutions pour répondre aux enjeux de segmentation des images CBCT et de leur recalage vers le scanner de planification ont notamment été proposées et évaluées. Pour la segmentation, différentes approches ont été envisagées pour produire des modèles d’apprentissage profond capables de segmenter les organes d’intérêt des images CBCT. La simulation, par approche Monte-Carlo, de pseudo-CBCT permettant de construire une base d’apprentissage a notamment été proposée. Comparée à une approche proposant la génération, par méthode Cycle-GAN, de pseudo-CT à partir des CBCT journaliers, ainsi qu’à des modèles appris directement sur images CBCT délinées, cette méthode a montré des performances supérieures. Le recalage des CBCT vers le scanner de planification a été considéré à travers la méthode par apprentissage profond VoxelMorph, dont différentes variantes ont été évaluées, notamment à travers l’incorporation des informations de segmentation. Ce projet a démontré que, étant données les grandes déformations observées, ce guidage par les structures est nécessaire pour obtenir des performances suffisantes pour permettre le cumul de dose. L’ensemble de ces travaux a permis d’identifier les solutions les plus adaptées et de quantifier leurs performances dans un objectif de suivi dosimétrique en radiothérapie prostatique. Les perspectives sont leur application sur une cohorte de patients plus large pour identifier précocement les dérives dosimétriques et adapter le traitement dans le cadre de la radiothérapie adaptative.

Abbani, N., Baudier, T., Rit, S., Franco, F. D., Okoli, F., Jaouen, V., ... & Sarrut, D. (2022). Deep learning-based segmentation in prostate radiation therapy using Monte Carlo simulated cone-beam computed tomography. *Medical Physics*, Volume 49, Issue 11.

Hemon, C., Rigaud, B., Barateau, A., Tilquin, F., Noblet, V., Sarrut, D., ... & Simon, A. (2023). Contour-guided deep learning based deformable image registration for dose monitoring during CBCT-guided radiotherapy of prostate cancer. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, e13991.



**Stéphane Supiot**, Service de Radiothérapie, ICO, Saint-Herblain.

« **Etude multicentrique de phase II « Oligopelvis 1 »** », financée par l'entreprise pharmaceutique Astellas Pharma qui a conduit à « **Oligopelvis 2: Etude randomisée de phase 3 évaluant le bénéfice de l'irradiation ganglionnaire pelvienne à forte dose couplée à une hormonothérapie intermittente pour les patients porteurs d'un cancer de prostate en rechute oligométastatique ganglionnaire pelvienne** », *PHRC- K 2016 INCa-DGOS*.

La place de la radiothérapie pelvienne de rattrapage dans les rechutes métastatiques ganglionnaires prostate de cancer de prostate est débattue. L'Hormonothérapie (HT) est un traitement incontournable du cancer de la prostate métastatique, et la radiothérapie peut offrir une rémission complète prolongée aux patients présentant des rechutes ganglionnaires régionales. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité de l'association de l'HT et de la radiothérapie pelvienne de rattrapage chez les hommes atteints de récurrences ganglionnaires pelviennes du cancer de la prostate.

Une étude de phase II associant radiothérapie à haute dose (54 Gy en 30 f à l'ensemble des ganglions lymphatiques pelviens 66 Gy 30 f aux ganglions lymphatiques pelviens détectés en TEP Choline +/- irradiation du lit de la prostate 66 Gy 33f) et HT (6 mois) chez des patients présentant un cancer de prostate en rechute avec moins de 6 ganglions pelviens métastatiques a été menée (OLIGOPELVIS GETUG P07, NCT 02274779). Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression à 2 ans.

67 patients ont été analysés (âge médian 67,7 ans ; 54 % avaient reçu une irradiation prostatique antérieure). A 5 ans, les toxicités génito-urinaires et gastro-intestinales de grade >1 étaient de 12 % et 3 %, respectivement. La toxicité était comparable entre les patients avec ou sans antécédent d'irradiation prostatique. Les taux de survie sans progression à cinq ans, de survie sans rechute biochimique, de survie sans ADT et de survie globale étaient de 38,2 %, 30,7 %, 58,0 % et 90,9 %, respectivement. En analyse multivariée, une irradiation prostatique antérieure était un fort prédicteur de rechute (HR=0,38, p<0,01). Le siège des rechutes était local (10,5 %), N1 (28,5 %), M1a (45 %), M1b (18 %) et M1c (6 %).

La radiothérapie pelvienne de rattrapage combinée à l'HT pendant 6 mois semble prolonger le contrôle tumoral dans les rechutes ganglionnaires pelviennes de cancer de la prostate, au prix d'une toxicité limitée. Après 5 ans, 31 % des patients étaient toujours en rémission complète. Un essai randomisé comparant HT seul vs HT + RT vient de terminer son recrutement (Oligopelvis 2 GETUG P12 NCT03630666).



**François Paris**, Eq 10 "Plasticité de l'écosystème tumoral après radiothérapie", CRCI<sup>2</sup>NA, Nantes.  
**« Contrôle de l'agressivité des récurrences de GBM par l'inhibition de l'hyperréplication induite par la sénescence vasculaire après radiothérapie »**, Appel à projets INCa 2022 «High Risk - High Gain» cancers de mauvais pronostic.

Malgré le protocole agressif de Stupp comprenant la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie, tous les glioblastomes (GBM) récidivent dans l'année avec une issue fatale autour du site initial de la tumeur dans le tissu cérébral péri-tumoral irradié. Cette singularité est généralement expliquée par l'hétérogénéité intratumorale et la résistance des cellules du GBM, sans tenir compte du rôle potentiel de la perte d'homéostasie du microenvironnement péri-tumoral irradié. L'équipe PENTRY du CRCI<sup>2</sup>NA a émis l'hypothèse que la sénescence vasculaire induite par la RT a un impact direct sur l'agressivité tumorale des cellules GBM survivant à l'irradiation en augmentant l'instabilité génomique des cellules tumorales et, de facto, l'hétérogénéité des tumeurs.

Dans le projet RepliSens, financé lors de l'AAP INCa High Risk/High Gain 2022, l'équipe PENTRY cherchera à définir le processus moléculaire impliqué dans l'augmentation de l'instabilité génomique par les cellules endothéliales sénescentes.



**Sara Lacerda**, Equipe Complexes métalliques et IRM, CBM, Orléans..

« **Nétrine-1 - un nouveau biomarqueur pour le cancer métastatique du sein** », *Appel d'offres Emergence CGO 2020*.

Sara Lacerda (Centre de Biophysique Moléculaire, Orléans) a présenté les résultats de son projet « Nétrine-1 – un nouveau biomarqueur pour le cancer métastatique du sein » financé par l'AOE 2020. Deux nouvelles sondes d'imagerie qui ciblent cette protéine ont été conçues, caractérisées et validées *in vivo* sur un modèle murin de cancer métastatique du sein en IRM et TEMP. Elles permettent notamment la meilleur détection IRM de tumeurs à un état plus précoce, produisant un contraste trois fois plus performant que le Dotarem<sup>®</sup>, agent de contraste de référence en utilisation clinique.



[Retour](#)

**Nicolas Lepareur**, CEM, Rennes & **Baptiste Taffoureau**, ENSCR, Rennes.

« **Innovative hepatotropic peptide derivatives labelled with  $^{211}\text{At}$  for site-specific targeting of hepatocellular carcinoma** », *Appel d'Offres Emergence CGO & SIRIC ILIAD 2019, projet co-porté avec Michel Chérel, Equipe Oncologie Nucléaire, CRCI<sup>2</sup>NA, Nantes.*

Le carcinome hépatocellulaire (CHC), forme la plus courante des tumeurs primitives du foie, est le 6<sup>ème</sup> cancer dans le monde en termes d'incidence, et le 3<sup>ème</sup> en termes de mortalité. Malgré des avancées significatives dans le traitement du CHC, son pronostic reste sombre du fait notamment de métastases intra- et extra-hépatiques, non ou peu traitées par les modalités actuelles. Dans ce contexte, la conception d'outils pour le diagnostic et/ou la thérapie du CHC ciblant des récepteurs peptidiques surexprimés sur ces cellules cancéreuses apparaît comme une solution prometteuse.

Le GBVA10-9 et le CPB sont des petits peptides synthétiques de 18 et 20 acides aminés respectivement. Des essais de screening de peptides hépatotropes au sein du laboratoire rennais ont montré que ces peptides étaient fortement – et spécifiquement – captés par les cellules d'hépatocarcinome, et qu'ils pouvaient donc potentiellement être utilisés pour vectoriser un radionucléide ou un cytotoxique, et ainsi cibler les cellules circulantes et micrométastases responsables des récives, principaux facteurs limitant la survie des patients. Un projet actuellement en cours dans l'équipe vise à attacher un agent d'imagerie (émetteur  $\beta^+$  et émetteur  $\gamma$ ) sur ces peptides, via différentes stratégies de marquage. Des dérivés marqués au cuivre-64 ont notamment été préparés avec succès et testés *in vitro*, avec des résultats prometteurs. Dans un objectif de développement d'un agent théranostique, l'équipe s'intéresse maintenant à la mise au point d'un peptide radiomarké à visée thérapeutique, et plus particulièrement par un émetteur  $\alpha$ , plus approprié pour le ciblage de petites masses tumorales. Le présent projet consiste donc en le greffage d'un radionucléide émetteur  $\alpha$ , l'Astate-211, produit par le cyclotron Arronax, sur les peptides GBVA10-9 et CPB via différents groupements prosthétiques. Les différentes stratégies de fonctionnalisation des peptides, ainsi que les problèmes rencontrés, ont été présentés.



**François Guérard & Mathilde Ligeour**, Equipe Oncologie Nucléaire, CRCI<sup>2</sup>NA, Nantes.

« **ExpAt : Exploration of the astatine-metal bond: design, synthesis and stability study** », Appel à projets ANR Jeune chercheur 2019 (CES07).

L'Astate-211 est considéré comme un radioisotope prometteur pour la radiothérapie interne vectorisée. Actuellement, la méthode la plus usuelle pour lier l'astate à un vecteur est de former une liaison carbone-astate. Cependant, un manque de stabilité *in vivo* a été observé lorsque le vecteur utilisé est un anticorps internalisé ou des petites molécules, impliquant l'irradiation de tissus sains. Ainsi, l'objectif du projet est de développer des composés alternatifs basés sur la liaison métal-astate. Puisque d'après la théorie HSAB, il existe une liaison forte entre un métal mou et une base molle (At<sup>-</sup>). Pour cela on s'intéresse à trois métaux : rhodium(I), iridium(I), or(I). Afin de les complexer les carbènes N-hétérocycliques, connus pour être d'excellents ligands pour les métaux de transition, ont été sélectionnés.

Une série de composés ont été synthétisés, puis des tests de radiomarquage à l'iode-125 et à l'astate-211 ont été réalisés. Un test de stabilité sur sérum de sang humain a finalement pu être investigué sur un complexe d'or(I). En parallèle, une étude théorique de modélisation moléculaire a été réalisée afin de nous guider dans la sélection du métal et du carbène les plus appropriés.

Les études expérimentales et théoriques ont montré une supériorité de la liaison or(I)-astate. Les résultats préliminaires obtenus, nous incitent à envisager la bifonctionnalisation d'un complexe d'or, pour sa bioconjugaison, afin d'évaluer la stabilité *in vivo*.



[Retour](#)

**Maryline Beyler & Alexandra Loubières**, Equipe COSM, Chimie Organique, Santé, Matériaux, UMR CNRS-UBO 6521, Brest.

« **Chélatants perfectionnés pour des techniques de diagnostic innovantes** », Appel à projets ANR 2020 CE19 - -JCJC.

Afin d'assurer le suivi d'un patient atteint d'un cancer, depuis son diagnostic et durant tout le processus de (post)traitement, il est intéressant de coupler l'imagerie anatomique à l'analyse sur cellules individuelles pour mieux appréhender les caractéristiques des cellules cancéreuses.

Parmi les modalités d'imagerie, la TEP (Tomographie par Emission de Positons) est particulièrement sensible et couplée à la spécificité d'un anticorps, elle permet un diagnostic ciblé (immunoTEP). Au niveau de l'analyse monocellulaire, la cytométrie de masse (CM) est particulièrement puissante. Elle découle directement de la cytométrie en flux, mais les cellules sont marquées par des anticorps sur lesquels sont greffés des polymères fonctionnalisés par de multiples copies d'un même complexe métallique. La détection se fait alors par spectrométrie de masse qui est hautement résolutive. Pour ces deux modalités de diagnostic *in vivo* et *in vitro*, l'utilisation de Zr(IV) est particulièrement intéressante. Mais comme tout métal, il ne peut pas être utilisé sous sa forme libre mais sous la forme d'un complexe métallique stable et soluble en milieu biologique.

En imagerie immunoTEP, le Zr-89 permet d'obtenir des images avec une bonne résolution (Emoyen = 395,5 keV ) et sa période physique de 78,4 h permet de l'associer à des anticorps ayant une cinétique de biodistribution lente et donc de détecter des cancers longs et/ou difficiles d'accès ou d'évaluer la réponse des patients à la radiothérapie. Actuellement, le marquage d'anticorps au Zr-89 se fait via un chélateur linéaire, la Déférioxamine B (DFO). Or plusieurs études ont montré le relargage *in vivo* de Zr-89 libre qui s'accumule dans les os.

Si théoriquement 135 canaux de détection sont accessibles en CM et permettent d'identifier autant de composants cellulaires, seuls les 38 isotopes des ions Ln<sup>3+</sup> sont actuellement exploités. Pour répondre à la complexité cellulaire, l'accès à de nouveaux métaux, comme le Zr(IV) qui possède 4 isotopes stables est indispensable. Or ceci nécessite de développer de nouveaux polymères chélatants et plus particulièrement des unités chélatantes spécifiques du métal à considérer pour former des complexes stables ne se dissociant pas dans le milieu cellulaire. Dans la littérature, un seul polymère du Zr(IV) à base de DFO a été proposé mais est limité par des problèmes de solubilité dans l'eau.

L'objectif du projet est de développer de nouveaux chélatants polyazamacrocycliques du Zr(IV) performants qui peuvent être couplés directement sur anticorps et testés comme radiopharmaceutiques pour l'imagerie immunoTEP au Zr-89 mais aussi utilisés pour la conception de polymères chélatants pour la cytométrie de masse.

