



**HAL**  
open science

# La place des radionucléotides dans le diagnostic et le traitement du glioblastome

Lara-Malenka Sakiroff

## ► To cite this version:

Lara-Malenka Sakiroff. La place des radionucléotides dans le diagnostic et le traitement du glioblastome. Sciences pharmaceutiques. 2023. <dumas-04495607>

**HAL Id: dumas-04495607**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04495607v1>**

Submitted on 8 Mar 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE PHARMACIE

Année : 2023

N°

THÈSE D'EXERCICE  
pour le  
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement  
le 14 novembre 2023  
par  
Lara-Malenka SAKIROFF

# La place des radionanomédicaments dans le diagnostic et le traitement du glioblastome

Directeur de thèse : **M. Philippe AUZELOUX**

## Jury

Président : **M. Emmanuel MOREAU**

Maître de conférences,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **M. Philippe AUZELOUX**

Maître de conférences, radiopharmacien,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

**M. Philip CHENNELL**

Maître de conférences, praticien hospitalier,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

**M. Yassine BOUATTOUR**

Pharmacien praticien hospitalier,  
CHU Gabriel Montpied Clermont-Ferrand



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE PHARMACIE

Année : 2023

N°

THÈSE D'EXERCICE  
pour le  
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement  
le 14 novembre 2023  
par  
Lara-Malenka SAKIROFF

# La place des radionucléotomédicaments dans le diagnostic et le traitement du glioblastome

Directeur de thèse : M. Philippe AUZELOUX

## Jury

Président : M. Emmanuel MOREAU

Maître de conférences,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : M. Philippe AUZELOUX

Maître de conférences, radiopharmacien,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

M. Philip CHENNELL

Maître de conférences, praticien hospitalier,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

M. Yassine BOUATTOUR

Pharmacien, praticien hospitalier,  
CHU Gabriel Montpied Clermont-Ferrand

## Remerciements

Je remercie, en premier lieu, **M. AUZELOUX Philippe**, radiopharmacien et Maître de Conférences à la faculté de pharmacie de Clermont-Ferrand d'avoir accepté d'encadrer mon travail et de diriger cette thèse. Je vous remercie tout particulièrement pour votre soutien, votre patience, vos conseils et l'aide que vous m'avez apportée lors de l'écriture de celle-ci. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de mon respect et de ma gratitude.

Je remercie, **M. MOREAU Emmanuel**, Maître de Conférences à la faculté de pharmacie de Clermont-Ferrand. Vous m'avez fait l'honneur de présider le jury de cette thèse. Je vous adresse mes remerciements les plus sincères.

Je remercie **M. CHENNEL Philip**, Pharmacien Praticien hospitalier et Maître de Conférences à la faculté de pharmacie de Clermont-Ferrand pour avoir accepté d'être parmi le jury ce travail. Je vous remercie pour votre encadrement et le partage de vos connaissances lors de mon stage hospitalier au sein de votre service. Cette expérience m'a permise de comprendre l'importance d'un chef de service bienveillant et attentif à son équipe. Vous m'avez fait l'honneur de me choisir comme premier auteur d'une publication qui m'a confortée dans mon choix de filière professionnelle. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mes sincères remerciements.

Je remercie **M. BOUATTOUR Yassine**, Pharmacien praticien hospitalier au CHU Gabriel Montpied de Clermont-Ferrand. Vous avez aimablement accepté de participer à mon jury de thèse. Je vous remercie pour les corrections et les connaissances que vous m'avez apportées lors de mon stage hospitalier. Soyez assuré de l'honneur que vous me faites. Sincères remerciements.

Je remercie, les enseignements de mon parcours en pharmacie filière industrie à la faculté de pharmacie de Clermont-Ferrand et les enseignements de mon master 2 « nanomédicaments et R&D pharmaceutiques » de la faculté pharmacie d'Angers. Je vous remercie pour la transmission de votre savoir et la patience que vous m'avez suscitée.

Je remercie la scolarité de la faculté de pharmacie de Clermont-Ferrand pour votre soutien logistique tout le long de ma scolarité. Pour votre bienveillance et votre patience, soyez toute l'équipe vivement remerciée.

Je remercie aussi toutes les équipes qui m'ont accueillies lors de stage. L'équipe du laboratoire de pharmacologie de l'Université de De Montford de Leicester dirigée par le professeur GRONIER Benjamin, je vous remercie pour l'opportunité que vous m'avez faite de découvrir le monde de la recherche dans un pays étranger. Les membres de SudCosmétique qui m'ont permis de me familiariser avec les procédés industriels dans le domaine du cosmétique.

Je remercie les équipes du CERIMED et du CiNAM d'Aix-Marseille Université dirigé par M. GUILLET Benjamin et Mme. PENG Ling respectivement, pour les connaissances que vous m'avez apportées dans le domaine de l'imagerie nucléaire et des nanoparticules appliquées. Je remercie ainsi, M. GARRIGUE Philippe pour m'avoir accueilli dans son équipe et pour son encadrement durant ce stage. Ainsi je remercie, Mme. LOUIS Béatrice, pour son soutien et de m'avoir permis de suivre son travail lors de son doctorat, je te félicite pour l'obtention de ce dernier. Je tiens à remercier particulièrement, Mme. BALASSE Laure, pour la patience, la compréhension et le temps que vous m'avez accordé y compris quand il fallait rester jusqu'à 22h pour réparer la centrifugeuse. Ainsi que Mme. BOUHLEL Ahlem, pour son soutien et ses explications, je vous remercie. Enfin Jessica, pour les petits déjeuners et les pauses cafés que nous avons partagés tous le long de ce stage, j'espère que ta thèse de doctorat se déroulera bien.

Les lignes de remerciements suivantes sont dénuées de toutes notions de rigueur que peuvent représenter un travail de thèse, afin, que chaque personne puisse recevoir ma plus sincère reconnaissance.

A ma grand-mère, Nicole, tu as tout fait pour nous et je t'en serais à jamais reconnaissante. Peu de grand-mères ont autant fait pour leurs petits enfants : m'amener à la danse, au judo, à l'école ou de jouer au badminton dans la cour... Tu as toujours été là et tu resteras toujours la figure la plus importante de mon développement en la personne que je suis actuellement.

A mon père, les mots me manquent pour te témoigner toute ma reconnaissance pour ton amour, ta bienveillance, ton soutien et tes encouragements durant mes études, toujours dans

le respect de mes besoins et de mon bien-être. Je te dois ma culture cinématographique par tous les films que nous avons partagés ensemble qui font partie à part entière de ma culture.

A ma mère, tu as toujours cru en moi et été fière de mon parcours. Tu as toujours fait de ton mieux pour m'aider et je t'en suis reconnaissante.

A ma petite sœur, Nikou, celle pour qui je ferais et donnerais tout. A tous nos moments, nos péripéties et nos secrets partagés. Tu es ma complice et je suis sûre que tu feras les bons choix pour continuer à t'épanouir.

En mémoire à mes grands-pères : Jean, tu as été sans doute celui qui a fait que j'ai choisi la filière pharmacie grâce à la botanique que tu m'enseignais petite. Belkacem, pour les souvenirs à Combes et les souvenirs de guerre que nous a partagés.

Héliane et Geneviève, je vous remercie pour votre bienveillance et votre gentillesse depuis mon enfance. Héliane, je te remercie pour ces thés avec mamie et le partage des histoires que les moins de 40 ans ne peuvent pas connaître. Geneviève, je te remercie pour ces cafés de minuit après le cinéma et le temps passé ensemble avec mamie.

A Grégoire, pour toutes les soirées plus ou moins raisonnables, les parties de jeux de société, les voyages et les vacances mais aussi les soutiens moraux et les difficultés que nous avons surmontées, j'espère que nous aurons l'occasion de nous voir plus souvent.

A Caroline, pour tous le temps partagé ensemble : la découverte de mets mexicains, le kayak en mer, les randonnées plus ou moins bien prévues, la fête de Barcelone avec Vallauris, les chocolats de midi devant le CHU... et puis je l'espère encore plein de bons souvenirs pour le futur.

A mes amis de pharmacie, au-delà des connaissances, la faculté m'a également apporté de belles amitiés : A Claire, Lauraine, Roxanne et Wendy pour les cafés avant les cours et l'après-midi au R2 avec l'horoscope et les mots-croisés mais aussi pour toutes les soirées et les sorties, je vous remercie pour ces bons moments.

A mes amis aveyronnais, Clara et Joséphine, nous nous connaissons depuis le lycée et j'espère que malgré la distance nous continuerons à garder notre lien, je vous remercie pour tous les moments que nous arrivons à partager. A Alicia, Remy et Valentin, je vous connais depuis peu mais merci pour ces soirées et ces réveillons, j'espère que nous pourrons développer notre

amitié. Enfin, à Maxime, même si tu es toulousain, pour les débats sur le cinéma et pour m'avoir fait découvrir les croissants au pesto, je te remercie.

Je remercie tous les membres de la voisinade des l'Issaliniens : Fabien et Marie pour vos plats toujours délicieux, Philippe et Lucie pour l'apport logistique, Laurent, Corinne, Jade et Elodie pour votre présence. Mais aussi les Tajol : Jean, Paul, Sébastien, Armelle et la petite Alice, je vous remercie pour tous les débats, l'entraide et la disponibilité que nous partageons et soyez assuré que cette thèse ne porte pas sur les antennes. Enfin, M. et Mme Flottes, vous avez mon profond respect pour la bienveillance que vous nous avez toujours apporté.

A mes professeurs de judo, Pierre, et de danse, Carole et Edwina, vous avez fait partie d'une grande partie de ma vie extra-scolaire voire, d'après mon père, beaucoup trop. Je vous remercie pour les enseignements que vous m'avez apportés, le contrôle de soi au judo et la rigueur et la discipline à la danse.

Enfin, je remercie toutes les autres personnes qui gravitent autour de moi et qui m'ont témoigné de la gentillesse et du soutien en particulier Guillaume et Yann.

# Table des matières

1. Le glioblastome .....	14
1.1. Epidémiologie du glioblastome .....	14
1.2. Pronostic du glioblastome .....	15
1.3. Localisation et histopathologie du glioblastome.....	16
1.4. Classification selon l’OMS.....	20
1.5. Le diagnostic du glioblastome .....	22
1.5.1. Diagnostic cliniques.....	22
1.5.2. Diagnostic par imageries .....	23
1.5.2.1. Tomodensitométrie .....	23
1.5.2.2. Imagerie par résonance magnétique (IRM) .....	24
1.5.2.3. Imagerie nucléaire .....	26
a. Tomographie par émission monophotoniques (TEMP) .....	27
b. Tomographie par émission de positons (TEP) .....	31
1.5.3. Importance d’un diagnostic précoce.....	38
1.6. Les traitements du glioblastome .....	39
1.6.1. Diagramme général de traitement du glioblastome.....	41
1.6.2. Traitements chirurgicaux .....	42
1.6.3. Radiothérapie .....	43
1.6.3.1. Principe .....	43
1.6.3.2. En pratique pour le glioblastome .....	47
1.6.4. Implants imprégnés de Carmustine : GLIADEL <sup>®</sup> .....	49
1.6.5. Chimiothérapies de 1 <sup>ère</sup> ligne .....	49
1.6.6. Les cas particuliers .....	51
1.6.7. Traitements des récives .....	52
1.6.7.1. Reprise neurochirurgicale.....	53

1.6.7.2.	Insertion d'implants de carmustine (GLIADEL®).....	53
1.6.7.3.	Radiothérapie de 2 <sup>ème</sup> ligne.....	53
1.6.7.4.	Chimiothérapies de 2 <sup>ème</sup> lignes.....	53
2.	Les radionanomédicaments en cours de développement pour le diagnostic et le traitement des glioblastomes .....	56
2.1.	Définition et introduction aux nanomédicaments .....	56
2.2.	Radiomarquage des nanoparticules.....	58
2.3.	Liposomes.....	61
2.4.	Nanoparticules polymériques .....	64
2.4.1.	Introduction aux nanoparticules polymériques.....	64
2.4.2.	Dendrimères.....	66
2.4.3.	Autres nanoparticules polymériques .....	69
2.5.	Nanoparticules à base de silice .....	70
2.6.	Nanoparticules à base de carbone .....	72
2.7.	Nanoparticules à base d'or.....	75
2.8.	Autres types de nanoparticules.....	79
	Conclusion .....	81
	Références bibliographiques.....	86
	Annexe I. Produits de contraste iodés pour la TDM possédant une AMM pour l'imagerie cérébrale.....	100
	Annexe II. Formules chimiques des radiotraceurs .....	101
	Annexe III. Statut des radiotraceurs TEP utilisés pour le diagnostic des glioblastomes.....	102
	Annexe IV. Formules chimiques des médicaments pour le traitement du glioblastome.....	103
	Annexe V. Statut des médicaments utilisés pour le traitement du glioblastome .....	104
	Annexe VI. Listes des nanomédicaments disposant d'une AMM .....	105

## Liste des figures

Figure 1: ratio entre homme et femme de l'incidence du glioblastome. ....	14
Figure 2: survie moyenne d'un patient atteint de glioblastome .....	15
Figure 3: distribution des sites possibles du GB.....	17
Figure 4 : schéma d'un astrocyte avec ses prolongements. ....	18
Figure 5: coupe histologique chez un patient avec GB .....	19
Figure 6: algorithme simplifié de la classification des tumeurs du SNC de l'OMS.....	20
Figure 7: imageries par TDM axiale.....	23
Figure 8: IRM de glioblastome suivant différentes modalités .....	25
Figure 9: schéma d'un radiopharmaceutique avec sa cible .....	26
Figure 10: schéma du processus de détection d'un rayon $\gamma$ lors d'une TEMP .....	28
Figure 11: imagerie TEMP du glioblastome .....	31
Figure 12: principe de la tomographie par émission de positon .....	32
Figure 13: générateurs à gallium possédant une AMM.....	33
Figure 14: imagerie TEP du glioblastome.....	37
Figure 15: diagramme de décision pour le traitement du glioblastome .....	41
Figure 16: diagramme de décision pour le traitement des récurrences du glioblastome .....	52
Figure 17: nanoparticules communément utilisées pour le diagnostic.....	56
Figure 18: méthodes de radiomarquages principales des nanoparticules .....	59
Figure 19: schéma des emplacements possibles pour le radiomarquage des liposomes .....	62
Figure 20 : représentation d'un polymère : le polypropylène.....	64
Figure 21: schéma de l'organisation des monomères .....	65
Figure 22: représentation de la morphologie d'une nanosphère et d'une nanocapsule .....	66
Figure 23 : représentation graphique d'un dendrimère à 3 générations. ....	67
Figure 24 : un dendrimère radiomarqué au $^{68}\text{Ga}$ .....	68
Figure 25: schéma de liposomes et de micelles.....	69
Figure 26: représentation des différents types de MNS.....	71
Figure 27 : structure des différentes CNMs classés selon leur dimensionnalité .....	73
Figure 28: imagerie PET, IRM et PET/IRM d'une souris avec une xénogreffe de U87MG.....	74
Figure 29: schéma reprenant certains types de synthèse possible pour les AuNPs.....	76
Figure 30 : exemple de structure de zéolites .....	81

Figure 31: formules chimiques des radiotraceurs disponibles pour l'imagerie TEMP ..... 101  
Figure 32: formules chimiques des radiotraceurs disponibles pour l'imagerie TEP ..... 101

## Liste des tableaux

Tableau I: principaux radio-isotopes utilisés en TEMP en clinique et préclinique ..... 29  
Tableau II: radio-isotopes utilisé dans l'imagerie TEP en clinique et préclinique..... 34  
Tableau III: les différentes classes de RPA retenues par l'EORTC ..... 41  
Tableau IV: radio-isotopes utilisés en radiothérapie en clinique et préclinique ..... 45

## Liste des abréviations

° : degré

% : pourcentage

[<sup>11</sup>C]MET : [<sup>11</sup>C]methyl-choline

[<sup>11</sup>C]MET : L-[methyl<sup>11</sup>C]-Méthionine

[<sup>18</sup>F]FDOPA : 3,4-dihydroxy-6-[<sup>18</sup>F]fluoro-L-phenylalanine

[<sup>18</sup>F]FEC : [<sup>18</sup>F]fluoroéthyl-choline

[<sup>18</sup>F]FET : O-2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl-L-tyrosine

[<sup>18</sup>F]FLT : 3'-deoxy-3'-[<sup>18</sup>F]fluoro-thymidine

[<sup>99m</sup>Tc] MIBI : [<sup>99m</sup>Tc] Sestamibi

5-ALA : Acide 5-aminolévulinique

6-BAT : (6-[p-(bromoacetamido)benzyl]-1,4,8,11-tetraazacy-clotetradecane-N,N'',N''',N''''-  
tetraacétique acide

AAC : Autorisation d'Accès Compassionnel

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANOCEF : Association des Neuro-Oncologue d'Expression Française

AUC : Aire sous la courbe

AuNP : nanoparticules à base d'or

Bmk CTX : Chlorotoxine du Buthus martensii Karsch

CE : capture électronique

CNM : nanoparticules à base de carbone

CTV : Clinical Target Volume

CTX : chlorotoxine

**DA** : Diamine

**Df** : desferrioxamine

**DFO** : DéFérOxamine

**DOTA** : 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acide

**DTPA** : acide diéthylène triamine pentaacétique

**EORTC** : organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (European Organization for Research and Treatment of Cancer)

**EPR** : Effet d'augmentation de perméabilité et de rétention

**eV** : équivalent Volt

**FDA** : Food and Drug Administration

**FRET** : Transfert d'énergie par résonance de fluorescence

**GB** : Glioblastome

**GLUT** : transporteur du glucose

**GTV** : Gross Tumor Volume

**Gy** : Gray

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**HPAO** : 3-(4'-hydroxyphenyl)propionic acid-OSu

**IDH** : Isocitrate DésHydrogénase

**IL** : interleukine

**IMRT** : Intensity Modulated RadioTherapy

**IMT** : [<sup>131</sup>I]-alpha-méthyl-tyrosine

**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique

**KPS** : indice de performance de Karnofsky (Karnofsky Performance Score)

**LAT1** : Leucine-preferring group of Amino acid Transporter 1

**MGMT** : 6-O-méthylguanine-ADN méthyltransférase

**MMP2** : Métalloprotéinases Matricielles 2

**MMS** : Mental State Test

**MSN** : Nanoparticules mésoporeuses à base de silice

**MTX** : Méthotrexate

**NFS** : Numération Formule Sanguine

**NK1** : NeuroKinine-1

**NOTA** : 1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acide

**NP** : NanoParticule

**OAR** : Organes à risque

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PAMAM** : poly(amidoamine)

**PCL-PEO** : poly( $\epsilon$ -caprolactone)-poly(éthylène oxide)

**PEG** : polyéthylène glycol

**PEI** : Polyéthylénimime

**pH** : Potentiel Hydrogène

**PP** : Pseudo-Progression

**PPS** : Plan Personnalisé de Soins

**PS** : indice de Performance Statut

**PTEN** : Phosphatase and tensin homolog

**PTT** : PhotoThermal Therapy

**PTV** : Planning Target Volume

**RANO** : Response Assessment in Neuro-Oncology

**RCP** : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

**RES** : système reticulo-endothélial

**RGD** : Arginine-Glycine-Acide aspartique

**RPA** : Recursive Partitioning Analysis

**RTOG** : Radiation Therapy Oncology Group

**SNC** : Système Nerveux Central

**SP** : Substance P

**SPGR** : Echo gradient rapide avec spoiler

**SRS** : Stéréotactic RadioSurgery

**SRT** : Stéréotactic RadioTherapy

**TEMP** : Tomographie par Emission MonoPhotoniques

**TEP** : Tomographie par Emission de Positons

**TERT** : télomérase reverse transcriptase

**TETA** : tétraéthylène pentamine

**TPS** : Treatment Planning therapy System

# 1. Le glioblastome

## 1.1. Epidémiologie du glioblastome

Le glioblastome (GB) est la tumeur cérébrale primitive la plus fréquente et la plus agressive. Elle représente 77 à 81% de toutes les tumeurs malignes du système nerveux central (SNC)(1).

L'incidence du glioblastome semble varier selon les études et les régions où elles ont été effectuées. Il en ressort que cette incidence varierait entre 3,2 pour les Etats-Unis (2) et 4,64 cas pour 100 000 habitants en Angleterre (3). Fabbro-Peray et al. (4) ont déterminé une incidence pour la France de 3,3 cas pour 100 000 habitants. Cette faible incidence fait du glioblastome une maladie globalement rare mais elle est associée à un très mauvais pronostic. En effet, la survie moyenne est de 12 à 15 mois. Ce mauvais pronostic peut être en partie expliqué par sa localisation anatomique majoritairement située dans des zones fonctionnelles, sa rapidité de croissance, son envahissement important des tissus sains, son hétérogénéité cellulaire et son taux élevé de récives post-traitements (2).

Siminska et al. (5) ont compilé plusieurs études afin de mettre en évidence l'impact du genre dans le GB. Pour cela, les ratios ont été standardisés et calculés pour 100 000 habitants. Dû à la diversité des populations étudiées et des informations collectées, ils ont conclu à une difficulté de comparaison de ces différentes études. Cependant, il semble que le GB ait une prévalence plus importante chez l'homme que chez la femme avec un ratio de 1,2 à 2,6 pour les populations adultes, et de 1 à 1,5 pour les enfants (Figure 1).

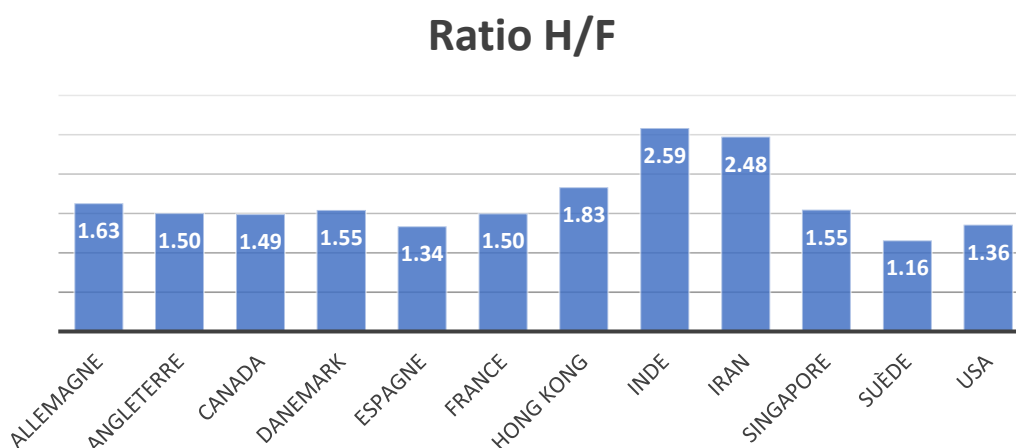


Figure 1: graphique présentant le ratio entre homme et femme de l'incidence du glioblastome pour différents pays élaboré grâce aux données de Simińska et al.(5).

Grochans et al. (6) ont rapporté qu'il existerait un lien relatif entre un groupe ethnique spécifique et le risque de développer un glioblastome. Il semblerait que l'incidence du GB soit 3 fois supérieure dans une population caucasienne par rapport à une population asiatique et 2 fois supérieure à une population afro-américaine. Malgré cette différence, le GB présenterait de grandes similitudes au niveau moléculaire entre des populations caucasiennes et asiatiques soulignant ainsi, l'importance d'une connaissance approfondie du GB afin d'avoir une description « universelle » de ce cancer.

De nombreuses études ont montré que l'incidence du GB était impactée par la taille du patient. Les publications faisant mention de ce facteur de risque ont mis en évidence que les hommes et les femmes de grandes tailles avaient une augmentation généralement significative de l'incidence du GB (5,7–9). Cependant, cette caractéristique ne serait pas corrélée avec la présence de mutations au niveau de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1): une des mutations les plus retrouvées dans le GB avec un impact important sur le pronostic (7).

## 1.2. Pronostic du glioblastome

L'espérance de vie des patients atteints de GB est très faible. Comme dit précédemment, leur survie moyenne de 12 à 15 mois. Nous pouvons noter que les chances de survies diminuent avec le temps. Gittleman et al. (10) ont réalisé une étude portant sur plus de 10 ans d'observation aux USA (de 2000 à 2014) : ils ont mis en avant que la survie à 1 an était de 39,5% en comparaison à celle à 10 ans où elle diminuait à 2,7% sur une population adulte (Figure 2).

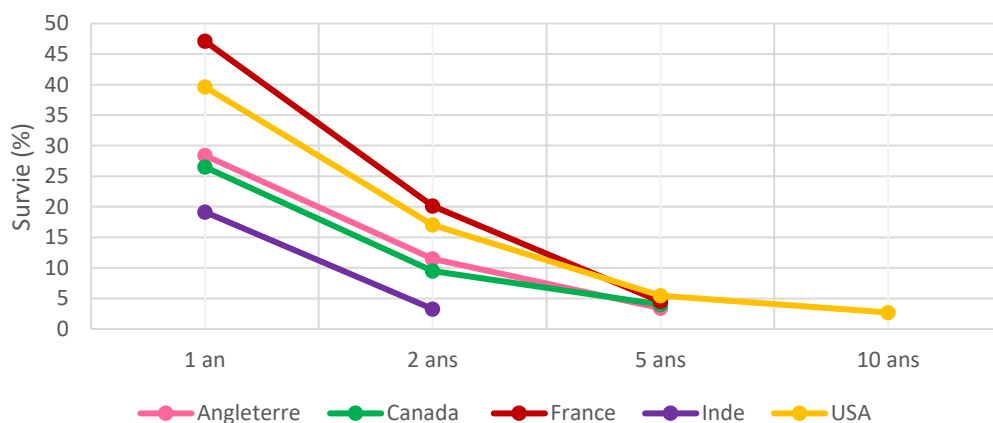


Figure 2: survie moyenne d'un patient atteint de glioblastome dans différents pays, adaptée des données de la publication de Gittleman et al. (10)

D'autre part, l'âge d'apparition de la maladie a un fort impact sur la survie et son incidence. Le GB est un cancer de l'adulte avec une majorité de patient de plus de 50 ans. Fabbro-Peray et al. (4) ont réalisé une étude en France sur 2053 patients atteints de GB. Ils ont référencé 25% de patients de moins de 56 ans pour 75% de patient ayant plus de 56 ans. De même aux Etats-Unis, Li et al. (11) ont regroupé les données de plusieurs études et ont montré que l'incidence du GB des 20-39 ans serait de 5.8% à la différence des 40-64 ans où elle serait de 46.3%, et jusqu'à 48% pour les plus de 65 ans. Cette incidence augmente avec l'âge chez l'adulte à l'inverse des enfants où l'incidence des tumeurs au niveau du SNC est très faible. Un âge plus avancé est corrélé avec une diminution du taux de survie (4,5,11).

L'âge semble aussi avoir un impact sur le type de mutation du GB rencontré. Les patients jeunes sont plus sujets à une mutation d'IDH1 et TP53, favorisant un meilleur diagnostic. Tandis que les patients plus âgés présentent des mutations majoritairement au niveau du promoteur TERT (télomérase reverse transcriptase), de PTEN (Phosphatase and tensin homolog) et des méthylations au niveau de MGMT (6-O-méthylguanine-ADN méthyltransférase), pouvant être, en outre, source de résistance aux traitements. Ce dernier point met en avant l'importance de connaître de manière approfondie le typage moléculaire et l'histopathologie de cette tumeur afin de pouvoir faire une classification ; élément essentiel pour la détermination du diagnostic et du traitement (5).

### 1.3. Localisation et histopathologie du glioblastome

Les glioblastomes se localisent avec une nette prédominance au niveau sus-tentorial, et au niveau des lobes temporaux, pariétaux, frontaux et occipitaux (Figure 3). Cette localisation a un impact sur la survie des patients. Ainsi, ceux avec une tumeur au niveau du lobe frontal ont une survie significativement plus importante que ceux avec une atteinte au niveau temporal ou pariétal (11 mois contre 9.1 et 9.6 mois respectivement). Il peut y avoir une atteinte des noyaux gris centraux et plus rarement une atteinte du tronc cérébral et du cervelet. Cependant la localisation ne permet pas de le dissocier des autres gliomes (12,13).

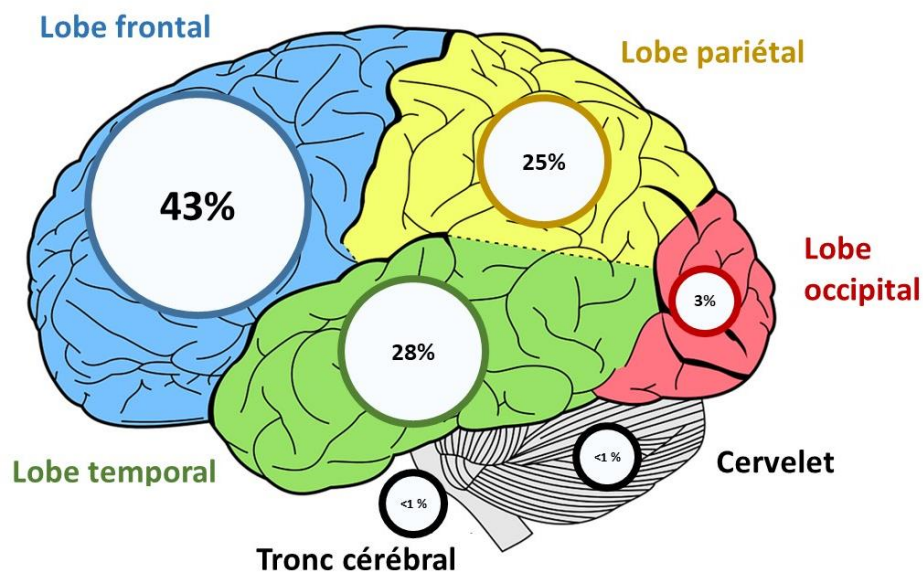


Figure 3: distribution des sites possibles du GB. Le pourcentage par site a été obtenu dans la publication de Simpson et al. (13)

Cependant le diagnostic différentiel, uniquement par la localisation et l'histopathologie, peut s'avérer difficile notamment entre les astrocytomes anaplasiques et les glioblastomes. Les astrocytomes anaplasiques sont des tumeurs de grade III selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), et possèdent une meilleure survie moyenne : de 5 ans pour les patients de moins de 50 ans et de 3 ans pour les patients plus âgés. En effet, la localisation cérébrale de ces 2 types de tumeur peut être identique, d'où l'existence d'un sous type de glioblastome : « glioblastome à composantes oligodendrogiales ». Ces derniers sont décrits comme des néoplasmes infiltrant de manière diffuse à dominante astrocytaire présentant une nécrose, et étant situés dans des aires de différenciations oligodendrogiales (14,15). Il est donc nécessaire afin d'obtenir un diagnostic précis de compléter cette caractérisation histopathologique avec un typage moléculaire.

Les glioblastomes sont des tumeurs gliales à prédominances astrocytaires. Les cellules astrocytaires sont un sous-type de cellules gliales qui représentent la majorité des cellules du SNC. Leurs tâches sont variées : elles agissent au niveau métabolique, structural, homéostatique et dans la neuroprotection. Dans ces rôles majeurs, elles interviennent dans la régulation du nombre de neurotransmetteurs, la stabilisation, la régulation de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et favorisent la formation de synapses. Elles sont différenciables des neurones et autres cellules du SNC par le fait qu'elles ne conduisent pas les signaux

électriques du SNC mais elles sont garantes de la continuité fonctionnelle des relais des signaux provenant de ces autres cellules (16,17). Les astrocytes comme leur nom l'indique sont des cellules avec une morphologie d'étoile dû à ses prolongements radiaux autour du noyau comme représentées par la Figure 4.

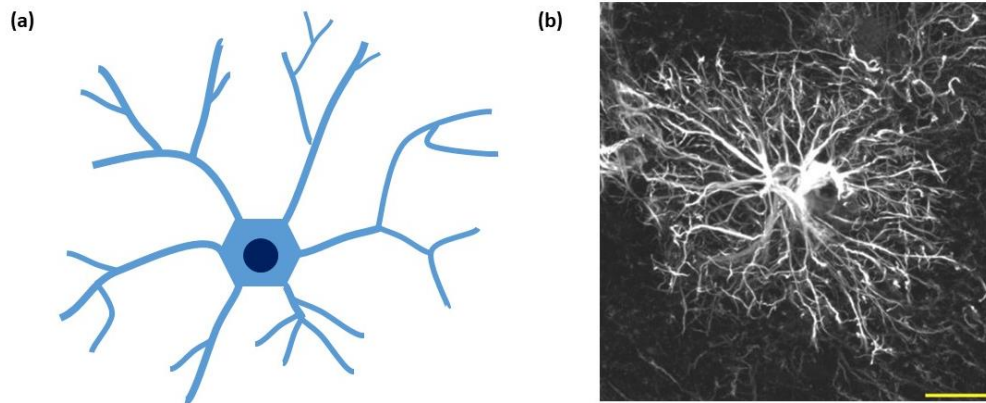


Figure 4 : (a) schéma d'un astrocyte avec ses prolongements. (b) Immunofluorescence d'un astrocyte protoplasmique typique humain. Protéine acide fibrillaire gliale marquée en blanc. Barre d'échelle en jaune : 20  $\mu\text{m}$ . issue de la publication d'Oberheim et al. Copyright © 2009 Society for Neuroscience (18).

Les glioblastomes sont décrits histologiquement comme des cellules proéminentes possédant un noyau atypique, des mitoses anormales, des aires de nécroses et une prolifération vasculaire avec une répartition hétérogène. Ces 2 dernières caractéristiques différencient le GB des autres tumeurs astrocytaires comme les astrocytomes diffus ou anaplasiques ou encore les oligodendrogliomes qui sont de meilleurs pronostics pour le patient. La nécrose des GB possède une morphologie assez spécifique en forme de carte avec des palissades cellulaires péri nécrotiques (Figure 5 (a) et (b)). Comme la plupart des tumeurs, les GB présentent une forte hétérogénéité intra-tumorale (19,20). En début de développement tumoral, les astrocytes activés expriment de la protéine acide fibrillaire gliale (GFAP+) et de la nestine (nestine+). Elles ont alors, un corps d'aspect arrondi et de multiples mitoses. Par l'expression de ces 2 protéines, les cellules acquièrent une forme de plus en plus fibrillaires puis étoilées avec une augmentation de la densité tumorale (Figure 5 (c)) (21).

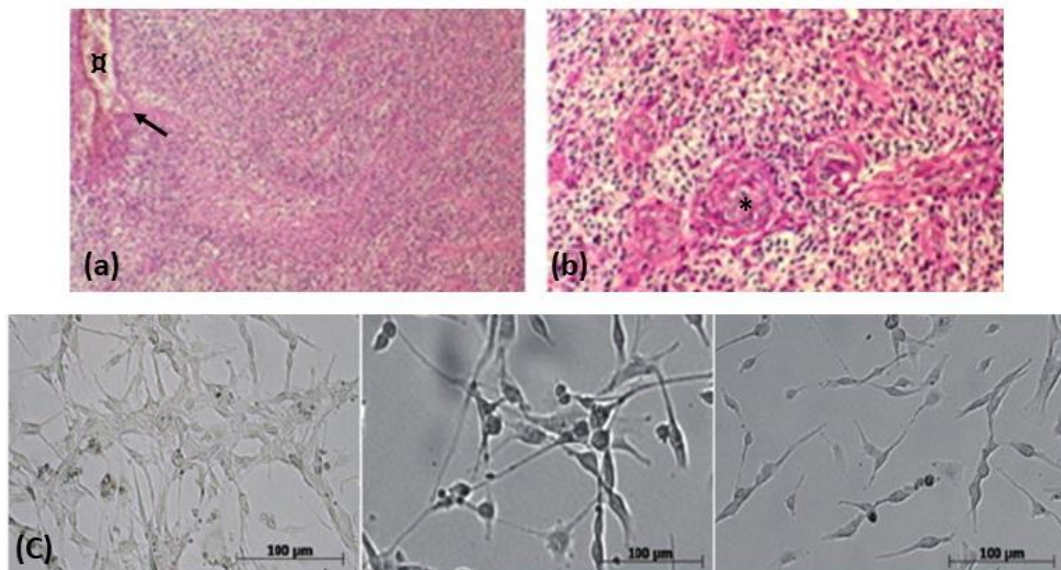


Figure 5: (a) et (b) coupe histologique chez un patient avec GB : ✕ zone nécrotique ➔ palissade cellulaire péri-nécrotique \* prolifération vasculaire. Figure adaptée de la publication de Figarella-Branger et al. (19). (c) Morphologie des cellules GB chez 3 patients différents tirée de la publication de Zhu et al. (21).

Le typage moléculaire prend en compte les mutations au niveau par exemple des gènes des TERT, des protéines tumorales P53 (p53), des IDH1 et IDH2, de la MGMT, des récepteurs du facteur de croissance épidermique (epidermal growth factor receptor-EGFR) et des inhibiteurs de l'intégrase 1 (INI1). En outre, la méthylation du promoteur des MGMT et de la codélétion du chromosome 1p/19q ou de la mutation du gène des IDH sont des informations importantes du point de vue clinique. Cela permet non seulement de déterminer le type de cancer mais aussi de donner une prédiction de l'évolution de l'état du patient (5). Une mutation des IDH entraîne un changement dans la réaction catalytique de l'enzyme concernée, résultant à la production de 2-hydroxyglutarate à partir de d'α-ketoglutarate. Ce métabolite inhibe les dioxygénases α-ketoglutarate-dépendantes (22) qui conduit à la méthylation des histones et à l'hydroxylation des 5-méthylcytosine de l'ADN. Ces effets ont pour conséquences une amélioration du pronostic du patient et une meilleure réponse à certains traitements dans le cas du glioblastome (23,24). La présence de l'enzyme MGMT est un facteur entraînant la résistance à certains anti-cancéreux notamment le temozolomide (TMZ). Cette résistance est due à la réparation des dommages entraînés par le traitement au niveau des cellules cancéreuses annulant ainsi l'action de ce dernier. La méthylation du promoteur des MGMT permet de réduire l'expression des MGMT et ainsi favorise le pronostic des patients (25).

La classification au sein des tumeurs gliales a évolué au cours du temps. La classification de l'OMS est complexe et, il est recommandé, pour le diagnostic, de se baser sur une combinaison de détermination histopathologie et de typage moléculaire.

#### 1.4. Classification selon l'OMS

Auparavant, les glioblastomes de manière générale, étaient connus sous le terme de glioblastome multiforme ; le multiforme faisant référence à l'hétérogénéité de la tumeur. Cependant depuis la 4<sup>ème</sup> édition de la classification de l'OMS datant de 2016, ce terme de « multiforme » a été supprimé. Mais, l'abréviation « GBM » demeure afin d'éviter les confusions toutefois avec la 5<sup>ème</sup> édition (2021), il semblerait que celle-ci soit devenue obsolète (14,26).

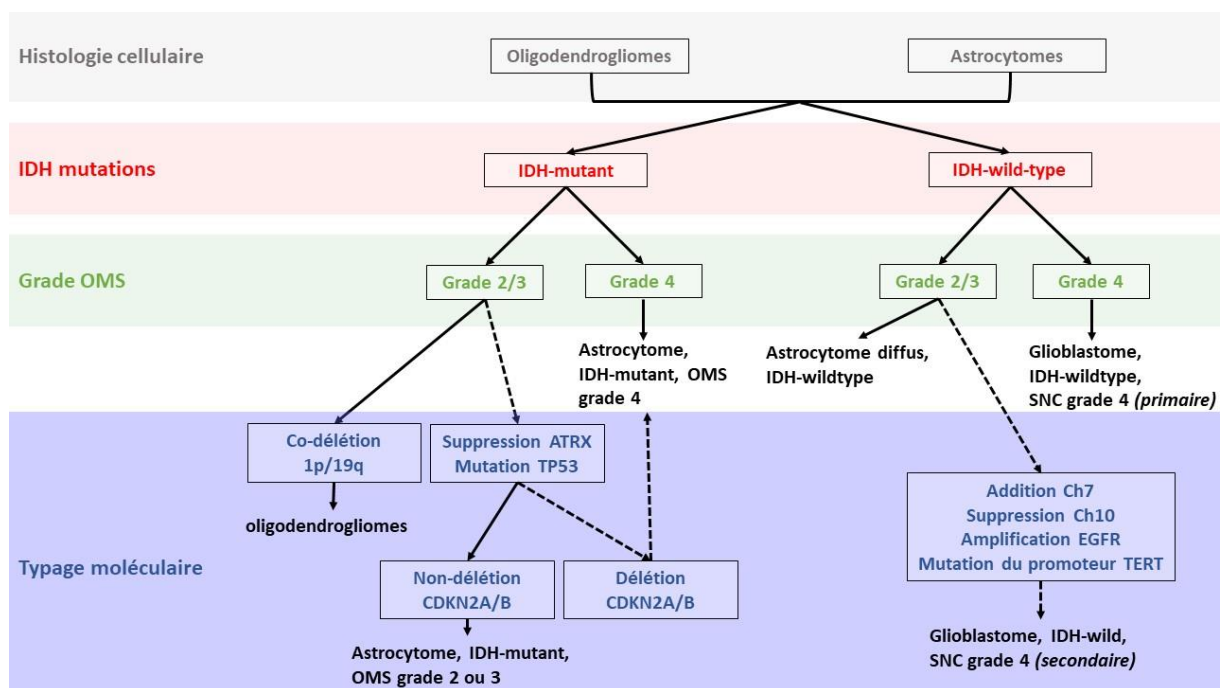


Figure 6: algorithme simplifié basé sur la classification des tumeurs du SNC de l'OMS de 2021 et sur la publication de Gristch et al. représentant la classification de gliomes diffus sur la base d'études histologiques et de propriétés moléculaires (20). Chromosome (Ch), epidermal growth factor receptor (EGFR), telomerase reverse transcriptase (TERT)  $\alpha$ -thalassémie retardé lié au Ch X (ATRX).

L'OMS classe les tumeurs selon des grades allant de 1 à 4. Le grade 1 correspond à des tumeurs avec un faible potentiel de prolifération et pouvant être traitées de manière chirurgicale seule. De plus, elles sont généralement diagnostiquées de manière fortuite (d'où rarement testées). Les grades 2 sont des néoplasmes de nature infiltrante, avec une faible capacité de prolifération mais pouvant être récurrents. Certaines tumeurs de grade 2 peuvent cependant évoluer vers des grades supérieurs notamment par exemple, un astrocytome diffus de grade

2 peut évoluer vers un glioblastome (Figure 6). Les grades 3 sont généralement des lésions avec une présence maligne mise en évidence de manière histologique. Les critères attendus alors sont un noyau cellulaire atypique et une modification de l'activité mitotique. Les traitements envisagés sont alors une radiothérapie et/ou une chimiothérapie adjuvantes. Enfin, les grades 4 désignent une cytologie maligne avec une activité mitotique et sont des néoplasmes, prônes à la nécrose, typiquement associés avec des rémissions difficiles et une issue fatale. Depuis 2021, l'OMS classe tous les glioblastomes au sein des tumeurs de grade 4 (14). De plus, l'abréviation « SNC » a été aussi ajoutée au système de grade afin de préciser la localisation et d'éviter les ambiguïtés (20).

Nonobstant, en plus de son grade, le glioblastome est traditionnellement divisé en 2 catégories : primaires et secondaires. Les premiers consistant aux tumeurs apparues *de novo* correspondant à 90% des cas et le deuxième étant une évolution d'une tumeur préexistante de grade inférieur (10% des cas). Ces 2 termes ont été corrélés avec la présence ou l'absence de mutation d'IDH. D'où la modification de leur terminologie depuis 2021 : les glioblastomes ne présentant pas de mutations au niveau des IDH ont pris le nom de « glioblastome IDH-wildtype de SNC grade 4 » tandis que les glioblastomes comportant une mutation de ces IDH ont adoptés le terme d' « astrocytome IDH-mutant de grade 4 » (27) (Figure 6). Ainsi, cette 5<sup>ème</sup> édition a supprimé le terme de « glioblastomes » pour toutes tumeurs pédiatriques pouvant s'en rapprocher car ce sont des types tumeurs rares chez l'enfant (28). Toutefois, les sous-types de glioblastomes : les gliosarcomes, les glioblastomes à grandes cellules et les glioblastomes à cellules épithéloïdes ont été conservés mais possèdent des chapitres propres séparés des autres glioblastomes.

## 1.5. Le diagnostic du glioblastome

### 1.5.1. Diagnostic cliniques

Les symptômes cliniques varient d'un patient à l'autre mais aussi en fonction de la taille et de la localisation de la tumeur. Cependant, les symptômes d'hypertension intracrânienne dus à la croissance rapide de cette tumeur sont souvent retrouvés chez les patients atteints de GB(29). Ces symptômes se traduisent par (29–31):

- des céphalées constituant le symptôme le plus fréquent ;
- des troubles de la vigilance : somnolence, léthargie, modifications de la personnalité, comportements désordonnés et des troubles cognitifs ;
- un dysfonctionnement cérébral focal : déficits neurologiques focaux, dysfonctionnement endocrinien (triade de Cushing) et des déficits focaux (paralysie, hémiplégie, anomalies du champ visuel) ;
- convulsions généralisées ;
- altération de la conscience.

Il existe aussi des symptômes généraux mais ils sont rarement à l'origine de la consultation par le patient mais obtenu par un interrogatoire (31):

- asthénie importante se traduisant par une « perte de l'élan vital » ;
- difficultés de concentration prolongée ;
- diminution de la libido ;
- réactions anxieuses.

De plus des lésions situées au niveau frontal ou fronto-temporal peuvent donner des symptômes psychiatriques : modifications du comportement, troubles de la mémoire, épisodes temporaire de désorientation,...(32).

Mais tous ces symptômes ne sont pas spécifiques aux glioblastomes. En plus d'être retrouvés dans la plupart des autres gliomes, ces types de symptômes peuvent aussi être retrouvés dans des pathologies infectieuses comme les méningites ou encore dans un cas d'œdème cérébral. Une imagerie cérébrale est donc nécessaire pour déterminer la présence d'une tumeur, connaître son emplacement et sa taille. Ces données permettront d'évaluer le degré d'avancement de la maladie mais afin de l'affirmer, il faudra faire étude histologique de la tumeur sous forme d'une biopsie ou d'une intervention chirurgicale (32).

### 1.5.2. Diagnostic par imageries

Le diagnostic par imagerie du GB peut se faire suivant différentes modalités : la tomodensitométrie (TDM), l'imagerie par résonnance magnétique (IRM) et les imageries nucléaires (la tomographie par émission de positons (TEP) et la tomographie par émission monophotoniques (TEMP)) (32).

#### 1.5.2.1. Tomodensitométrie

L'examen initial est souvent la TDM pour des raisons d'accessibilité et de coût (32) mais ne constitue pas l'examen de référence. Cet examen consiste à utiliser une série de clichés radiographiques qui par le biais d'une assistance par ordinateur va générer des images détaillées en 3D des organes, des tissus, des os et des vaisseaux sanguins d'intérêt. Cette imagerie requiert plus ou moins des produits de contraste afin d'obtenir une meilleure visualisation des organes et des structures (33,34). Les produits de contraste iodés ayant une indication spécifique pour l'imagerie cérébrale sont l'ioméprol (IOMERON®), l'iopamidol (IOMIPARON®), l'ioversol (OPTIJECT®) et l'iopromide (ULTRAVIST®) et sont injectés via voie IV (liste des produits de contraste iodés disponibles en France en annexe I). L'un des avantages des produits de contraste est qu'ils passent la BHE. Cependant, elle est souvent endommagée dans le cas des tumeurs cérébrales : il faudra donc utiliser des produits de contraste iodés avec la plus basse osmolarité possible afin de ne pas aggraver l'état de la BHE (35).

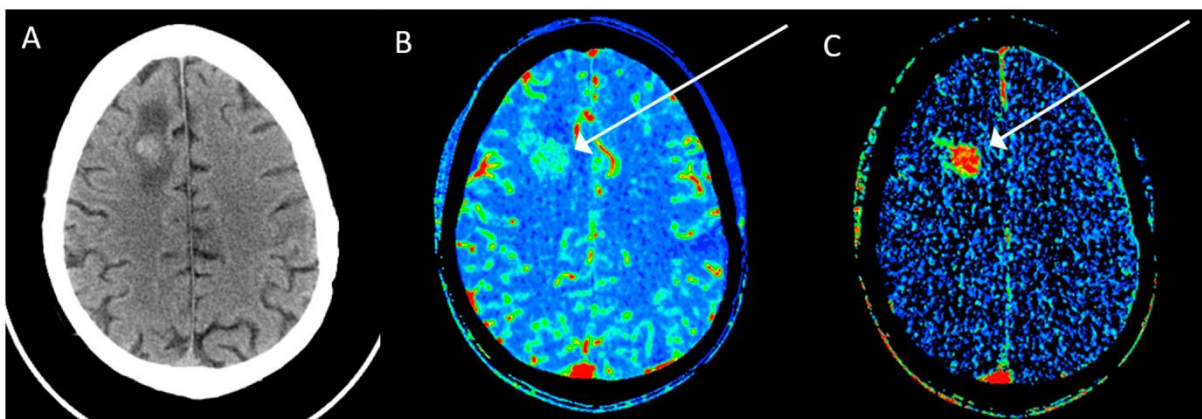


Figure 7: imageries par TDM axiale issues de la publication de Hooper et al. (36) (A) représente un GB positionné au niveau frontal droit (B) représente l'élévation de perfusion vasculaire du GB (C) avec produit de contraste (flèche).

Le GB apparait en TDM comme une tumeur mal définie légèrement atténuée. Elle contient des zones avec de fortes atténuations reflétant une augmentation de la densité cellulaire et parfois des hémorragies tumorales (Figure 7). La TDM seule est peu sensible et spécifique dans

l'évaluation du GB, pour y remédier un produit de contraste peut être utilisé. En effet, le GB est une tumeur hautement vascularisée en présence d'une amplification de l'EGFR. Le GB tend à avoir un flux et un volume sanguin cérébral et une perméabilité plus élevés que d'autres tumeurs cérébrales et que des astrocytomes de grade 3 (36).

#### 1.5.2.2. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

La TDM, à la différence de l'IRM, bien qu'efficace ne représente pas l'examen de référence dans le diagnostic du GB. L'IRM possède de meilleures performances dans la détermination de sous-types histologiques et dans la définition de l'extension lésionnelle (32).

L'IRM permet l'étude des modifications d'aimantation des noyaux (plus spécifiquement, ce sont les atomes d'hydrogène qui sont étudiés) d'une substance sous l'action de 2 champs magnétiques l'un statique ( $B^0$ ) et l'autre tournant ( $B^1$ ). Pour cela, l'état d'équilibre des protons est modifié par les champs magnétiques de l'appareil qui grâce à une antenne à proximité de la zone d'intérêt permet de détecter les modifications d'aimantation des différents protons des tissus par captation d'une radiofréquence générée par ces protons. Ceux-ci possèdent la caractéristique d'avoir un comportement magnétique différent d'un tissu à l'autre ou d'un organe à l'autre (37).

Dans le cas du glioblastome, pour un diagnostic initial, plusieurs séquences doivent être faites (34) :

- séquence T1 avant et après injection de produit de contraste à base de gadolinium (Gd) ;
- acquisition volumétriques T2 STIR (contraste en inversion récupération) ou FLAIR (Fluid-attenuated inversion recovery) et T1 post-Gd pour une reconstruction standardisée ;
- séquences T2 ;
- vue axiale et si possible coronale ;
- séquences multimodales.

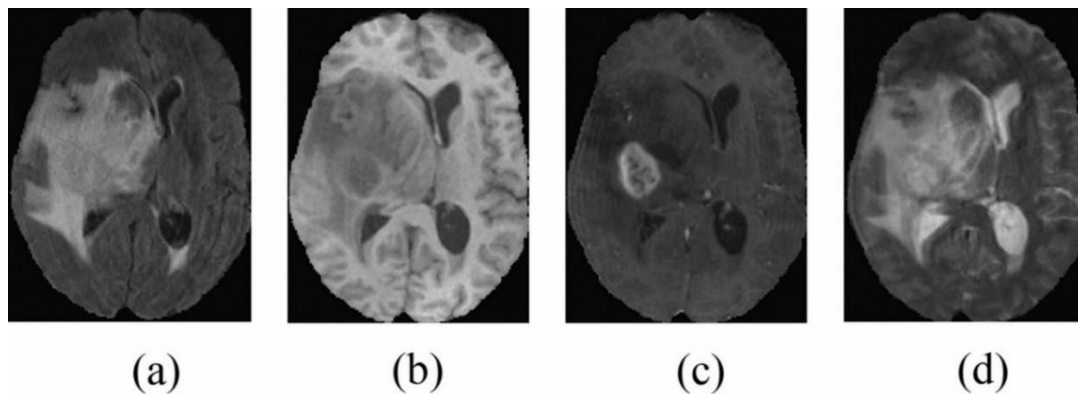


Figure 8: IRM de glioblastome suivant différentes modalités (a) STIR (b) T1ce (c) T1 et (d) T2, imagerie obtenue dans la publication de Kaur et al. (38)

Le GB apparaît à l'IRM comme une masse majoritairement hétérogène infiltrante touchant le cortex et s'étendant dans la substance blanche vers les ventricules (Figure 8). Le GB est une tumeur mal délimitée avec la présence de centres nécrotiques en hyposignal T1. Elle apparaît en hypersignal T2 et FLAIR. L'IRM étant l'imagerie de référence, elle permet de le différencier de manière plus précise que la TDM, des autres tumeurs gliales. Par exemple, l'astrocytome diffus apparaît, comme une tumeur majoritairement homogène, comparé au glioblastome.

Cependant, l'IRM est basée sur une technique d'imagerie qui est sensible aux artéfacts et aux distorsions géométriques. Les artéfacts sont particulièrement présents dans les espaces entre le cerveau, les os et l'air comme la fosse crânienne antérieure et moyenne ou encore au niveau des hémisphères cérébraux notamment à l'apex pétreux (39). L'IRM est aussi très sensible aux mouvements du patient. Dans le même sens, l'IRM n'est pas adaptée aux patients claustrophobiques.

Enfin, comme la TDM, l'IRM ne permet pas de différencier les nécroses radio-induites des récurrences tumorales. Ces 2 phénomènes apparaissent en imagerie comme des masses lésionnelles entourées d'œdèmes provoquant un effet de masse. Il y a aussi une rupture de la BHE plus ou moins prononcée résultant à une augmentation anormale du contraste et une apparition d'artéfacts. Cependant les nécroses radio-induites et les récurrences tumorales ont des marqueurs différents qui pourraient alors être observés via l'imagerie nucléaire afin d'obtenir des informations sur le métabolisme (39).

### 1.5.2.3. Imagerie nucléaire

Bien que l'IRM soit l'imagerie de référence pour le diagnostic du glioblastome, nous nous intéresserons dans cette thèse à l'imagerie nucléaire. Celle-ci possède certes une moindre définition anatomique que la TDM ou encore l'IRM mais l'imagerie nucléaire constitue la seule imagerie permettant d'analyser le métabolisme tumoral sans modifications de ce dernier (32).

De manière générale, cette imagerie consiste à administrer à un patient une faible quantité de matières radioactives appelée radiopharmaceutique permettant l'obtention d'images fonctionnelles et métaboliques. Selon le code de la santé publique, Loi n° 2011-302 du 22 mars 2011 article 8 : un médicament radiopharmaceutique est « tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales » (40).

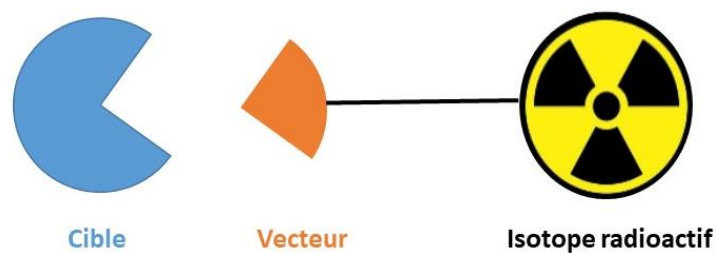


Figure 9: schéma d'un radiopharmaceutique avec sa cible

Un produit radiopharmaceutique possède toujours deux parties un vecteur et un radiomarqueur (Figure 9). Le vecteur est une molécule d'origine naturelle ou de synthèse (anticorps, médicaments, peptides...) possédant la capacité de cibler un type cellulaire en particuliers. Un radiomarqueur est un radioélément (isotope radioactif ou radionucléide) qui émet un rayonnement pouvant être détecté avec un matériel adapté à l'imagerie médicale.

Il existe 2 types d'imageries nucléaires :

- Tomographie par Emission MonoPhotoniqes (TEMP) ;
- Tomographie par Emission de Positons (TEP).

Enfin, l'imagerie nucléaire ou imagerie isotopique permet de mettre en évidence différents points non visibles par TDM ou IRM (32):

- la présence d'un métabolisme oxydatif par la voie glycosylée anaérobie pouvant alors définir une zone de malignité permettant ou non une biopsie de cette zone ;
- le suivi de l'évolution tumorale post-chirurgie et des traitements afin de prévenir les récurrences ;
- l'apparition d'une radionécrose suivant une radiothérapie ;
- la réponse de la tumeur à la chimiothérapie ;
- les systèmes de reflux pouvant compromettre l'utilisation de certaines chimiothérapies.

#### a. Tomographie par émission monophotoniques (TEMP)

La TEMP a pour avantages de conférer des informations comme le grade de la tumeur, de différencier les récurrences tumorales des nécroses radio-induites ou encore de donner des informations sur les processus métaboliques mis en place par la tumeur. Cependant, la TEMP a, comparé à la TEP, des traceurs qui sont plus accessibles et moins coûteux.

#### ❖ Principe

La TEMP utilise des radionucléides qui émettent un photon simple (rayon  $\gamma$ ) (liste non exhaustive dans le Tableau I) à une énergie donnée. La caméra capable de capter des rayons  $\gamma$  tourne soit à 180° ou 360° autour du patient afin d'obtenir des images avec des positions multiples selon l'arc de rotation. Une assistance par ordinateur est alors utilisée pour reconstruire les images selon les axes : transaxial, sagittal et coronal. Ainsi, la TEMP permet d'obtenir une image reconstruite en 3D (41).

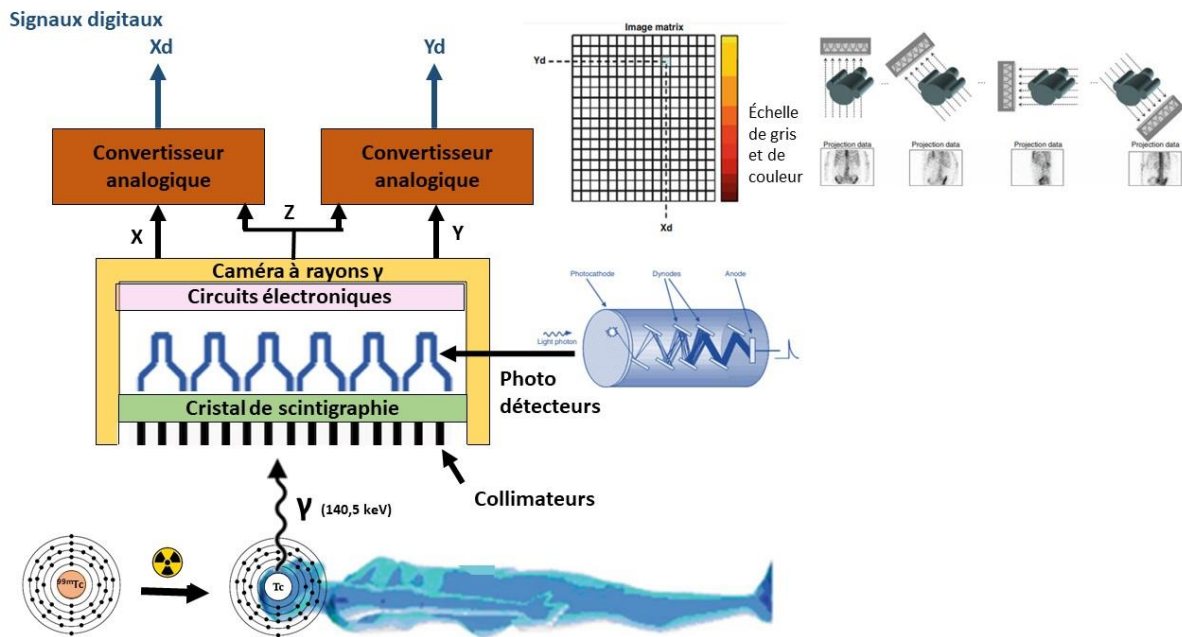


Figure 10: schéma inspiré de la publication de Livieratos et al. du processus de détection d'un rayon  $\gamma$  par la caméra conduisant à la formation d'une image lors d'une TEMP (41).

Tout produit radioactif possède une décroissance radioactive. Cette décroissance correspond à la perte d'énergie du noyau par l'émission spontanée d'une radiation ionisante. Comme l'exemple donné Figure 10, le Technetium-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) est le radio-isotope le plus utilisé en TEMP avec une demi-vie de 6 h. Il décroît en  $^{99}\text{Tc}$  par l'émission d'un rayon  $\gamma$  (photon) d'une énergie de 140 keV. Chaque émission de rayon  $\gamma$  va être détectée par une caméra à rayons gamma composée d'une ou plusieurs têtes de détection. Cette tête est généralement un cristal de scintigraphie capable de détecter le photon incident non absorbé par le collimateur. Le collimateur permet d'obtenir des informations sur la provenance dans l'espace de ces rayons. Il est constitué de matériaux qui absorbent fortement les photons (généralement du plomb ou du tungstène) et de trous parallèles permettant le passage de ces photons afin qu'ils soient détectés par la caméra. Lors de la désexcitation du cristal de scintigraphie, une émission d'une particule de lumière va être produite -- qui est alors détectée par des photodétecteurs. Cette particule est alors convertie en électron au niveau de la photocathode et des photodétecteurs le transformant par la suite en signal électrique. Ce signal est ensuite traité par un convertisseur analogique afin de déterminer l'énergie et la position du photon incident.

2 phénomènes peuvent être alors observés et sont généralement corrigés afin d’obtenir les images les plus précises possibles (41) :

- L’atténuation photonique : le photon est dévié de sa position d’origine par rapport au détecteur du fait du passage à travers les tissus, organes... ;
- La diffusion photonique : le photon est dévié vers le détecteur avec une incidence différente de l’émission d’origine ;

Après toutes ces étapes, une série de projections planaires est obtenue avec des angles différents. Ces projections permettent une reconstruction en 3D des structures d’intérêts à l’aide d’algorithmes (41).

Tableau I: principaux radio-isotopes utilisés en TEMP en clinique et préclinique toutes indications confondues (42–44).

Radionucléide	T1/2	Type d’émission	Energie (keV)	Production	Statut en France des radionucléides
<sup>67</sup> Ga	3,26 j	CE, γ	185, 93	cyclotron	AMM
<sup>123</sup> I	13,2 h	CE, γ	159	cyclotron	AMM
<sup>125</sup> I	59 j	CE, γ	27	réacteur	Essais précliniques
<sup>111</sup> In	2,80 j	CE, γ	245 ; 171	cyclotron	AMM
<sup>75</sup> Se	120 j	CE, γ	265 ; 136	cyclotron	Rares essais cliniques Essais précliniques
<sup>117m</sup> Sn	13,6 j	γ	158	cyclotron	Rares essais cliniques Essais Précliniques
<sup>99m</sup> Tc	6,0 h	γ	140	générateur	AMM
<sup>201</sup> Tl	3,04 j	CE, γ	167	cyclotron	AMM

#### ❖ Radiopharmaceutiques

Le Thallium-201 (<sup>201</sup>Tl, T<sub>1/2</sub> = 3,04j, Capture électronique (CE) 100%) est un analogue du potassium et peut-être employé dans le diagnostic ou l’évaluation des tumeurs cérébrales. Il peut être aussi utilisé dans le cadre de la détection de nécroses radio-induites et leurs différenciations par rapport à des récurrences tumorales (45). Cet analogue est transporté de manière active dans les cellules via les pompes sodium/potassium adenosyltriphosphatase (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase). Afin d’avoir une accumulation au sein de la cellule du radiotraceur, une cellule viable avec une membrane cellulaire intacte est nécessaire. Le [<sup>201</sup>Tl] ne dépend pas de la BHE, le rendant relativement spécifique des tumeurs cérébrales. De plus, le [<sup>201</sup>Tl] s’accumule dans les cellules cancéreuses mais pas de manière significative dans les cellules saines du parenchyme, procurant alors à l’imagerie un contraste excellent entre la tumeur et son environnement (46).

Le [ $^{99m}\text{Tc}$ ]sestamibi ([ $^{99m}\text{Tc}$ ]MIBI) (les formules chimiques des radiopharmaceutiques de la TEMP sont présentées dans l'annexe II) est un complexe cationique de nature synthétique et lipophile. Ce radiotraceur utilise une diffusion active pour traverser la BHE et s'accumule, par la suite, au sein des mitochondries. La captation du MIBI reflète l'activité cellulaire car il ne peut pas traverser la membrane cellulaire dans les cellules non viables (l'imagerie TEMP obtenue avec ce radiopharmaceutique est visible à la Figure 11). De plus, son accumulation dans les cellules saines est négligeable. Il a aussi une bonne acuité dans la différenciation des tumeurs et des nécroses radio-induites. Comme le [ $^{201}\text{Tl}$ ], [ $^{99m}\text{Tc}$ ]MIBI a un ratio tumeur sur environnement tumoral élevé. Cependant le [ $^{99m}\text{Tc}$ ]MIBI a montré un ratio signal/bruit de fond meilleur, améliorant ainsi la définition des bordures tumorales (46).

De même nature que [ $^{99m}\text{Tc}$ ]MIBI, le [ $^{99m}\text{Tc}$ ]tetrofosmin utilise le même système de diffusion active que le précédent radiopharmaceutique mais il est aussi dépendant du potentiel membranaire pour sa captation. Ainsi, elle est proportionnelle au flux de la circulation sanguine proche. Le [ $^{99m}\text{Tc}$ ]tetrofosmin ne peut être détecté qu'au sein des cellules tumorales encore viables. Cependant, le [ $^{99m}\text{Tc}$ ]tetrofosmin peut être capté de manière physiologique et ainsi causer une difficulté dans l'évaluation régionale tumorale (46).

La [ $^{123}\text{I}$ ]-alpha-methyl tyrosine (IMT) est un analogue d'acide aminé qui traverse la BHE via un transporteur d'acides aminés. L'IMT possède une captation importante au sein des gliomes comparé au parenchyme cérébral sain, il distingue, alors, les tumeurs des nécroses radio-induites de manière plus précise. L'IMT permet aussi l'évaluation du volume tumoral et donc la planification d'un volume cible pour la radiothérapie. L'IMT en termes d'utilisation pourrait se rapprocher de celle du [ $^{18}\text{F}$ ]FDG en TEP mais la faible résolution spatiale de la TEMP gêne une utilisation de manière généralisée (46).

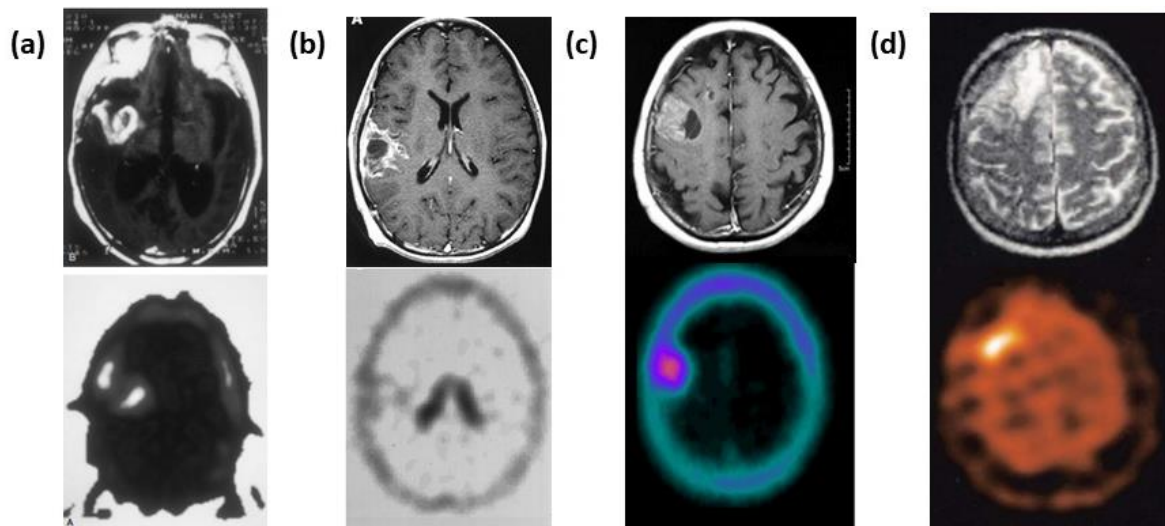


Figure 11: imagerie de glioblastome (a) IRM (en haut)  $^{201}\text{Tl}$ -TEMP (en bas) issu de la publication de Vallejos et al. (47) (b) IRM avec gadolinium T1 (en haut) et TEMP avec  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sestamibi (en bas) issue de la publication de Kirton et al. (48) (c) IRM T1 avec agent de contraste (en haut) et TEMP avec  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ tetrofosmin issues de la publication de Alexiou et al. (49) (d) Imagerie d'un glioblastome après resection : IRM T2 (en haut) IMT-TEMP adapté de la publication de Grosu et al. (50).

#### ❖ Avantages et inconvénients

Un des inconvénients de la TEMP par rapport à la TEP est que l'énergie des photons émis est plus faible que celle de la TEP. De ce fait, la diffusion des photons est plus importante d'où peu d'entre eux atteignent la cible, en comparaison à la TEP. Le rapport signal sur bruit de la TEMP est de ce fait très défavorable. Sa faible sensibilité entraîne une augmentation du temps d'acquisition des images augmentant le risque d'artéfacts générés par les mouvements du patient. Un autre facteur dégradant cette qualité d'image est la nécessité d'utilisation d'un collimateur métallique pour reconstruire l'image afin d'éviter d'avoir des photons dispersés. Pour finir, la résolution spatiale est significativement inférieure en TEMP comparé à la TEP. La quantification par TEMP est le seul paramètre réellement utilisé en clinique : la perfusion cérébrale et la résolution globale de la TEMP, largement inférieur à la TEP, prévient son utilisation dans ces 2 paramètres, de même pour la quantification métabolique qui est préférentiellement faite par  $^{18}\text{F}$ -FDG TEP (45).

#### b. Tomographie par émission de positons (TEP)

##### ❖ Principe

La TEP consiste à l'administration comme dit précédemment d'une molécule d'intérêt marquée par un radionucléide. La détection du signal est faite grâce à la désintégration des radionucléides (Figure 12). Les radionucléides émettent des positons ( $\beta^+$ ) qui vont subir un phénomène d'annihilation lors de leur rencontre avec des électrons ( $e^-$ ) présents dans la

matière environnante. La distance parcourue par ce positon dépend de l'énergie cinétique maximale de l'électron avant annihilation : plus la distance parcourue est courte, plus la localisation de la source est précise. Le positon produit alors 2 photons (photons gamma) d'énergie identiques de 511 keV émis dans des directions opposées. Les images sont ensuite reconstruites et couplées à une TDM pour permettre de localiser le signal dans les différentes structures anatomiques (46).

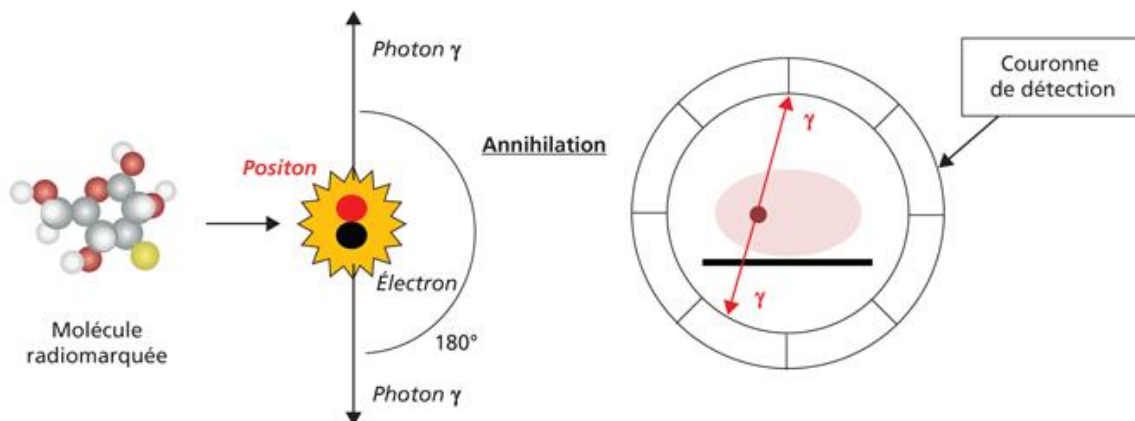
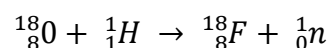


Figure 12: Principe de la tomographie par émission de positon issue de la publication de Lafforgue et al.(51)

#### ❖ Radionucléides de la TEP

Dans le cadre de la TEP, le fluor-18 ( $^{18}\text{F}$ ,  $T_{1/2}=110$  min, CE 97%) est le radionucléide le plus utilisé. Cependant sa production nécessite un cyclotron : il faut donc une installation importante difficilement implantable dans un hôpital. En effet, il possède une forte activité radioactive impliquant des mesures de protections importantes. Il existe plusieurs méthodes pour obtenir le  $^{18}\text{F}$  mais la plus utilisée est réalisée par irradiation d'eau enrichie en oxygène-18 par un faisceau de protons (52) ( $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ ). La réaction nucléaire est la suivante :



La demi-vie (aussi appelée période physique) du fluor-18 est courte ( $t_{1/2} = 110$  min). Ce qui signifie que l'activité du radionucléide est divisée par deux toutes les 110 min. Cette courte période est à la fois un avantage vis-à-vis du patient qui est donc exposé moins longtemps à l'effet des rayonnements ionisants mais aussi un inconvénient pour la logistique de production, le contrôle qualité et la distribution du médicament radiopharmaceutique à base de fluor-18 qui doit être réalisée de manière très rapide (ne permettant pas de refaire un contrôle en cas de doute par exemple).

Le Gallium-68 ( $^{68}\text{Ga}$ ,  $T_{1/2} = 68$  min CE 89%) est l'autre radionucléide utilisé dans le cadre de l'utilisation de la TEP dans le diagnostic du glioblastome. A la différence du [ $^{18}\text{F}$ ], le [ $^{68}\text{Ga}$ ] peut être produit au sein du service de médecine nucléaire à la radiopharmacie grâce à un générateur germanium-68/gallium-68 ( $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ).



Figure 13: générateurs à gallium possédant une AMM a) générateur Galli Eo (IRE) b) GalliaPharm® (Eckert & Ziegler)

Un générateur fonctionne par la séparation radiochimique d'un élément père (ici le germanium-68) qui possède une période radioactive longue ( $T_{1/2} = 271$  j) et d'un élément fils, le gallium-68 ayant une période plus courte ( $T_{1/2} = 68$  min). Ces générateurs sont à l'heure actuelle solide-liquide avec une matrice inorganique ( $\text{SnO}_2$  ou  $\text{TiO}_2$ ) ou organique (pyrogallol-formaldéhydes) ou une matrice constituée de N-méthylglucamines. En fonction de la matrice, un solvant d'élution spécifique sera utilisé avec des avantages et des inconvénients sur la qualité de l'éluât obtenu (par exemple, solution d'acide chlorhydrique 0,1 M pour le générateur GalliaPharm® (Figure 13)). A noter, que le [ $^{68}\text{Ga}$ ] peut être obtenu avec un cyclotron mais cette pratique est moins courante (52–54).

D'autres radionucléides peuvent être utilisés (comme le cuivre-64, le carbone-11, etc...) mais sont actuellement au stade d'études précliniques et cliniques. Les principaux radionucléides utilisés en imagerie TEP sont cités dans le tableau II ci-dessous.

Tableau II: radio-isotopes principalement utilisés dans l'imagerie TEP en clinique et préclinique (44,55)

Radio-isotopes	T <sub>1/2</sub>	% β <sup>+</sup> émis lors désintégration	E <sub>max</sub> β <sup>+</sup> (MeV)	Production	Statut en France
<sup>11</sup> C	20 min	99	0,96	Cyclotron	Rares essais cliniques Essais précliniques
<sup>64</sup> Cu	12,7 h	18	0,65	Cyclotron	Etudes Cliniques
<sup>18</sup> F	110 min	97	0,63	Cyclotron	AMM
<sup>68</sup> Ga	68 min	89	1,83	Générateur	AMM
<sup>124</sup> I	4,2 j	22	1,5	Cyclotron	Essai clinique arrêté
<sup>13</sup> N	10 min	100	1,2	Cyclotron	Rares essais cliniques Essais précliniques
<sup>15</sup> O	2 min	100	1,7	Cyclotron	Rares essais cliniques Essais précliniques
<sup>82</sup> Rb	76 s	95	3,15	Générateur	AMM
<sup>43</sup> Sc	3,89 h	88	0,48	Cyclotron	Rares essais cliniques Essais précliniques
<sup>44</sup> Sc	3,93 h	94	1,47	Générateur /cyclotron	Rares essais cliniques Essais précliniques
<sup>89</sup> Zr	3,27 j	23	0,91	Cyclotron	Etudes Cliniques

❖ Vecteurs utilisés pour le diagnostic du glioblastome

**TEP au [<sup>18</sup>F]FDG**

Le 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (FDG), comme son nom l'indique est un analogue du glucose (sa formule chimique comme celles des autres vecteurs sont données dans l'annexe II). Il pénètre au sein des cellules de manière active par le biais des transporteurs du glucose GLUT. Il sera ensuite phosphorylé lors de la première étape du cycle de Krebs. [<sup>18</sup>F]FDG est sans doute le radiopharmaceutique le plus communément utilisé en oncologie à l'heure actuelle afin de détecter et de différencier les grades des tumeurs : la captation du [<sup>18</sup>F]FDG reflète la viabilité et la densité cellulaire. En effet comme la plupart des tumeurs, le GB augmente le métabolisme glucidique et donc augmente la captation du [<sup>18</sup>F]FDG (54,56,57). Plusieurs études se sont penchées sur la spécificité et la sensibilité de la TEP au [<sup>18</sup>F]FDG et il en ressort que ces 2 caractéristiques sont supérieures à 70% dans le cadre de la distinction des gliomes. Cependant, les similarités de captation du glucose entre ces tumeurs et la matière grise peuvent rendre le diagnostic plus difficile notamment du point de vue du contraste. Pour remédier à ce problème, il semblerait que retarder l'acquisition des images d'une heure (3h après l'injection au lieu de 2h) soit une solution pour améliorer ce contraste (56,58). Les nécroses radio-induites apparaissant lors d'un traitement par radiothérapie sont difficilement différenciables des récurrences tumorales par IRM seule. Ces récurrences seraient alors bien

visualisées par [<sup>18</sup>F]FDG-TEP (54). Ainsi une diminution de la captation du [<sup>18</sup>F]FDG au sein de la tumeur peut être un signe d'efficacité du traitement. Cependant, cette technique est limitée par la consommation importante de glucose par le cerveau sain générant ainsi un bruit de fond important. De plus, certaines lésions cérébrales notamment des inflammations au niveau de celui-ci peuvent aussi modifier cette captation de [<sup>18</sup>F]FDG. De ce fait, la différenciation de captation du [<sup>18</sup>F]FDG entre une origine maligne et une origine non-maligne peut s'avérer compliquée (54,57). Pour remédier à ce problème, des vecteurs de type aminoacides ont été développées (voir Figure 14 pour une comparaison des différents vecteurs).

### **Traceurs TEP dérivés de structures amino-acides :**

Il existe plusieurs vecteurs basés sur des aminoacides, dont les plus répandus, sont :

- L-[methyl<sup>11</sup>C]-Méthionine ([<sup>11</sup>C]MET) ;
- O-2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl-L-tyrosine ([<sup>18</sup>F]FET) ;
- 3,4-dihydroxy-6-[<sup>18</sup>F]fluoro-L-phenylalanine ([<sup>18</sup>F]FDOPA) ;
- 3'-deoxy-3'-[<sup>18</sup>F]fluoro-thymidine ([<sup>18</sup>F]FLT).

La [<sup>11</sup>C]MET est l'acide aminé le plus populaire pour étudier la progression tumorale dans les gliomes de haut grades car sa sensibilité et sa spécificité seraient de 70% et 93% respectivement. Elle est aussi un bon marqueur des contours de la tumeur par le fait que les acides aminés sont faiblement captés dans un cerveau sain comparé à un tissu tumoral. Effectivement, la captation de [<sup>11</sup>C]MET est associée à une augmentation de l'activité des transporteurs : leucine-preferring group of amino acid transporter (LAT1) ainsi qu'à une prolifération micro-vasculaire. [<sup>11</sup>C]MET serait aussi particulièrement spécifique et sensible dans le cadre du suivi des récurrences tumorales et de leur distinctions avec les nécroses radio-induites. Mais, il existerait des cas de faux-positifs dans les cas de démyélinisation, de leucoencéphalites ou encore d'abcès cérébral. La principale limite à l'utilisation de la [<sup>11</sup>C]MET est la faible disponibilité de ce radiotracer. La demi-vie du carbone-11 est de 20 min, ce qui impose la présence d'un cyclotron au plus près de la salle d'imagerie (54,57,59).

Afin de pallier à cette faible disponibilité de la [<sup>11</sup>C]MET, d'autres analogues d'acides aminés ont été développés. La [<sup>18</sup>F]FET est un analogue de la Tyrosine qui possède une grande stabilité *in vivo*, une cinétique de captation augmentée dans un contexte tumoral et une absence de fixation dans les cellules cérébrales saines. Tout comme [<sup>11</sup>C]MET, la [<sup>18</sup>F]FET passe au niveau

cellulaire par le transporteur LAT, et n'est ni incorporé ni métabolisé en protéine(57,60). D'après la méta-analyse de Treglia et al. (60), la [<sup>18</sup>F]FET serait plus performante que la [<sup>11</sup>C]MET et le [<sup>18</sup>F]FDG.

Bien que la [<sup>18</sup>F]DOPA fût initialement utilisée dans l'étude des mouvements anormaux notamment dans le cas de la maladie de Parkinson, elle pourrait être utilisée dans le diagnostic des tumeurs cérébrales. En effet, elle présenterait des similitudes avec la [<sup>11</sup>C]MET en matière de transporteurs, de distribution tumorale mais avec une plus grande spécificité et sensibilité (supérieure à 85%) à cette dernière. La captation de la [<sup>18</sup>F]DOPA ne dépend pas de la rupture de la BHE, de ce fait il a été reporté que sa capacité de délimitation tumorale serait plus précise. Toutefois, la quantité de [<sup>18</sup>F]DOPA varie peu selon le grade de la tumeur (54,57).

[<sup>18</sup>F]FLT est étudiée comme marqueur de la prolifération tumorale grâce au mécanisme lié à l'activité de la thymidine kinase-1 qui est une enzyme intervenant dans la synthèse de l'ADN. Il n'existe pas dans le cerveau de transporteur du FLT capable de traverser la BHE, donc lors de tumeurs de haut grade comme le GB où la BHE est endommagée, le FLT devient un marqueur intéressant de la rupture de celle-ci et donc un marqueur de grade tumoral (54).

### **Autres molécules utilisées**

D'autres petites molécules peuvent être utilisées comme les analogues de la choline [<sup>11</sup>C]méthyl-choline ([<sup>11</sup>C]COL) ou [<sup>18</sup>F]fluoroethyl-choline ([<sup>18</sup>F]FEC) notamment pour le diagnostic des métastases, la distinction avec des gliomes de haut grade et les lésions bénignes pouvant être dues à la chirurgie (54).

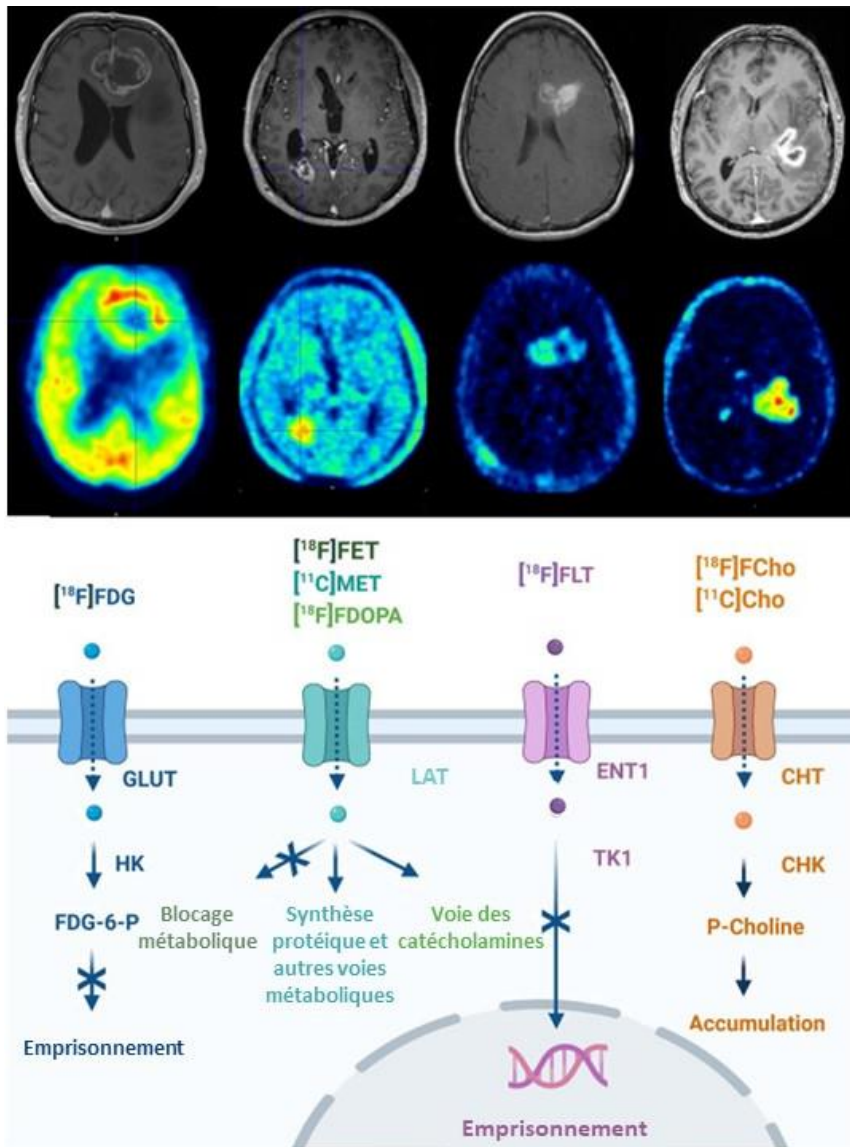


Figure 14: imagerie de glioblastome issue de la publication de Bolcaen et al. 2017 (61). La ligne supérieure représente des IRM avec agent de contraste et la ligne inférieure représente des imageries obtenues par TEP avec différents traceurs. Le schéma des différents traceurs (avec leurs résultats de PET situés au-dessus de chaque type de traceur) a été adapté de la publication de Bolcaen et al. 2021 (56). Abréviations: high affinity choline transporter (CHT), choline kinase (CHK), equilibrative nucleoside transporter (ENT), 2'-fluoro-2'-deoxy glucose-6-phosphate (FDG-6-P), transporteur du glucose (GLUT), hexokinase (HK), et thymidine kinase (TK).

#### ❖ Les limites de l'imagerie TEP

La TEP est une technique d'imagerie très sensible qui apporte des données fonctionnelles et morphologiques sans modification de l'environnement tumoral à la différence de l'IRM. Cependant, comme soulevé dans les différents paragraphes de cette partie, il existe des facteurs limitant l'utilisation de cette imagerie.

Le premier est le coût total de la procédure par rapport aux autres techniques d'imagerie. Plusieurs paramètres augmentent ce coût : l'achat d'un cyclotron est très coûteux et nécessite une structure adaptée augmentant le prix de ce dernier (plusieurs millions d'euros) où

s'additionne les frais de personnels qualifiés et les frais de maintenance du cyclotron (1 à 2 millions d'euro). Les radiopharmaceutiques employés sont aussi un de ces paramètres : une dose de FDG coûte en moyenne 200 à 220 euros. Au final, si nous prenons par exemple, une TEP du cerveau avec [<sup>18</sup>F]FDG, l'imagerie TEP coûtera environ 1200 euros comparée à une IRM du cerveau représentant approximativement 70 à 100 euros (62–64).

De plus, les radionucléides utilisés ont une courte durée de vie complexifiant de manière générale la procédure.

Bien qu'il n'y ait pas d'évidences de risques à long terme pour le patient lié à l'exposition radioactive lors d'une TEP, elle ne peut pas être négligée et nécessite donc une attention particulière aux doses choisies. Toujours, lié à l'exposition à des éléments radioactifs, cette technique ne peut pas être utilisée chez la femme enceinte (65). Certaines études ont mis en évidence un risque potentiel pour les enfants sur l'utilisation à plusieurs reprises de la TEP : notamment Chawla et al. ont montré une accumulation significative de l'exposition aux radiations pour les enfants ne suivant pas de radiothérapies (66).

La sensibilité importante de la TEP est un de ses avantages mais aussi un inconvénient dans le sens où, la TEP ne permet pas de différencier les irrégularités métaboliques dues à la tumeur et celles dues à une autre pathologie comme les inflammations. Ce phénomène pourrait résulter à l'obtention de faux-positif et ainsi créer une perte de chance pour le patient (65).

### 1.5.3. Importance d'un diagnostic précoce

En conclusion, le glioblastome est une maladie à évolution très rapide avec un pronostic très mauvais : il est donc nécessaire d'avoir un diagnostic aussi précoce que possible afin de pouvoir commencer le traitement le plus rapidement possible. Bien que l'IRM soit l'imagerie de référence dans la confirmation du diagnostic, l'imagerie nucléaire s'est montrée très intéressante pour différents aspects non visibles à l'IRM. Cette imagerie à la différence de l'IRM permet d'avoir des informations au niveau moléculaire. Elle permet donc d'étudier des facteurs de mauvais pronostics ou encore des facteurs pouvant influencer le traitement. Elle permet aussi de faire plus facilement la part entre les récurrences tumorales et les nécroses radio-induites et donc de modifier si nécessaire les critères de radiothérapie.

## 1.6. Les traitements du glioblastome

La prise en charge thérapeutique doit être déterminée lors d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). Les RCP pour un diagnostic en oncologie sont définis par la Haute Autorité de Santé (HAS) comme ci-suit (67): « La RCP s'impose pour la prise de décision concernant tous les malades et se déroule dans un établissement de santé, un groupement d'établissements de santé, un réseau de cancérologie ou dans le cadre des centres de coordination en cancérologie (3C). [...] Les modalités d'organisation de la RCP sont définies par l'article D. 6124-131 du Code de la santé publique. [...]. Une RCP à visée diagnostique ou thérapeutique doit se faire en présence d'au moins 3 médecins de spécialités différentes intervenant auprès des patients atteints de cancer, permettant d'avoir un avis pertinent sur toutes les procédures envisagées. Dans le cas contraire, le dossier doit être représenté avec le spécialiste manquant dans les plus brefs délais. La présence du médecin traitant du patient est sollicitée, mais n'est pas obligatoire. » Dans le cas d'un glioblastome, la RCP est composée au minimum d'un neurochirurgien, d'un oncologue plus ou moins spécialisé dans la neuro-oncologie et un oncologue-radiothérapeute. Il est aussi recommandé d'inclure dans cette réunion un radiologue et un anatomopathologiste. La discussion va alors déterminer les traitements à employer ou non (dû à l'état du patient, l'âge, l'immunohistochimie de la tumeur, à la localisation de la tumeur...). A noter que par la suite des personnels soignants spécialisés devront être impliqués dans l'accompagnement et le suivi des patients et des proches aidants.

Suivant cette réunion, une consultation d'annonce doit être mise en place selon la mesure 40 du plan cancer 2003-2007. Ce dispositif se construit en 4 temps : un temps médical, un temps d'accompagnement avec l'équipe soignante, un temps d'accès au support technique nécessaire et un temps d'articulation avec la médecine de ville. S'en suit, l'explication du plan personnalisé des soins (PPS) et l'approbation de ce dernier par le patient ou la personne de confiance (si déficit cognitif trop important pour donner un consentement). Enfin, des soins annexes ou de supports doivent être prévus comme un soutien psychologique, un soutien au niveau de la prise en charge sociale, un suivi nutritionnel, une rééducation (34).

Plusieurs indices sont utilisés afin d'évaluer la possibilité ou non d'utilisation d'un traitement par rapport à un autre. L'indice de performance de Karnofsky est défini par le Mesh comme suit : « Indice permettant d'évaluer la capacité d'une personne à exécuter des actes habituels,

d'apprécier le progrès d'un patient après un procédé thérapeutique, et de déterminer la capacité du patient à suivre un traitement. Il est employé le plus généralement dans le pronostic de la thérapie de cancer, habituellement après la chimiothérapie, et traditionnellement avant et après le traitement. Ainsi nommé pour Dr. David A. Karnofsky, spécialiste américain en chimiothérapie du cancer. » Cet indice se mesure de 100 à 0 avec 100 % signifiant la pleine santé et 0 % le décès du patient (68).

L'indice de Performance Status selon l'OMS (PS) est une classification d'état du patient du point de vue de sa capacité à réaliser une activité. Il est divisé en 5 grades (68):

- 0 : asymptomatique (activité du patient identique à celle d'avant la maladie) ;
- 1 : patient ambulatoire mais avec une capacité diminuée (activité légère et sédentaire possible) ;
- 2 : alitement (lit ou chaise) < 50% de la journée mais le patient est globalement ambulatoire et autonome ;
- 3 : alitement (lit ou chaise) > 50% de la journée mais le patient est toujours autonome ;
- 4 : alitement complet et le patient n'est plus autonome ;
- 5 : patient décédé.

Les classes Recursive Partitioning Analysis (RPA) permettent de classifier les patients selon des groupes successifs de pronostics sur la base de variables multiples. L'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer (EORTC) se base sur l'examen clinique, le Mini-Mental State test (MMS), le KPS et/ou le PS, et le compte rendu opératoire pour définir ce RPA comme dans le tableau III ci-dessous (69).

Tableau III: tableau adapté de Walter et al. représentant les différentes classes de RPA retenues par l'EORTC selon leurs critères dans le cas du glioblastome. NA : Non Applicable

RPA	Age (ans)	KPS (%)	PS	MMS	Chirurgie	Dose de radiothérapie (Gy)
III	< 50	> 90	0	NA	NA	NA
IV	< 50	< 90	1-2	> 27	NA	NA
	≥ 50	NA	1-2	> 27	Oui	NA
V	≥ 50	≥ 70	2-3	< 27	Oui	NA
	≥ 50	≥ 70	2-3	< 27	Non	> 54.4
	≥ 50	< 70	2-3	< 27	NA	NA
VI	≥ 50	≥ 70	3-4	NA	Non	≤ 54.4
	≥ 50	< 70	3-4	Anormal	NA	NA

### 1.6.1. Diagramme général de traitement du glioblastome

Le diagramme ci-dessous (Figure 15) reprend les recommandations de l'Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française (ANOCEF) (70) concernant le traitement du GB. Chaque ligne de traitement sera par la suite développée dans un paragraphe dédié.

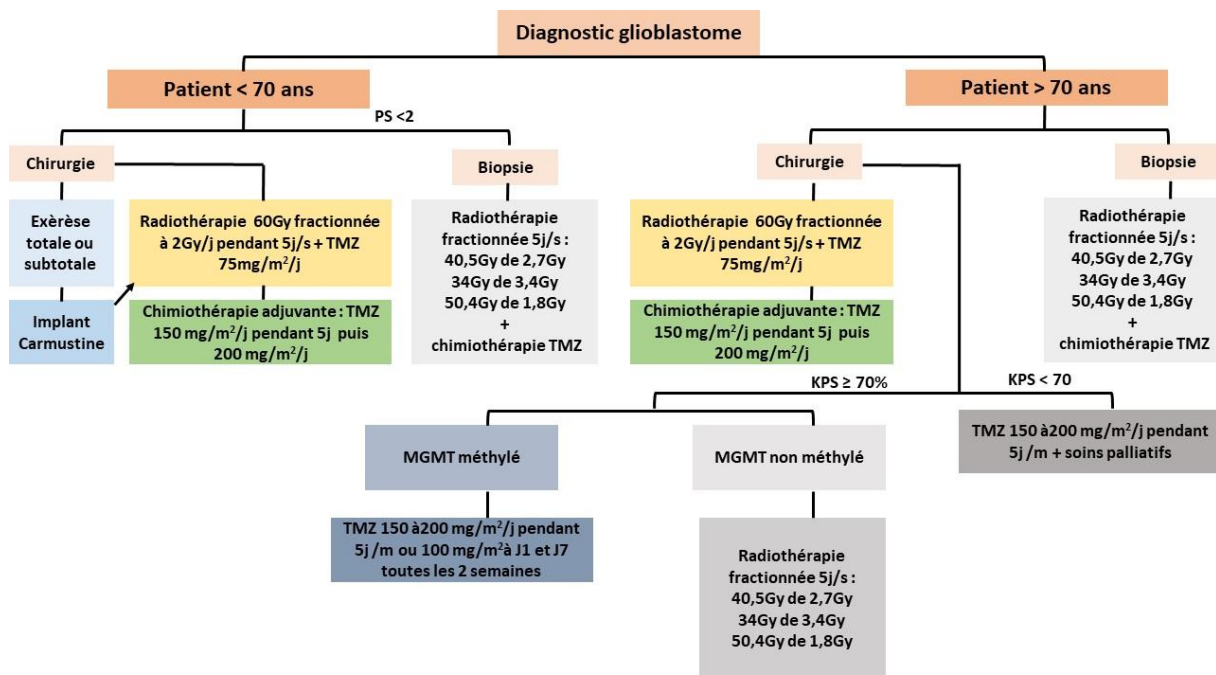


Figure 15: diagramme de décision pour le traitement du glioblastome adapté des recommandations de l'ANOCEF et de la publication de Cazorla et al.(69)

### 1.6.2. Traitements chirurgicaux

Le traitement de première ligne du glioblastome du sujet adulte de 18 à 70 ans, ayant des fonctions hématologiques, rénales et hépatiques dans les normes ( $PS \leq 2$  et  $70\% \leq KPS \leq 60\%$ ) est défini par la résection chirurgicale optimale lorsque cela est possible puis par l'association radiothérapie-TMZ concomitante suivi de TMZ adjuvante (70).

Cette résection passe par une exérèse la plus large possible de la tumeur tout en maintenant les fonctions neurologiques. L'altération de ces fonctions neurologiques pourraient entraîner une perte de chances post-opératoires pouvant impacter aussi la qualité de vie du patient. Les critères d'opérabilité sont : l'âge du patient, son état général, ses antécédents médicaux et comorbidités, son état clinique, ainsi que les données anatomiques et fonctionnelles de la tumeur et les supports techniques disponibles pour la chirurgie (71).

Des aides techniques doivent être utilisées au maximum pour obtenir une exérèse aussi large que possible : IRM fonctionnelle préopératoire, IRM en tenseur de diffusion préopératoire, bistouri à ultra-sons, microscope opératoire, loupes binoculaires, neuronavigation, stimulation cérébrale directe peropératoire...

La résection fluoroguidée (5 ALA) a montré une amélioration de la qualité de l'exérèse et de la survie sans récurrence des patients. Cette technique est encore en cours d'évaluation médico-économique pour l'optimisation de la résection des glioblastomes.

Une autre technique chirurgicale possible est la chirurgie éveillée avec cartographie de stimulation lorsque que le GB est dans une zone fonctionnelle. Cette chirurgie diminuerait le risque de déficit neurologique persistant. La résection d'un GB ne peut être complète du fait de la nature infiltrante des glioblastomes mais la qualité de cette chirurgie est un facteur de pronostic majeur pour la suite du traitement.

Une IRM post-opératoire doit être réalisée afin d'avoir une évaluation précise de la résection. Cette IRM doit comporter (34) :

- les séquences T1 sans et avec injection ou en cas de contre-indication par un TDM sans et avec injection.

Grâce à cette IRM, l'exérèse peut être qualifiée de :

- complète ou totale si l'IRM ne présente pas de prise de contraste ;
- subtotale si 90 à 98% du volume tumoral a été enlevé ;
- partielle si moins de 90% du volume a été réséqué ;
- supra-totale si l'exérèse est complète ou totale avec une marge notamment si la tumeur initiale était de petite taille ou lors de la réalisation d'une lobectomie réglée.

### 1.6.3. Radiothérapie

#### 1.6.3.1.Principe

La radiothérapie consiste à utiliser des radiations ionisantes afin de détruire des tumeurs malignes tout en limitant au maximum les dommages au niveau des tissus sains. Ces radiations vont permettre de détruire les cellules grâce à la production de particules secondaires chargées et de radicaux libres qui vont interagir avec les acides nucléiques. Son efficacité semble être reliée à sa capacité à détruire les brins d'ADN. La sensibilité des tissus à ce traitement dépend donc de leur capacité à réparer ces dommages et de la nature des cellules les composant. Par exemple, les régions nécrosées au sein d'une tumeur sont reconnues comme une source de radiorésistance pour l'ensemble de la tumeur. Outre les dommages à l'ADN, la radiothérapie impacte la vascularisation tumorale et certains mécanismes du système immunitaire (72).

La radiothérapie peut être utilisée de différentes manières, en (73):

- traitement de 1<sup>ère</sup> intention quand elle présente un bénéfice/risque meilleur que la chirurgie ou quand cette dernière n'est pas possible ;
- traitement néoadjuvant quand elle est donnée avant une chirurgie. cette utilisation est pour l'instant limitée à certains cancers rectaux ;
- traitement adjuvant après l'exérèse de la tumeur ;
- traitement palliatif pour le contrôle des symptômes comme la diminution de la douleur liée à certaines métastases.

Il existe 3 méthodes de délivrance de radiothérapie (74):

- radiothérapie externe: des rayonnements ionisants sont générés par un accélérateur de particule ;
  - par photons : ils sont capables de pénétrer en profondeur au sein du corps tout en maintenant l'intégrité de la peau. cette thérapie est le plus souvent utilisée dans le cas des tumeurs a localisation profonde ;
  - par électrons : ils permettent d'obtenir une importante quantité de radiation avec une faible pénétration dans la peau (de quelques centimètres). Ces radiations sont généralement utilisées comme un traitement superficiel ;
  - par protons (protonthérapie) : ils permettent de délivrer des radiations de manière très précises. ils sont utilisés pour les cancers pédiatriques, cancers au niveau de la base du crâne et certains cancers spinaux ;
- brachythérapie (ou curie thérapie) : une source radioactive scellée et insérée de manière permanente ou temporaire dans la tumeur ;
- la radiothérapie interne vectorisée : administration de médicaments radiopharmaceutiques ou d'isotopes (liste non exhaustive des radio-isotopes utilisés dans le tableau IV).

L'interaction entre les radiations et les tissus est mesurée selon la dose absorbée qui correspond à la quantité d'énergie par unité de masse. Une dose de radiation est donc définie en joules par kilogramme ou 1 J/kg correspondant à 1 Gray (Gy).

Les radiothérapies externes sont le type de radiothérapie ayant des AMM pour le traitement du glioblastome. Les autres types sont encore au stade clinique voire préclinique, de ce fait, nous développerons uniquement les principes généraux de traitement par radiothérapie externe.

Les radiothérapies externes sont généralement fractionnées avec une dose par jour (la dose totale prévue est donnée en plusieurs sessions). Le fractionnement du traitement optimise la balance bénéfique/risque liée aux dommages sur les cellules saines par rapport aux cellules cancéreuses. Cependant ce bénéfice diminue avec l'augmentation de la durée du traitement.

Tableau IV: radio-isotopes principalement utilisés en radiothérapie en clinique et préclinique (44,75)

Radio-isotopes	T <sub>1/2</sub>	Type de particule émise	E <sub>max</sub> (MeV)	Statut en France
<sup>225</sup> Ac	10,0 j	α	8,4	Etudes Cliniques
<sup>211</sup> At	7,2 h	α	7,45	Rares essais cliniques Essais précliniques
<sup>198</sup> Au	64,7 h	β <sup>-</sup>	0,412	Rares essais cliniques Essais précliniques
<sup>213</sup> Bi	45,6 min	β <sup>-</sup> et α	8,4	Rares essais cliniques Essais précliniques
<sup>67</sup> Cu	63,8 h	β <sup>-</sup>	0,562	Rares essais cliniques Essais précliniques
<sup>166</sup> Ho	26,8 h	β <sup>-</sup>	1,85	Etudes Cliniques
<sup>131</sup> I	8,0 j	β <sup>-</sup>	0,606	AMM
<sup>177</sup> Lu	6,6 j	β <sup>-</sup>	0,498	AMM
<sup>212</sup> Pb	10,6 h	β <sup>-</sup> et α	8,8	Rares essais cliniques Essais précliniques
<sup>223</sup> Ra	11,4 j	α	5,78	AMM
<sup>186</sup> Re	3,7 j	β <sup>-</sup>	1,07	Rares essais cliniques Essais précliniques
<sup>153</sup> Sm	46,3 h	β <sup>-</sup>	0,808	AMM
<sup>90</sup> Y	64,0 h	β <sup>-</sup>	2,28	AMM

Afin de déterminer le dosage adéquat, 3 volumes sont définis : le Gross Tumor Volume (GTV), Clinical Target Volume (CTV) et Planning Target Volume (PTV). Le Gross Tumor Volume (GTV) correspond à la tumeur rehaussée par le produit de contraste (séquence T1 gadolinium) et/ou au lit opératoire.

Le CTV (Clinical Target Volume) correspond au GTV auquel est ajouté une marge afin de prendre en compte les potentielles extensions microscopiques de la tumeur. Ce volume est individualisé en fonction de la situation particulière de la tumeur par rapport aux organes à risque (OAR), aux structures voisines tout en tenant compte des voies d'extension possibles et des barrières anatomiques. Le CTV correspond le plus souvent au GTV + 10 mm. Si nécessaire le CTV peut être modifié sur les critères suivant (73):

- $CTV = CTV_{\text{flair}} + CTV_{\text{gadolinium}}$  ;
- $CTV_{\text{gadolinium}} = GTV + 10 \text{ mm}$  ;
- $CTV_{\text{flair}}$  correspond à la totalité de l'œdème péri tumoral (mis en évidence par une IRM T2 flair) ;
- le CTV est limité par des barrières anatomiques (sillon inter hémisphérique, faux du cerveau) si elles ne sont pas franchies par la tumeur.

Le PTV (Planning Target Volume) correspond au CTV auquel une marge supplémentaire est additionnée prenant en compte les incertitudes de repositionnement du patient durant le traitement. Il est généralement de l'ordre de 3 à 5 mm.

En parallèle, les structures principales se trouvant autour de la tumeur sont délimitées et considérées comme des OAR. Ces structures limitent la dose qui peut être délivrée pour éviter de les endommager.

Après avoir défini ces 3 volumes, il faut déterminer la technique de protonthérapie de radiothérapie optimale afin de délivrer le PTV.

La radiothérapie conformationnelle est défini par le Mesh comme « une Radiothérapie dans laquelle la dose de rayons est distribuée de façon homogène au niveau de la tumeur, alors qu'elle est réduite dans les structures non impliquées (le volume traité est adapté au volume cible reconstruit en 3D). Le calcul précis de la dose à distribuer est réalisé par l'intermédiaire de collimateurs multilames contrôlés par ordinateur. »

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (Intensity modulated radiotherapy (IMRT)) utilise différents profils d'intensité par rapport à la radiothérapie conformationnelle classique ou un rayon rotatif à 360° autour du patient. Cette technique permet d'obtenir une distribution d'une dose plus complexe que la conformationnelle. Elle améliore donc la disponibilité de PTV et évite une atteinte trop importante des tissus sains. C'est une technique généralement utilisée pour traiter les cancers cérébraux et cervicaux. A noter qu'une rotation continue de ce rayon est nommée tomothérapie hélicoïdale (72).

La radiochirurgie stéréotaxique (Stereotactic radiosurgery (SRS)) et la radiothérapie stéréotaxique (stereotactic radiotherapy (SRT)) délivrent avec une grande dose de radiation en peu de temps avec une grande précision de manière stéréotaxique (système qui utilise des coordonnées 3D afin de localiser un site à opérer). En SRS, une seule dose est délivrée tandis qu'en SRT la dose est fractionnée (72).

La radiothérapie stéréotaxique d'ablation permet de délivrer une radiothérapie dans la région extra-craniale assistée par une imagerie répétée avant et durant le traitement. La dose est fractionnée de 3 à 10 fractions limitant l'impact sur les tissus sains.

De nombreux effets secondaires sont observés notamment au niveau de la région traitée mais une asthénie générale est souvent le symptôme le plus ressenti. Les symptômes précoces liés à une radiothérapie sont généralement : des érythèmes, une desquamation, perte des cheveux, diarrhée, nausée et vomissement..., et les plus tardifs sont les fibroses, les nécroses, des dommages au niveau nerveux.... Certains d'entre eux peuvent même devenir chroniques ainsi diminuant la qualité de vie du patient (72–74,76).

#### 1.6.3.2. En pratique pour le glioblastome

2 à 6 semaines après le geste chirurgical, la radiothérapie doit être débutée. Pour cela, une imagerie (présentant l'ensemble du crâne) avec un TPS (treatment planning system) de radiothérapie doit être réalisée par IRM avec les paramètres suivant (70):

- écho de gradient rapide avec spoiler (SPGR) qui fournit un contraste pondéré en densité de protons qui lorsqu'il est suffisant permet d'obtenir un très bon contraste en T1 et ainsi faciliter la reconstruction en 3D (77) ;
- séquence T1 avec gadolinium ;
- séquence FLAIR ;
- en cas d'IRM pour la dosimétrie, le scanner se fait sans injection de produit de contraste et avec des coupes de 2,5 mm.

Les doses et les fractionnements, pour une radiothérapie externe, sont comme ci-suit :

En association avec chimiothérapie à base de TMZ : la dose est de 60 Gy en 30 fractions de 2 Gy par jour, 5 jours par semaine.

Pour les patients de plus de 70 ans, ou avec un statut PS < 2 (en ne tenant pas compte des méthylation de MGMT), plusieurs possibilités de traitement peuvent être envisagées :

- une dose de 40,5 Gy en 15 fractions de 2,7 Gy, 5 jours par semaine
- une dose de 34 Gy en 10 fractions de 3,4 Gy, 5 jours par semaine
- une dose de 50,4 Gy en 28 fractions de 1,8 Gy, 5 jours par semaines
- traitement adjuvant de TMZ avec une radiothérapie hypofractionnée accélérée

Les règles de contourage sont discutées mais les références généralement utilisées sont celles de l'EORTC ou du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG).

Les règles données par l'EORTC sont :

- l'IRM initiale ou de la cavité opératoire puis une IRM postopératoire en séquence T1 avec injection de gadolinium ;
- 2 CTV sont proposés soit avec une marge de 2 cm soit avec une marge de 3 cm autour du  $GTV_{gliome}$  avec pour un  $PTV_{gliome} = CTV + 3-5$  mm d'un volume égale à 60 Gy (73).

Les règles du RTOG sont comme suit :

- une IRM en T2 ou FLAIR en incluant la cavité opératoire et la prise de contraste résiduelle en IRM ;
- $CTV_{gliome}$ : marge de 2 cm autour du  $GTV_{gliome}$  ;
- $PTV_{gliome} = \text{volume (a)} = 46$  Gy ;
- si le  $GTV_{gliome}$  est réduit ;
  - prise de contraste ou cavité opératoire et prise de contraste résiduelle en IRM ;
  - $CTV_{gliome}$  réduit: marge de 2,5 cm autour du  $GTV_{gliome}$  réduit ;
  - $PTV_{gliome} = CTV + 3-5$  mm avec un volume de 14 Gy.

Mcdonald et al. ont déterminé des délimitations impactant moins les tissus sains :

- volume initial :
  - le  $GTV_{initial}$  est déterminé par une IRM avec séquence FLAIR ;
  - $CTV_{initial} = GTV_{initial} + 0,5$  cm, corrigé à l'anatomie ;
  - $PTV_{initial} = CTV_{initial} + 0,3-0,546$  Gy ;
- volume boost
  - le  $GTV_{boost}$  est basé sur la séquence T1 gadolinium ;
  - $CTV_{boost} = GTV_{boost} + 0,5$  cm, corrigé à l'anatomie ;
  - $PTV_{boost} = CTV_{boost} + 0,3-0,5 : 14$  Gy.

Lors de l'association radiothérapie-chimiothérapie concomitante, la chimiothérapie débute le premier jour de la radiothérapie et se termine le dernier jour de celle-ci. Un suivi clinique et biologique doit être mis en place pour contrôler l'état du patient tout le long de son traitement et après celui-ci.

Pour les patients avec une chimiothérapie adjuvante au Témzolomide, une numération formule sanguine (NFS) et un bilan hépatique doivent être réalisés une fois par semaine. 1 mois après la radiochimiothérapie, une IRM de référence est faite afin de permettre une comparaison future. Cependant, il a été observé dans 10 à 30% des cas, une augmentation des dimensions de la lésion avec une séquence T1-gadolinium associé au traitement avec le TMZ. Ce phénomène est nommé « pseudo-progression ». L'ANOCEF, alors, propose de ne pas tenir compte des modifications de la prise de contraste à 12 semaines post-radiothérapie comme d'une évolution tumorale. Cependant une attention particulière devra être portée afin de différencier les « pseudo-progressions » de vraies récurrences tumorales (34,78).

#### 1.6.4. Implants imprégnés de Carmustine : GLIADEL®

Cet implant est une pastille composée d'un polymère biodégradable imprégné de carmustine (sa formule chimique comme celles des autres substances actives utilisées dans le traitement du glioblastome sont en annexe IV). Elle est mise en place par le neurochirurgien sur les berges d'exérèse dans la cavité opératoire uniquement lors d'une exérèse complète ou quasi-complète. Le GLIADEL® possède une AMM (le statut réglementaire des différents traitements du GB est en annexe V) pour le traitement d'appoint de la chirurgie et de la radiothérapie chez les patients présentant un gliome malin de haut grade nouvellement diagnostiqué et ainsi que ceux avec un glioblastome récurrent attesté histologiquement pour lequel une résection chirurgicale est indiquée. Cet implant a montré une augmentation significative de leur survie. Cependant, 2 points sont discutés dans la littérature : d'une part, aucune étude randomisée n'a évalué le GLIADEL® dans le cadre du traitement standard et d'autre part, des effets secondaires ont été rapportés comme les infections postopératoires qui sont significativement plus fréquentes (mais ne sembleraient pas affecter la survie du patient) (34,79–81).

#### 1.6.5. Chimiothérapies de 1<sup>ère</sup> ligne

Pour un patient de moins de 70 ans, le protocole standard associe une radiothérapie à une dose de 60 Gy et un traitement concomitant par TMZ par voie orale de manière quotidienne. S'en suit un traitement adjuvant avec TMZ cinq jours par mois.

Le TMZ est pris à jeun (ou 2 heures au moins après le repas précédent et 2 heures avant le repas suivant), une heure avant la radiothérapie, à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup>/jour, durant la durée totale de la radiothérapie pouvant aller de 42 jours à 49 jours.

Dû au risque d'aplasie grave et prolongée et à celui de thrombopénie (risques faibles), une surveillance hebdomadaire de la NFS doit être réalisée tout le long de la radiochimiothérapie. L'arrêt de traitement est immédiat si les plaquettes sont inférieures à 100 000/mm<sup>3</sup>. De plus dans le cas où les plaquettes seraient inférieures à 30 000/mm<sup>3</sup> ou en cas de signes hémorragiques, une transfusion plaquettaire est réalisée. Les lymphopénies sont fréquentes mais ne doivent pas interrompre le traitement.

De plus, selon son importance, une éruption cutanée peut nécessiter l'arrêt transitoire voire définitif du TMZ. Sa reprise dans un second temps peut être tentée, sous corticoïdes et antihistaminiques.

Une toxicité hépatique peut survenir, d'où associé à la NFS, un contrôle des enzymes hépatiques est réalisé avant chaque cure et pendant la phase concomitante.

Le risque de pneumopathie sévère à *Pneumocystis Jiroveci* a conduit à la recommandation d'une antibioprophylaxie orale systématique par Sulfaméthoxazole/Triméthoprime (400 mg/80 mg avec 1 cp/jour ou 800 mg/160 mg avec 3 cp/semaine) pendant la période de radiochimiothérapie. Cet antibiotique peut être interrompu lors de la phase adjuvante (hors contre-indication comme lymphopénie < 500/mm<sup>3</sup> ou corticothérapie prolongée). En cas de toxicité cutanée ou hématologique au Sulfaméthoxazole/Triméthoprime, le traitement doit être arrêté et peut être remplacé par un traitement par aérosol de pentamidine (300 mg avec 1 aérosol par mois) ou de l'atovaquone (1500 mg/jour).

Une chimiothérapie adjuvante est débutée 4 semaines après la fin de la radiochimiothérapie après la réalisation de l'IRM de référence. Dans cette situation, le TMZ est pris à la dose de 150 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 5 jours pour la première cure puis augmentée à 200 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 5 jours à partir de la 2<sup>ème</sup> cure (seulement dans le cas d'une bonne tolérance hématologique). Par la suite, les cures sont répétées tous les 28 jours durant 6 cycles (6 mois de traitements environ) avec bilan NFS et hépatique à chacune d'entre elles. Un traitement antiémétique par sétron est généralement mis en place pendant 3-5 jours. Toute prolongation au-delà de 6 mois doit être justifiée, comme une poursuite d'une réponse partielle selon les

critères RANO (Response Assesment in Neuro-Oncology) à l'IRM après le 6<sup>ème</sup> cycle de TMZ adjuvant. La surveillance de l'efficacité du traitement est faite par une IRM effectuée tous les 2 à 4 mois (34,78).

#### 1.6.6. Les cas particuliers

Pour les cas particuliers comme les patients inopérables ou avec une radiothérapie refusée en 1<sup>ère</sup> intention, un diagnostic moléculaire exact doit être réalisé. Plusieurs études ont montré des bénéfices (avec plus ou moins un bon niveau de preuve notamment pour les patients RPA V) à l'association de 2 ou plus chimiothérapies comme :

- bévacizumab et Irinotécan en néoadjuvant d'une radiochimiothérapie pour des tumeurs inopérables ;
- TMZ et Bévacizumab pour des tumeurs inopérables ;
- Bévacizumab et TMZ ou Fotémustine pour un traitement standard refusé.

Le sujet âgé ( $\geq 70$  ans) est un autre cas particulier où, l'incidence du GB dans cette population est en constante augmentation. Du fait de leur âge de nombreux facteurs pronostiques sont défavorables en préopératoire et conduisent à une abstention chirurgicale ( $70\% < KPS < 60\%$ , BPCO, déficit moteur, trouble phasique, déficit cognitif, tumeur de plus de 4 cm). Cependant, elle peut être proposée (en fonction du RPA) : si l'état neurologique est le fait d'une tumeur volumineuse et/ou d'un œdème important, ou si son exérèse peut améliorer ses symptômes.

En post-opératoire, les patients âgés (sans troubles cognitifs, avec un état général correct et des comorbidités limitées) peuvent recevoir :

- un traitement standard de radiochimiothérapie concomitante et adjuvante par TMZ ;
- une radiothérapie de 40 Gy en 15 fractions avec le TMZ concomitant et adjuvant (5 jours sur 28 pendant 12 cycles).

Pour les autres patients âgés avec :

- KPS  $\geq$  70% et promoteur de la MGMT méthylé, les traitements possibles sont :  
TMZ seul 150-200 mg/m<sup>2</sup>/j 5 jours consécutifs par mois ou 100 mg/m<sup>2</sup> J1 à J7, une semaine sur 2.
- KPS  $\geq$  70% et promoteur de la MGMT non méthylé, les traitements envisageables sont :
  - une radiothérapie seule :
    - soit 50,4 Gy en 28 fractions de 1,8 Gy ;
    - soit 40,5 Gy en 15 fractions de 2,7 Gy ;
    - soit 34 Gy en 10 fractions de 3,4 Gy.
- KPS < 70% :
  - TMZ seul 150-200 mg/m<sup>2</sup>/j 5 jours consécutifs par mois ;
  - soins palliatifs.

### 1.6.7. Traitements des récurrences

La récurrence doit être clairement identifiée comme telle et non comme une pseudo-progression (PP) survenant 1 à 12 semaines après une radiochimiothérapie avec Témzolomide. Cette identification peut être faite par une imagerie. Il n'existe pas de traitement standard : la stratégie thérapeutique doit être discutée lors d'une RCP, le diagramme ci-dessous (Figure 16), propose donc des lignes de traitements possibles mais non exhaustives.

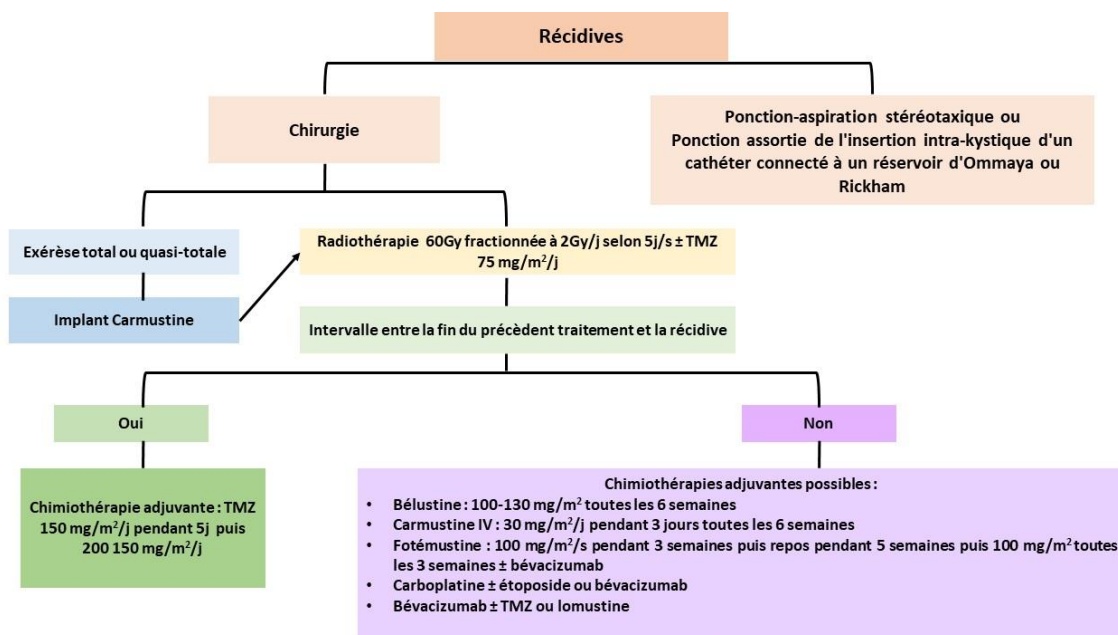


Figure 16: diagramme de décision pour le traitement des récurrences de glioblastome suivant les recommandations de l'ANOCEF

#### 1.6.7.1.Reprise neurochirurgicale

Plusieurs facteurs pronostiques favorables pour une nouvelle exérèse doivent entrer en considération :

- un KPS  $\geq$  70 % ;
- des patients jeunes ;
- un long délai entre la première intervention et la récurrence ;
- un non envahissement de l'épendyme et des zones dites fonctionnelles ;
- une absence de localisation multifocale et/ou bilatérale ;
- un volume tumoral réduit.

Une résection supérieure ou égale 80% est considérée comme un facteur de meilleur pronostic en l'absence d'une hypertension intracrânienne et/ou d'un effet de masse important (34,71).

Si la reprise chirurgicale est impossible (généralement lors de récurrences à majorité kystique), d'autres interventions peuvent être discutées :

- une ponction-aspiration stéréotaxique ;
- une ponction assortie de l'insertion intra-kystique d'un cathéter connecté à un réservoir d'Ommaya ou Rickham permettant des aspirations répétées.

#### 1.6.7.2.Insertion d'implants de carmustine (GLIADEL®)

L'insertion de cet implant est inscrite dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en seconde ligne lors d'une exérèse totale ou quasi-totale des récurrences de manière préférentielle. La décision d'implantation et celle d'un traitement systémique adjuvant sont à prendre de façon pluridisciplinaire en RCP (34).

#### 1.6.7.3.Radiothérapie de 2<sup>ème</sup> ligne

Une nouvelle radiothérapie est envisageable selon la dose délivrée lors de la 1<sup>ère</sup> radiothérapie et de l'intervalle depuis celle-ci. Un fractionnement classique peut être réalisé si la distance par rapport au site antérieur irradié le permet, et s'il y a une suspicion d'une deuxième localisation plus qu'une récurrence en site déjà traité (70).

#### 1.6.7.4.Chimiothérapies de 2<sup>ème</sup> lignes

Dans le cas des traitements de 2<sup>ème</sup> ligne, il n'existe pas de standard : leur évaluation est à l'appréciation de la RCP.

Une reprise du TMZ peut être envisagée dans le cas où il existe un intervalle entre l'arrêt du schéma adjuvant et la récurrence (70):

- avec des doses standards soit 150 mg/m<sup>2</sup> à J1 puis 200 mg/m<sup>2</sup>/j x 5 jours toutes les 4 semaines ;
- sous forme métronomique. Afin de saturer la MGMT et de limiter ainsi la résistance au TMZ ;
- en faible dose et en continu, le TMZ pourrait limiter la formation de cellules endothéliales et l'up-régulation de la transpontin 1 apportant un effet anti-angiogénique.
- D'autres schémas existent comme :
  - 75-100 mg/m<sup>2</sup>/j en semi-continu 21 jours sur 28. Le premier cycle doit être donné à 75 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 21 jours avec NFS hebdomadaires pour tester la tolérance hématologique ;
  - 150 mg/m<sup>2</sup>/j de J1 à J7 et de J15 à J21. Reprise à J28 ;
  - 50 mg/m<sup>2</sup>/j de manière continue.

La lomustine peut être donnée en monothérapie per os : 100-130 mg/m<sup>2</sup> à J1 toutes les 6 semaines. Cependant le taux de réponse de cette thérapie est faible variant de 5 à 15% et elle possède une hématotoxicité importante notamment au niveau plaquettaire. Une toxicité pulmonaire peut aussi exister avec un risque de fibrose pouvant apparaître jusqu'à 6 mois ou plus après le début du traitement.

La carmustine IV peut être aussi envisagée avec 30 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 3 jours toutes les 6 semaines. Néanmoins son taux de réponse et son impact sur la survie au long terme sont comme la lomustine : faibles et possèdent de même un risque de fibrose pulmonaire non négligeable (la dose cumulée de 1200 mg/m<sup>2</sup> ne doit pas être dépassée). A noter, que si le patient a reçu une autre chimiothérapie avant celle-ci, la dose doit être adaptée à 150 mg/m<sup>2</sup>.

La fotémustine IV possède une AMM pour le traitement des tumeurs cérébrales. Selon son AMM, le schéma de dose est de 100 mg/m<sup>2</sup> à J1, J7 et J14 suivi d'un repos thérapeutique de 4-5 semaines puis un entretien de 100 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines.

La carboplatine a une posologie qui se calcule par l'aire sous la courbe (AUC), généralement de l'ordre de 500 ou 600 mg/m<sup>2</sup> toutes les 4 semaines. Il peut être utilisé en monothérapie mais présente de bon résultat en association avec l'étoposide.

L'utilisation de bévacizumab est une autre possibilité de traitement soit en monothérapie soit en association avec d'autres chimiothérapies. A noter que cette molécule a été validée par FDA (Food Drug Association) mais l'EMA a préféré s'en abstenir par manque de preuves directes à propos de l'augmentation du taux de survie et de l'absence de groupe témoin sans bévacizumab. En monothérapie, elle présente un taux de réponse de 6 à 38% selon les études. Le bévacizumab en association avec le CPT-11 ou Irinotécan donne un taux de réponse variant de 25 à 61%. Une autre association possible est le bévacizumab avec la classe des nitrosourées :

- avec le TMZ à 50 mg/m<sup>2</sup>, et 150 mg/m<sup>2</sup> 7 jours sur 1 semaine, le taux de réponse serait de 28 à 41% ;
- avec la lomustine, le taux de survie serait de 63% comparé au groupe en monothérapie de 43% ;
- avec fotémustine, les résultats seraient comparables à l'association Lomustine ;
- avec la carboplatine, leur association n'a pas montré d'améliorations significatives et au vu de sa toxicité, ce traitement serait plus délétère.

L'ANOCEF recommande pour cette molécule une monothérapie à une posologie de 10 mg/kg en IV sur 90 minutes lors de la 1<sup>ère</sup> injection, 60 minutes lors de la 2<sup>ème</sup> injection et 30 minutes à partir de la 3<sup>ème</sup> injection en cas de bonne tolérance, tous les 15 jours après concertation du RCP et de manière non systématique pour le traitement des récidives. Lors de la prise de bévacizumab, il faudra envisager la prise en association d'anticoagulant par héparine de bas poids moléculaire (afin d'éviter des thromboses veineuses, une embolie ou une hémorragie intracérébrale qui sont des effets indésirables retrouvés lors de la prise de bévacizumab). Lors d'une cure, une recherche de protéinurie par bandelette urinaire devra être systématique (présence d'hypertension artérielle chez 30% des patients). Un arrêt du traitement est immédiatement fait en cas d'hémorragies digestives ou d'accidents ischémiques (34).

Le glioblastome étant un cancer à très mauvais pronostic avec peu de traitements efficaces au long terme, il est recommandé de favoriser l'inclusion de ces patients dans des essais cliniques thérapeutiques.

## 2. Les radionanomédicaments en cours de développement pour le diagnostic et le traitement des glioblastomes

### 2.1. Définition et introduction aux nanomédicaments

Un nanomédicament peut être définie comme une nanoparticule (NPs) permettant le diagnostic, le suivi physiopathologique, le traitement ou encore le suivi biologique. Les NPs sont des structures appartenant au domaine du nanomètre, le plus souvent d'une taille inférieure à 100 nm. Du fait de leurs tailles, elles peuvent passer entre les couches endothéliales et interagir directement au niveau des structures cellulaires tout en gardant la capacité de pouvoir être un vecteur pour des principes actifs ou des agents de diagnostic (82,83). La composition de ces nanoparticules est assez diversifiée et permet généralement leur classification en fonction de leur nature organique comme les liposomes, les micelles, les dendrimères et les nanoparticules polymériques ou de leur nature inorganique comme les nanoparticules de métal et d'oxyde métallique entre autres (une classification est proposée à la Figure 17). Elles peuvent être classifiées selon leur morphologie qui est très variée : sphères, tubes, cylindres ou encore disques.

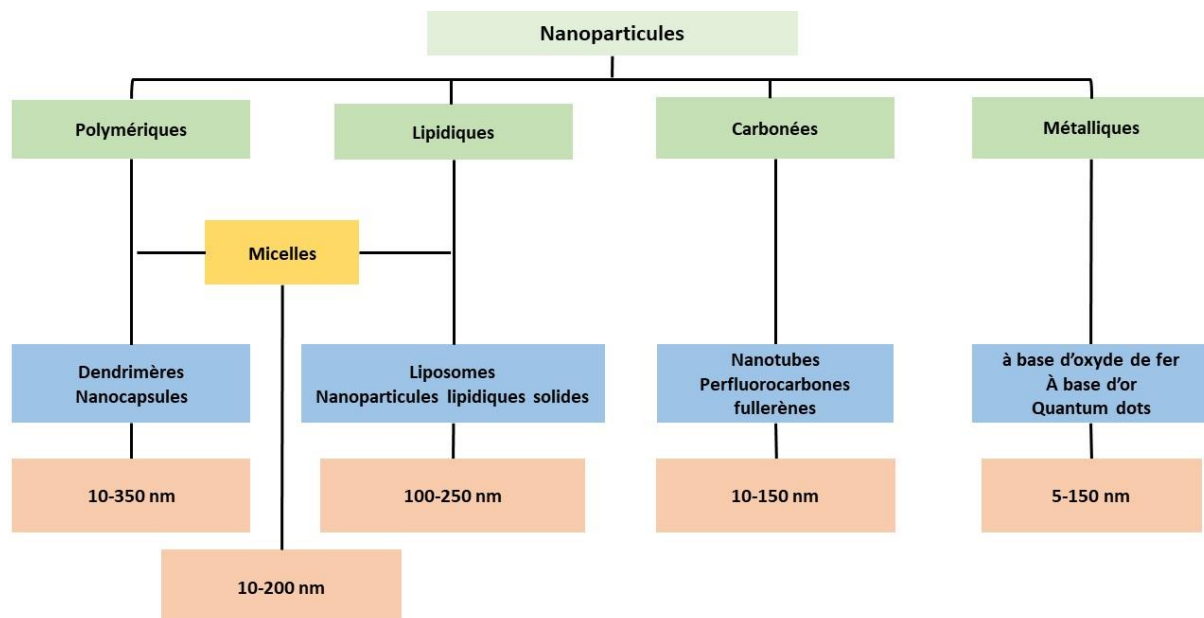


Figure 17: nanoparticules communément utilisées pour le diagnostic en imagerie nucléaire, adaptée de la publication de Barros et al. (84)

Il existe 3 générations de nanomédicaments :

- la 1<sup>ère</sup> génération fonctionne avec un ciblage passif d'opsonisation par les macrophages. Ils ne possèdent pas de modifications de surface comme par exemple pour les liposomes ;
- la 2<sup>ème</sup> génération possède des polymères hydrophiles (polyéthylène glycol (PEG) en autre) à leur surface, afin de prévenir l'opsonisation de ces nanoparticules et de prolonger leur temps dans la circulation, et donc d'augmenter les chances qu'elles atteignent le site d'intérêt ;
- la 3<sup>ème</sup> génération est recouverte de molécules (anticorps, peptides, protéines) permettant un ciblage actif.

Ainsi 2 approches sont généralement utilisées pour l'accès au tissu d'intérêt. La 1<sup>ère</sup> est, de par leur taille, d'utiliser les fenestrations présentes dans les vaisseaux sanguins afin de passer au niveau tissulaire de manière spontanée par accumulation ou de manière passive avec l'effet d'augmentation de perméabilité et de rétention (EPR). La 2<sup>ème</sup> utilise un ciblage actif avec le rattachement de molécules spécifiques aux tissus (77,78).

Les propriétés de la NP choisie sont un facteur critique pour la poursuite de l'étude car cela pourrait entraîner une toxicité et une perte en spécificité. Leur biodistribution est dépendante des propriétés telles que la taille, la charge, la rigidité, l'aspect.... Par exemple, les NPs inférieures à 2 nm sont rapidement éliminées par excrétion rénale tandis que les nanoparticules avec une taille comprise entre 2 et 100 nm montrent une large biodistribution dans l'ensemble du corps. Les nanoparticules avec une taille supérieure à 100 nm sont, quant à elles, distribuées par le système réticuloendothélial.

Plusieurs méthodes de radiomarquages ont été développées afin d'attacher un radiotraceur sur la NP. Il est possible d'utiliser un chélateur pour les radionucléides de nature métallique comme le [<sup>68</sup>Ga] ou de rajouter directement par une liaison covalente un radiohalogène (<sup>18</sup>F, <sup>123</sup>I, <sup>131</sup>I par exemple). Mais, le fait d'attacher une structure supplémentaire peut entraîner des changements au niveau des propriétés de la NP et donc des changements au niveau de sa biodistribution. De ce fait, d'autres méthodes de radiomarquages ont été développées avec une modification de la surface de la NP en amont du développement et donc ne nécessitant plus l'utilisation de chélateurs.

L'utilisation de nanomédicaments dans le diagnostic apporte plusieurs bénéfices (87) :

- un ciblage plus spécifique ;
- une augmentation de la sensibilité, du seuil de détection, de la rapidité d'analyse ;
- une détection plus précoce de la pathologie ;
- une meilleure protection et interaction de la substance active ou du radio-isotope vis-à-vis de l'environnement biologique ;
- une amélioration du passage des barrières cellulaires ;
- une diminution des particules radioactives nécessaire pour l'imagerie d'un tissu cible ;
- une grande capacité de charge radioactive par nanoparticules ;
- une possibilité de combiner le diagnostic et le traitement : théranostie.

Il existe 49 nanomédicaments disposant d'une AMM dont 6 possèdent une indication dans le traitement de cancers et 5 sont utilisés dans l'imagerie par échographie. Nonobstant, il n'existe pas encore de nanomédicaments possédant une AMM pour le diagnostic ou le traitement du glioblastome. Cependant, il existe de nombreuses études précliniques sur les nanoradiomédicaments mais seulement 4 études cliniques sont en cours en France pour le traitement du glioblastomes dont une pour la radiothérapie.

## **2.2. Radiomarquage des nanoparticules**

Afin d'obtenir une interprétation correcte des résultats de biodistribution, il est nécessaire d'avoir une nanoparticule intacte. Pour cela, le choix de l'isotope, la méthode de radiomarquage et le choix de la nanoparticule utilisé sont cruciaux en vue d'obtenir une stabilité et un rendement radiochimique optimal. Le choix du radio-isotope dépend de l'application (diagnostique ou thérapeutique), des caractéristiques de l'imagerie souhaitée, de la demi-vie, du chélateur employé et de la disponibilité. La complexation du radionucléide avec la nanoparticule doit être idéalement : rapide, efficace et reproductible tout en ne modifiant pas les propriétés de la nanoparticule et en maintenant un niveau de radioprotection pour les manipulateurs suffisant. Il existe 5 principales stratégies de radiomarquages (Figure 18).

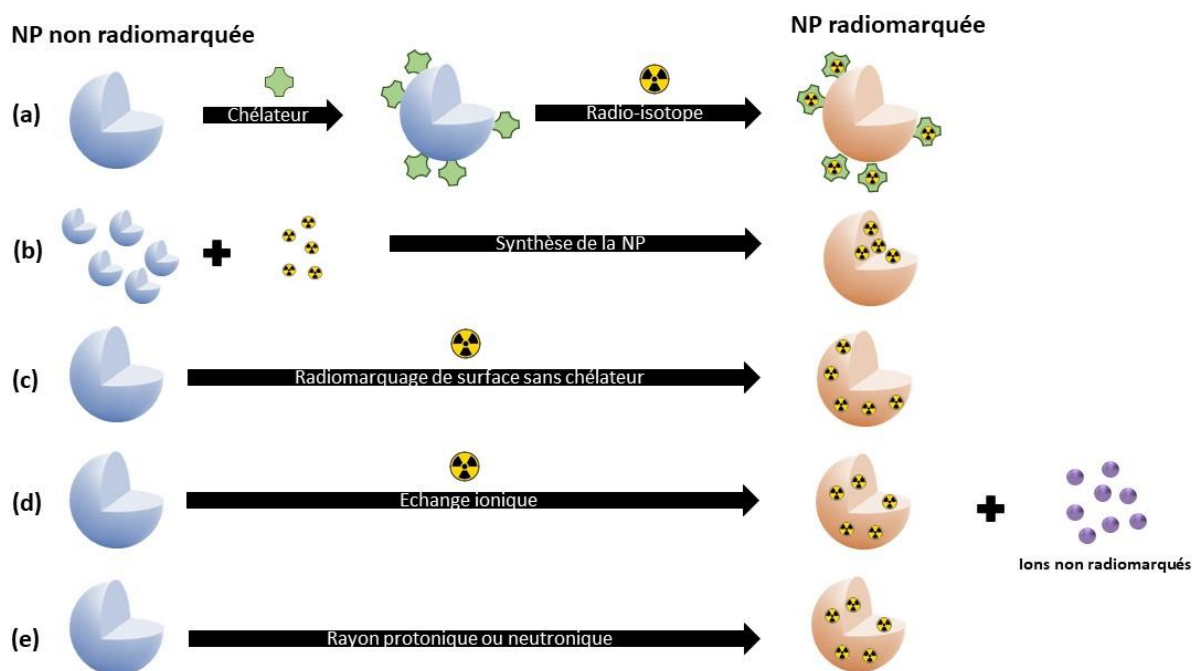


Figure 18: méthodes de radiomarquages principales des nanoparticules, adaptée de la publication de Goel et al.(87) (a) méthode traditionnelle par utilisation d'un chélateur (b) méthode de radiomarquage lors de la synthèse de la nanoparticule (c) méthode avec une encapsulation spécifique après synthèse de la nanoparticule (d) méthode avec échange ionique (e) méthode de radiomarquage par exposition à des rayons protoniques. NP : nanoparticule.

La méthode traditionnelle pour les radio-métaux est l'utilisation d'un chélateur comme l'acide 1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic (NOTA), l'acide 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic (DOTA), ou l'acide diéthylène triamine pentaacétique (DTPA) afin de lier le radionucléide à la nanoparticule. Un des problèmes de cette technique réside dans le fait que la nanoparticule n'est pas directement radiomarquée d'où le chélateur ou le radio-isotope peuvent se détacher et ainsi créer des erreurs d'interprétation au niveau de l'imagerie notamment. D'autres limites sont à noter comme la chimie de coordination, les processus de productions qui sont compliqués et long (87).

De manière à outrepasser ces limites, des méthodes de radiomarquage ont été développées sans chélateurs. Les 4 autres méthodes de radiomarquages généralement utilisées sont (87):

- Le mixage du radio isotope avec la nanoparticule pendant la synthèse de cette dernière résultant à l'encapsulation des radionucléides au sein des nanoparticules via liaisons de coordination ;
- Le radiomarquage de surface sans chélateur qui utilise des groupes fonctionnels de surface de la NP ;
- L'échange ionique ;
- Le bombardement protonique ou neutronique.

Le mixage du radio-isotope lors de la synthèse de la nanoparticule permet l'incorporation de peu de radionucléides et l'amélioration de la stabilité de la formulation tout en maintenant un haut rendement radiochimique. Cependant comme pour la méthode traditionnelle, plus le temps de radiomarquage est long, plus il y a un potentiel de non radiomarquage de la nanoparticule du fait de la décroissance radioactive (diminution du rendement final). D'où le développement des 3 autres méthodes post-synthèse de la nanoparticule (87).

Le radiomarquage via la fixation spécifique au niveau de la surface des NPs correspond à la fixation des radionucléides à des groupes fonctionnels situés à la surface des NPs. Par exemple, certains radio-isotopes sont capables de se fixer à des groupes oxygénés, qui sont particulièrement présent à la surface des NPs inorganiques, de manière covalente. Ou encore, ces radio-isotopes peuvent être directement intégrés dans la bicouche lipidique des liposomes (88).

La méthode par échange ionique ou échange cationique ou aussi appelée échange hétéronucléide est utilisée principalement pour le radiomarquage des nanocristaux. Elle consiste en une réaction de substitution soit à la surface ou à l'intérieur de la NP d'un radionucléide cationique par une autre molécule au niveau de la NP (quelques soit sa charge). Elle est notamment utilisée pour l'incorporation de  $^{64}\text{Cu}$  au sein de quantum dots (89).

Le bombardement via des protons ou des neutrons semble être une méthode prometteuse mais est pour l'instant très peu utilisée. Il consiste à pré-synthétiser un variant non radioactif du radionucléide d'intérêt puis d'utiliser un rayon ou un réacteur pour transmuter l'atome

directement. Le principal frein à cette méthode semble être le manque de stabilité lorsqu'elle est utilisée sur des NPs organiques (89).

Enfin, le choix du type de nanoparticules employées est essentiel et dépend de la composition chimique, la présence de fonctionnalisation, la stabilité colloïdale, la taille hydrodynamique, les caractéristiques de surface (notamment le potentiel zêta), la présence ou non de molécules à visée thérapeutique, des ligands de surfaces...(87,90).

### **2.3. Liposomes**

Les liposomes sont des vésicules sphériques artificielles, constitués d'une ou plusieurs bicouches lipidiques avec un cœur aqueux. La bicouche lipidique est formée spontanément par la dispersion de phospholipides, neutres ou chargés, dans une solution aqueuse. Cette bicouche est stabilisée par des liaisons hydrophobes et des liaisons de Van de Waals. Il existe plusieurs méthodes pour les former mais ils sont généralement fabriqués par hydratation d'un film lipidique suivi d'une extrusion par des membranes successives afin d'atteindre une taille inférieure à 200 nm avec un indice de polydispersité (Pdi) faible. La principale application des liposomes est la délivrance de substances actives lipophiles ou hydrophiles car ils diminuent leurs toxicités, permettent une meilleure biodistribution et possèdent une grande capacité d'encapsulation. Comme la plupart des NPs, les liposomes s'accumulent au niveau tumoral par l'effet EPR et sont pris en charge par le système réticuloendothéliale (RES). Cependant, ils s'accumulent aussi dans des organes tels que le foie ou la rate qui sont leurs principales voies d'élimination. Afin d'éviter une élimination trop rapide, des chaînes de PEG sont, généralement, rajoutées à la surface de ces liposomes (91,92).

Bien que la 1<sup>ère</sup> application soit l'encapsulation de principe actif, certains auteurs se sont penchés sur le radiomarquage et le développement de techniques de diagnostic et de traitement de ces liposomes. Du fait de leur structure, il existe 2 possibilités d'emplacement pour le radiomarquage : soit au niveau du cœur aqueux (radiométal complexé ou non) soit au niveau de la bicouche lipidique (entre les couches de celle-ci ou en surface, nécessitant une complexation) voir Figure 19 (91).

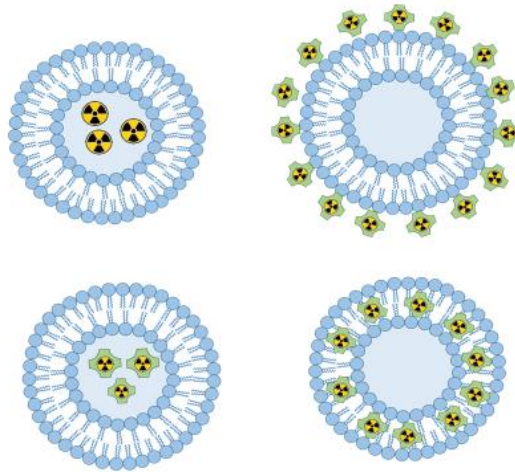


Figure 19 : schéma des emplacements possibles pour le radiomarquage des liposomes adapté de la publication d'Aranda et al. (91)

Malinge et al. (93) ont amélioré un liposome radiomarqué au Gallium-68 ( $^{68}\text{Ga}$ ,  $\gamma$ ,  $T_{1/2} = 68$  min CE 89%) en proposant un double marquage pour l'utilisation de l'imagerie TEP combinée à l'IRM. Pour cela, ils ont développé le concept des liposomes ultra-magnétiques (liposomes contenant en leur cœur des molécules magnétiques permettant leur observation en IRM), en proposant un radiomarquage à l'aide d'un chélateur 1,4,7-triazacyclononane-1,4-diacétate (NODA). Les NPs qui en résultent ont une taille très homogène de 238 nm ( $PDI = 0.18$ ). Ils ont conclu que leur formulation possède une purification simple et facilement applicable à des études précliniques et cliniques résultant à un agent de contraste pour IRM et un radiopharmaceutique efficace dans la localisation de tumeurs.

Rangger et al. (94) ont, quant à eux, proposé non pas un couplage de techniques de diagnostic mais un couplage au niveau de l'adressage de la NP afin d'étudier l'impact sur l'accumulation tumorale via différentes techniques d'imagerie (TEMP, IRM et fluorescence). Pour cela, ils ont greffé des 2 ligands : une séquence Arg-Gly-Asp (RGD) ciblant les intégrines  $\alpha_v\beta_3$  (qui sont surexprimés lors de l'activation angiogénique de l'endothélium des vaisseaux sanguins) et un neuropeptide, la substance P (SP), interagissant avec les protéines P des récepteurs à la neurokinine-1 (NK1) (généralement surexprimé dans le glioblastome et qui permet la régulation des mitoses, la migration cellulaire, l'angiogénèse et la dissémination métastatique). Les NP ont été radiomarquées avec de l'indium-111 ( $^{111}\text{In}$ ,  $T_{1/2} = 2.8j$ ) à l'aide d'un chélateur (DTPA) relié à la NP par une chaîne phospholipidique pour une application en TEMP. Bien que d'autres études auraient montré la possibilité d'une synergie lors de l'association de plusieurs types de ligands spécifiques, cette étude a mis en avant que dans

leur cas, il n'y avait pas eu de synergie et donc des effets limités. La biodistribution *in vivo* a montré une accumulation importante dans le foie, la rate et les intestins à la différence de l'accumulation dans la tumeur qui est plutôt faible.

Yang et al. (95) ont analysé un liposome qui allie un diagnostic TEMP avec un traitement à la doxorubicine dans le but de développer une molécule théranostique. Au sein du liposome, ils ont encapsulé à la fois de la doxorubicine et de l'indium-111 ( $^{111}\text{In}$ ,  $T_{1/2} = 2.8\text{j}$ ) qu'ils ont injectés à des souris sur un modèle orthotopique. L'imagerie en TEMP a démontré une augmentation significative du ratio tumeur par rapport aux tissus sains si elle est associée avec une sonoporation. La sonoporation est une technique non-invasive utilisant une injection intraveineuse de microbulles avec des ultrasons. Il en résulte une augmentation de la perméabilité vasculaire et des membranes cellulaires grâce à la formation de manière transitoire de nanopores et/ou de passages paracellulaire et transcellulaire.

Huang et al. (96,97) ont montré que l'utilisation d'un liposome pegylé radiomarqué au rhénium-188 ( $^{188}\text{Re}$ ,  $\beta^-$ ,  $T_{1/2} = 16,9\text{ h}$ ) pourrait être utilisé dans le cadre d'une radiothérapie interne pour le traitement du glioblastome. Pour cela, ils ont réalisé des études de dosimétrie et de survie sur un modèle de rat avec greffe orthotopique de cellules F98 (cellules malignes indifférenciées gliales). Cette NP radiomarquée (avec une taille d'environ 80 nm) s'accumule au sein de la tumeur via l'effet EPR et les espaces endothéliaux. De plus, elle possède un zêta potentiel de -1,44 mV, la rendant neutre facilitant son passage à travers la BHE. Ceci permet entre autre d'augmenter significativement la survie des rats tout en maintenant une dose de radiation plutôt faible.

Une étude clinique a été menée par Harrington et al. (98) sur 17 patients atteints de différents cancers avancés avec un bon statut de performance ( $\text{KS} \geq 70\%$ ). Parmi ces patients, 2 étaient atteints de gliomes dont un de glioblastome. Ils ont injecté à ces patients des liposomes pegylés radiomarqués à l'indium-111 ( $^{111}\text{In}$ ,  $T_{1/2} = 2.8\text{j}$  CE 93%) par chélation avec du DTPA. Globalement, cette étude suggère que ces NP seraient efficaces pour le ciblage des tumeurs solides en TEMP. Cependant, elle met en avant aussi la présence d'une hétérogénéité de la captation tumorale selon le type de tumeur mais aussi selon les patients. De plus, pour les 2 tumeurs gliales, ils n'ont pas pu avoir accès aux tumeurs elle-même donc leur captation tumorale a été réalisée par comparaison avec la captation au sein du corps entier. Il semblerait

que cela serait dû à la présence de zones nécrotiques (fréquentes dans le cas des glioblastomes) qui diminuerait alors le passage des liposomes au sein de la tumeur.

Le principal frein au développement de systèmes efficaces est la faible stabilité des liposomes. Entre autre, cette mauvaise stabilité conduit à une libération de la substance active si présente avant le site d'intérêt et potentiellement à une rupture de la bicouche entraînant une contamination. Par son instabilité, cette bicouche empêche l'utilisation d'une grande variété de molécules de fonctionnalisation et ainsi diminue les possibilités de radiomarquages. Enfin, la faible reproductibilité en terme de taille de particule nécessite le développement de nouvelles plateformes afin de compenser ces facteurs limitants (99).

## 2.4. Nanoparticules polymériques

### 2.4.1. Introduction aux nanoparticules polymériques

Les nanoparticules polymériques sont de grandes molécules constituées d'une unité de base : un monomère répété un grand nombre de fois afin de former une chaîne macromoléculaire (exemple à la Figure 20 ci-dessous).

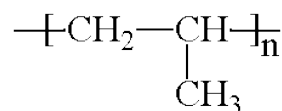


Figure 20 : représentation d'un polymère : le polypropylène. Le monomère est noté entre crochet et correspond au propylène.  $n$  représente le nombre de répétition du monomère

Les polymères regroupent une grande variété de molécules de taille et de poids moléculaire différentes. Leurs propriétés vont donc être modifiées selon leur masse et le type de polymérisation. Les polymères sont à géométrie variable : ils peuvent être une chaîne linéaire, en forme d'étoile avec une chaîne centrale d'où partent des chaînes polymériques, en forme de réseaux (les chaînes polymériques sont rattachées les unes avec les autres par des liaisons de nature physique ou chimique) ou encore former des ramifications (comme des « branches »). Ces différentes géométries leur confèrent des propriétés variables. Nonobstant, les polymères peuvent être des homopolymères (constitué d'un seul type de monomère) ou des copolymères.

Ces derniers peuvent être arrangés dans l'espace de 2 manières (Figure 21) :

- de manière aléatoire ou statistique ;
- en bloc avec une répartition séquentielle correspondant à une alternance de monomère.

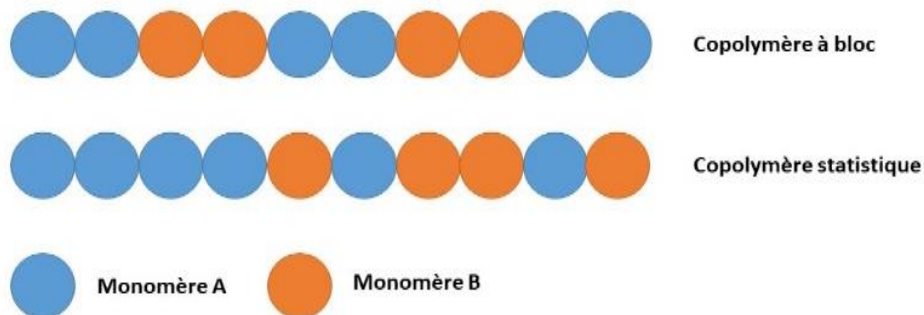


Figure 21: schéma de l'organisation des monomères au sein des différents types de copolymères.

Leurs origines varient aussi : ils peuvent être d'origines naturelles (polypeptides, protéines, polysaccharides, nanotubes de carbones...) ou synthétiques : les plus largement utilisés du fait qu'ils sont peu coûteux, légers, résistant, modulables... (100,101).

Il existe plusieurs avantages à l'utilisation de nanoparticules polymériques par rapport à d'autres types de NPs (100):

- elles permettent de délivrer une grande concentration de substance active directement au niveau de la cible d'intérêt ;
- elles peuvent être fonctionnalisées et donc augmenter le ciblage tumoral et de ce fait limiter leurs toxicités ;
- elles protègent la substance active des dégradations enzymatiques possibles ;
- elles sont capables de traverser la BHE.

La méthode de préparation des nanoparticules polymériques et la composition de la phase organique dans laquelle la formulation se produit permettent d'obtenir soit des nanosphères soit des nanocapsules (Figure 22). Les nanocapsules possèdent un cœur aqueux ou lipidique (où sont encapsulées les potentielles substances actives) entouré d'une couronne polymérique. Les nanosphères sont en forme de matrice où la substance active et les polymères la composant sont dispersés de manière uniforme (102).

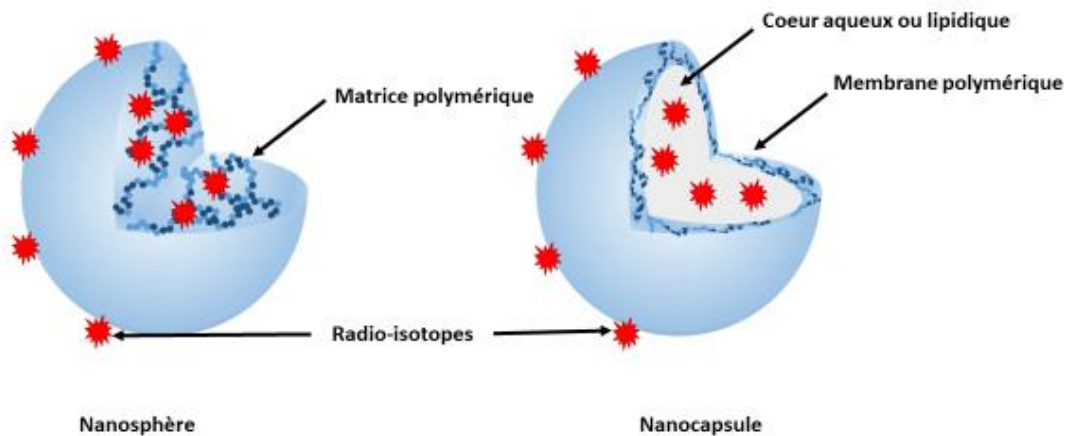


Figure 22: représentation de la morphologie d'une nanosphère et d'une nanocapsule

### 2.4.2. Dendrimères

Les dendrimères sont des nanoparticules polymériques de structure globulaire et possédant de nombreuses « branches ». Ces NPs sont donc constituées d'un centre, de branches appelées aussi dendrons et de groupes fonctionnels de surface (Figure 23). Ils peuvent aussi bien être hydrophile que lipophile selon les propriétés physico-chimiques de leurs groupes de fonctionnalisation. Ce sont des molécules avec une structure tridimensionnelle où toutes les liaisons sont arrangées de manière radiale depuis le centre de la molécule. Les dendrimères sont organisés en génération, c'est-à-dire que les liaisons entre les monomères créent des points de branchement qui permettent de passer à la génération suivante. Les dendrimères sont rapidement éliminés via le système macrophagique, ce qui impacte la captation de la NP au sein des tumeurs. Ils ont été modifiés par l'addition d'un copolymère de structure linéaire (PEG), par des changements de structures de la NP en elle-même, par des modifications spécifiques de surface via un traitement par la lumière ou la chaleur, via des enzymes ou encore par un changement de pH. Les dendrimères sont régulièrement employés comme vecteur de substances actives mais aussi bien comme vecteur dans l'imagerie dû fait de leur taille, de leur Pdi faible et de la possibilité de les fonctionnaliser (103).

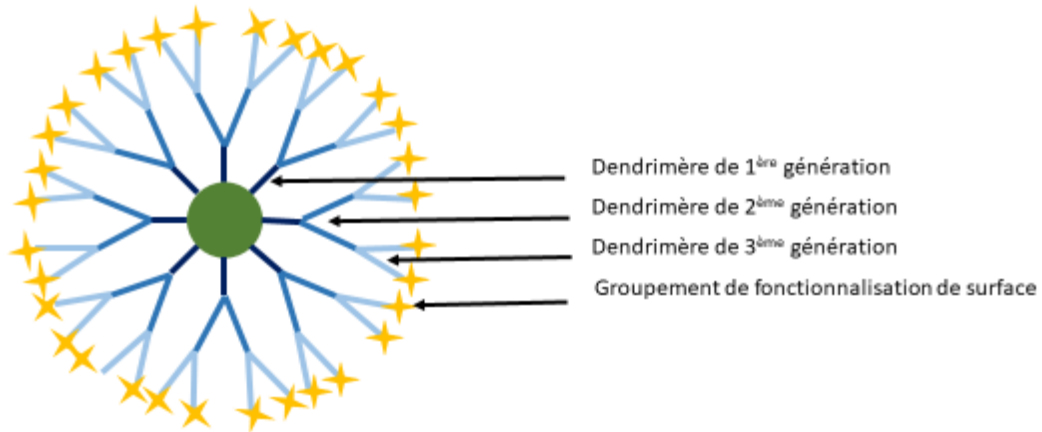


Figure 23 : représentation graphique d'un dendrimère à 3 générations.

Parmi les dendrimères, un type est particulièrement utilisé, ce sont les dendrimères à base de poly(amidoamine) (PAMAM). Les dendrimères sont des molécules très symétriques et peuvent développer un nombre important de générations tout en maintenant une bonne homogénéité des structures. Le PAMAM est considéré comme un très bon transporteur de substances actives et d'agents d'imagerie.

C'est pour cela que Li et al. (104) ont choisi ce type de dendrimère à 2 générations pour le développement d'un vecteur en TEMP/TDM. Ils ont réalisé le radiomarquage de cette NP avec du technétium-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ,  $\gamma$ ,  $T_{1/2} = 6\text{h}$ ) via un chélateur mais aussi associé avec une NP à base d'or (AuNP) afin d'augmenter le contraste en TDM. Il en résulte que leur méthode semble apporter un meilleur signal de TEMP.

Garrigue et al. (105) ont développé un dendrimère G2 PAMAM dans le but de l'amélioration de l'imagerie TEP. Ils ont radiomarké cette NP avec du  $^{68}\text{Ga}$  par chélation avec du NOTA. Ils ont obtenu une imagerie TEP présentant une augmentation significative de la sensibilité, de la spécificité et de l'acuité lors de l'utilisation de ce dendrimère comparé au  $^{18}\text{F}$ FDG (Figure 24). Ils concluent aussi qu'au vu de la stabilité de la NP, celle-ci pourrait être appliquée comme vecteur pour de la radiothérapie.

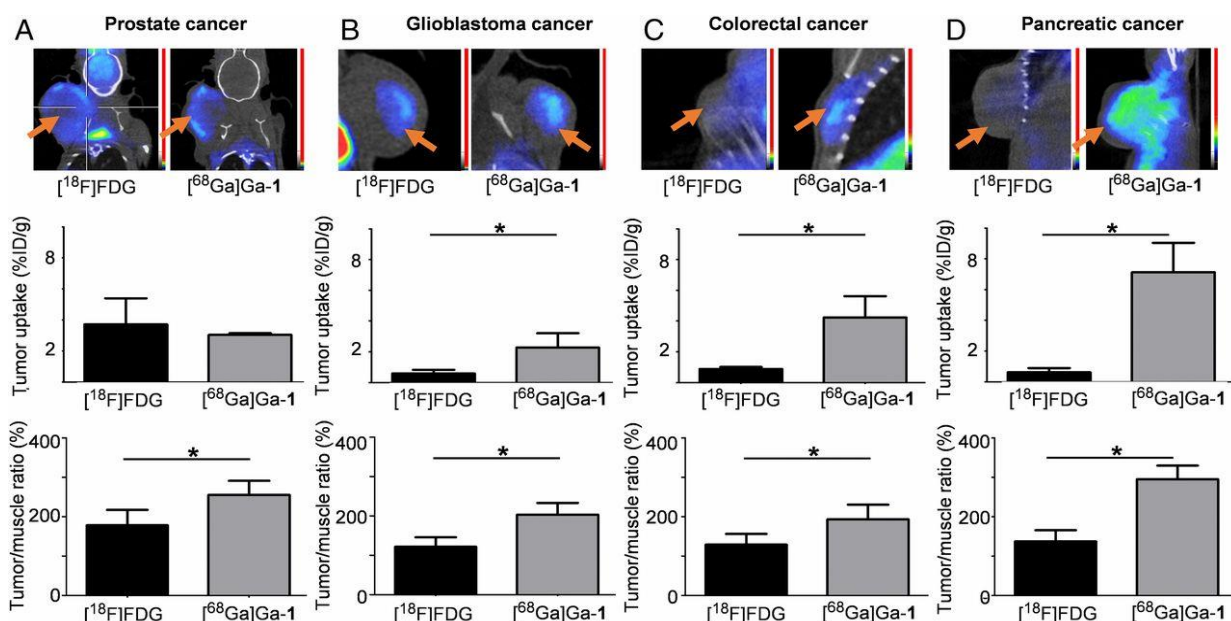


Figure 24 : issue de la publication de Garrigue et al. (105) représente un dendrimère (Ga-1) radiomarqué au  $^{68}\text{Ga}$  ( $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-1}$ ) qui est comparé au  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  dans plusieurs types de modèles tumoraux. La ligne supérieure présente les images TEP, la 2<sup>ème</sup> ligne donne la captation tumorale et la dernière ligne compare le ratio tumeur/muscle. (A) modèle de cancer de la prostate (B) Modèle de glioblastome (C) modèle de cancer colorectal et (D) modèle de cancer pancréatique.

Cette dernière caractéristique est aussi mise en avant par Zhao et al. (106) pour le choix de cette NP dans une fonction de théranostic. Ils proposent dans leur cas de combiné la TEMP avec la radiothérapie à l'iode-131 ( $^{131}\text{I}$ ,  $\beta^-$ ,  $T_{1/2}=8\text{j}$ ,  $E_{\text{max}} = 0,6 \text{ MeV}$ ). Ils ont prouvé que leur méthode de radiomarquage par utilisation de 3-(4'-hydroxyphenyl)propionic acid-OSu (HPAO) était efficace et pourrait donc être un moyen de réaliser une future plateforme de théranostic.

Une autre publication propose d'utiliser une méthode de théranostic pour le traitement des gliomes avec un dendrimère à base de polyéthylénimine (PEI) comme vecteur. Zhao et al. (107) ont associé la TEMP à une chimiothérapie par doxurobicine avec pour objectif d'augmenter le passage par la BHE. Ils ont donc fonctionnalisés leur NP avec un ligand des canaux de chlorure : la chlorotoxine (CTX). Cette toxine est un petit peptide provenant du scorpion qui a pour particularité de passer facilement la BHE mais aussi d'avoir une forte affinité pour les cellules gliales par les canaux chlorure et les métalloprotéinases matricielles 2 (MMP2). Les différentes études menées montrent une meilleure accumulation au niveau tumoral de ce complexe, permettant ainsi une meilleure efficacité de la chimiothérapie. De plus, le radiomarquage au technicium-99m ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $T_{1/2} = 6\text{h}$ ) semble être adéquat à cette NP de part sa  $T_{1/2}$  mais aussi de part la simplicité de son radiomarquage par chélation au DTPA. Grâce à l'imagerie SPECT, ils ont mis en évidence que l'ajout de la CTX au dendrimère

permettait une augmentation significative de l'intensité relative du signal par rapport à l'ajout d'un groupement PEG.

### 2.4.3. Autres nanoparticules polymériques

Seo et al. (108) ont comparé des micelles composées de peptides et fonctionnalisées avec un groupement PEG<sub>2000</sub> (20 nm de diamètre) avec des liposomes (100 nm de diamètre). Dans les 2 cas, les NPs ont été radiomarquées par du cuivre-64 (<sup>64</sup>Cu, β<sup>+</sup> et β<sup>-</sup>, T<sub>1/2</sub> = 63,8h) à l'aide d'un très bon chélateur du Cuivre : le 6-BAT (6-[p-(bromoacetamido)benzyl]-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane-N,N'',N''',N''''-tetraacétique acide) voir Figure 25. Ces micelles sont constituées de peptides (plus précisément de 3 hélices peptidiques) qui forment un polymère amphiphile. Ils ont montré que les structures micellaires avaient significativement une meilleure captation au sein de la tumeur et qu'elles continuaient de s'accumuler après la période étudiée (<sup>64</sup>Cu-micelle T<sub>1/2</sub> = 15h). De plus, les micelles ont présenté une faible accumulation au niveau de la rate. Il semblerait donc que les micelles ne soient pas immédiatement éliminées de la tumeur. De ce fait, elles seraient une potentielle solution pour la délivrance de médicaments ou de systèmes de radiothérapie efficaces.

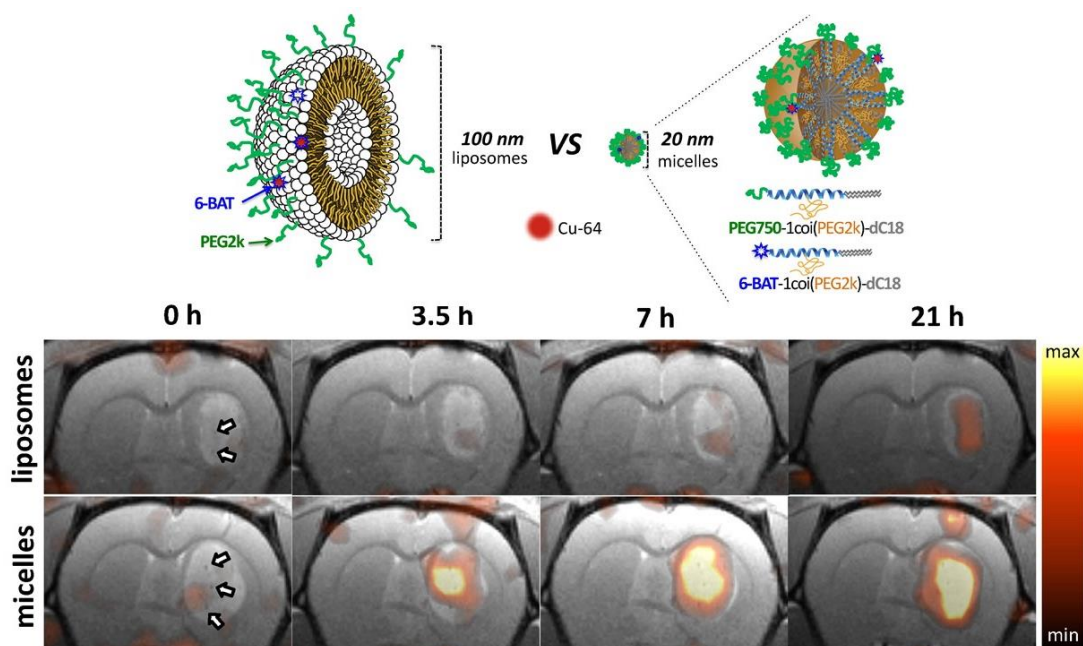


Figure 25: schéma de liposomes et de micelles avec en vert représente le polyéthylène glycol (PEG) à la surface des nanoparticules (dC18 : lipide distéaroylé, 6-BAT : 6-aminobenzyl (TETA) et images TEP/IRM du cerveau de rat après injection de liposomes <sup>64</sup>Cu (rangée supérieure) et de micelles <sup>64</sup>Cu (rangée inférieure) acquises à 0, 3,5, 7 et 21 h après l'injection modifiés de la publication de Seo et al. Copyright © 2015 Elsevier B.V. All rights reserved. (108)

Liu et al. (109) ont utilisé des nanoparticules polymériques arrangées en micelle composées de poly( $\epsilon$ -caprolactone-b-ethylene oxide) (PCL-PEO). Ces NPs sont biodégradables, de préparation facile et peuvent être à la fois un vecteur de molécules de chimiothérapie et être radiomarquées en une seule étape de préparation. Dans leur publication, ils ont choisi d'étudier ces NPs chargées avec du Paclitaxel (agent antimicrotubule) et radiomarquées par le lutétium-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ,  $\beta^-$ ,  $T_{1/2} = 6,7\text{d}$ ,  $E_{\text{max}} = 498\text{ keV}$ ) dans une finalité de radiothérapie. Ils ont montré l'efficacité de leur NP par une évaluation de la croissance et de la viabilité cellulaire sur un modèle 3D utilisant des cellules U87MG. Ils ont confirmé que l'utilisation d'un traitement combiné chimiothérapie/radiothérapie était plus efficace. De plus, ils ont mis en évidence que leur système permettait d'utiliser une faible activité de  $^{177}\text{Lu}$  et une faible quantité de paclitaxel. Ainsi, ils peuvent réduire les effets secondaires liés à ces molécules. Cependant, il est nécessaire de poursuivre cette étude sur des modèles animaux car celle-ci ne propose que des modèles cellulaires.

Dans la même idée, Porret et al. (110) ont proposé d'utiliser la sonoporation afin d'améliorer la délivrance de micelles pour une co-imagerie : TEP/fluorescence du glioblastome. Pour cela, ils ont développé des micelles composées de 2 monomères à base de diamine (DA) l'un avec une chaîne PEG (DA-PEG) et l'autre avec un chélateur du Zirconium-89 ( $^{89}\text{Zr}$ ,  $T_{1/2} = 78\text{h}$ ) : le deferoxamine (DA-DFO). Ces chaînes s'auto-assemblent pour former des micelles qui sont par la suite polymérisées par UV afin d'augmenter leur stabilité (pDA-PEG-DFO). Un agent fluorescent est ensuite incorporé aux micelles avant que ces dernières soient radiomarquées au  $^{89}\text{Zr}$ . Cette étude a montré une accumulation des micelles au niveau tumoral sur un modèle sous-cutané de glioblastome sur des souris. Ces micelles ont augmenté le contraste pour l'imagerie par fluorescence mais aussi pour l'imagerie TEP permettant un suivi de la biodistribution de celles-ci. De plus, la sonoporation semblerait être un traitement efficace et sûr pour l'homogénéisation de la délivrance de micelles au sein de la tumeur.

## 2.5. Nanoparticules à base de silice

Les nanoparticules mésoporeuses de silice (MSN) sont des nanoparticules inorganiques solides constituées d'une matrice colloïdale de dioxyde de silicium amorphe disposée en pores rangés dans une structure de réseau 2D en forme de nid d'abeille (111) voir Figure 26. Leur taille varie de 50 à 200 nm environ avec des pores de diamètre allant de 2 à 50 nm. Ces NPs

peuvent donc passer la membrane cellulaire via endocytose avec un minimum de cytotoxicité. Elles ont une grande capacité de stockage de substances actives (aire d'environ 600 m<sup>2</sup>/g et volume des pores de 0,6 cm<sup>3</sup>/g). Leur synthèse est simple, peu coûteuse et les paramètres associés à celle-ci sont facilement contrôlables et modifiables. Ces paramètres sont les suivant (112,113) :

- la morphologie : les MNS peuvent être en forme de carré, de losange, de triangle, d'octogone... ;
- la taille des pores ;
- la taille de la NP ;
- la fonctionnalisation de surface ;
- la conformation d'agglomération (rangé en carré, rond...).

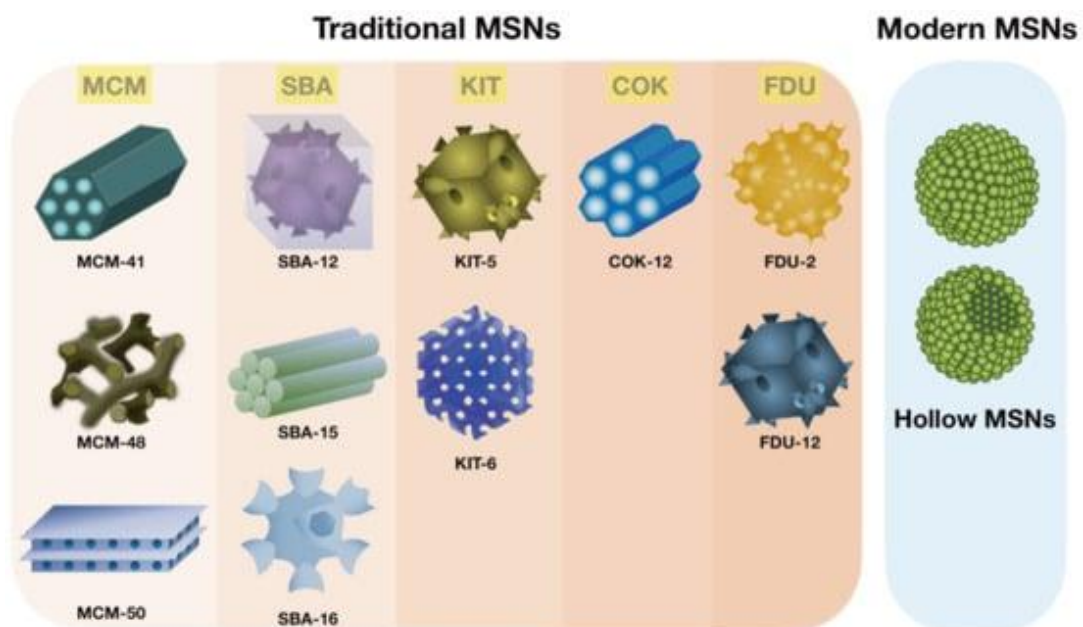


Figure 26: représentation des différents types de MNS provenant de la publication Rastegari et al. MCM : Mobil Crystalline Material, SBA : Santa Barbara Amorphous, KIT : Korea Institute of Technology, COK : Centrum voor Oppervlaktechemie en Katalyse (113)

Malgré les avantages des MNS, peu d'études dans le domaine du diagnostic et du traitement du GB utilisent ce type de NP. Il se peut que le frein à son utilisation soit dû aux risques de toxicités et d'effets indésirables lors de leur fonctionnalisation de surface ou à la difficulté de conjuguer ces derniers à la surface des MSNs. Un autre point est, à première vue positif, la possibilité de transporter différents types de molécules au sein d'une même MSN, mais il n'existe pas à ce jour de méthodes pour une délivrance contrôlée individuelle (113).

Dans le cas du GB, à ma connaissance, une seule étude traite sur ce sujet de manière indirecte. Cheng et al. (114) ont étudié des MSN radiomarquées à l'indium-111 ( $^{111}\text{In}$ ,  $T_{1/2} = 2,8\text{j}$  CE 93%) afin d'étudier le comportement des cellules souches neuronales (CSN). Ils ont choisi ce type de NPs car elles présentent : une large surface intrinsèque, une accessibilité aisée des pores permettant l'encapsulation de médicament, une faible toxicité et une facilité de captation et de transport au niveau cellulaire. Dans cette étude, ils ont radiomarké les MNS par chélateur DOTA pour ensuite les fonctionnalisées sur des CNS. Ils les ont ensuite testées sur un modèle orthotopique de souris avec des U87MG. Ils ont conclu que leur MSN provoquait une faible toxicité au niveau du SNC tout en conservant une bonne stabilité *in vitro* et *in vivo*. Enfin, il semblerait qu'elles permettraient effectivement de suivre le parcours en temps réel des CNS et ainsi aideraient au développement futur de nouvelles plateformes thérapeutiques grâce à une meilleure compréhension des CNS.

## 2.6. Nanoparticules à base de carbone

Les nanoparticules à base de carbone (CNMs) ont de nombreuses particularités intéressantes pour une utilisation dans le domaine médical (115):

- un haut rapport surface / poids ;
- une grande capacité d'encapsulation ;
- la possibilité de se lier à des molécules hydrophiles via des liaisons faibles  $\pi-\pi$  ;
- une biocompatibilité associée à une non immunogénicité et une faible toxicité ;
- une possibilité de fonctionnalisation multiple de surface permettant un ciblage plus important ;
- un transfert au niveau industriel aisé.

De plus, elles sont idéales pour l'utilisation d'imagerie combinée. Les CNMs possèdent des propriétés optiques liées à la structure graphite du carbone. Elles ont une forte absorption dans l'infrarouge proche allant de 750 à 1700 nm. Cette propriété leur permet d'être utilisées facilement en thérapie photothermique, en imagerie photoacoustique et en imagerie par fluorescence (116).

Il existe différentes morphologies pour ces CNMs généralement classées selon leur arrangement dimensionnel : les fullerènes n'ayant pas de dimensions, les nanotubes possédant qu'une dimension et les graphènes ayant 2 dimensions (voir Figure 27).

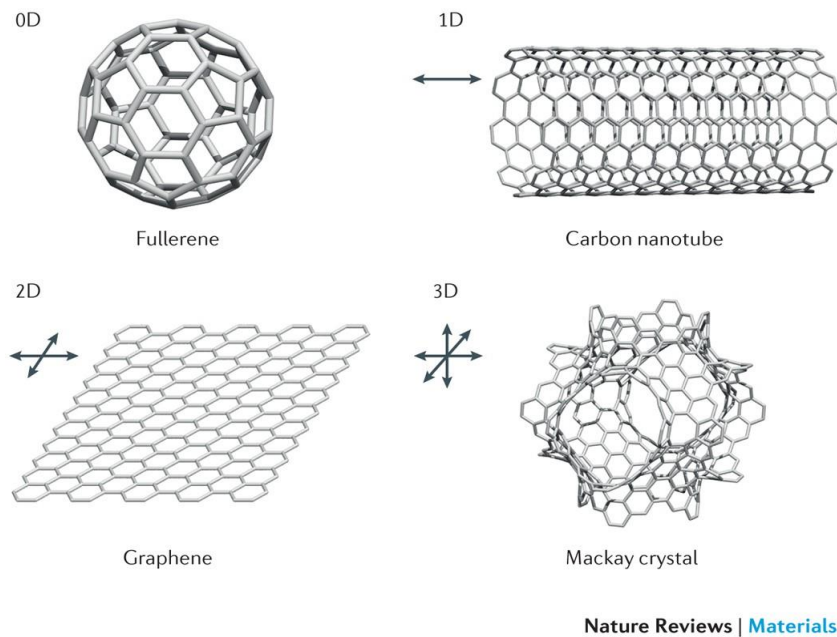


Figure 27 : Structure des différentes CNMs classés selon leur dimensionnalité issue de la publication de Segawa et al.(117)

Les nanotubes de carbones sont de larges molécules cylindriques composées d'atomes de carbones (hybridation  $sp^2$ ) arrangés en hexagone. Ils peuvent être composés d'une seule paroi ou en posséder plusieurs. En fonction du nombre de paroi, le diamètre du tube va être influencé : il est de 0,6 à 2,4 nm pour la paroi simple et de 2,5 à 100 nm pour les parois multiples (117).

Les graphènes sont des matériaux bidimensionnels cristallins dont l'empilement constitue le graphite. Il s'agit donc d'un simple feuillet d'atomes de carbone arrangés en hexagone apparenté à un nid d'abeille. Les graphènes oxydes possèdent une large et plane hybridation  $sp^2$  de ces carbones, une grande surface et ont de nombreux groupes oxygénés. La présence d'oxygène dans cette molécule permet d'avoir une meilleure biocompatibilité, une meilleure stabilité et d'être soluble dans les milieux physiologiques et. Ils possèdent généralement une à trois couches donc la largeur va de quelques nm à plusieurs centaines de nm (117).

Les fullerènes sont retrouvés sous différentes appellations comme les buckyball clusters ou buckyballs ou encore buckminsterfullerene et C60. Ils possèdent de nombreux points de fonctionnalisation permettant la liaison avec des groupements chimiques à des fins de ciblage dans une orientation tridimensionnelle (115).

Chen et al. (118) ont élaboré un agent d'imagerie combinée TEP/IRM. Ils ont choisi d'utiliser des NPs de gadofullerènes ( $Gd@C_{82}$ ) qui sont largement étudiées comme agent de contraste dans l'imagerie IRM. Mais afin d'étudier la pharmacocinétique et les mécanismes métaboliques, ils ont choisi de radiomarquer ces dernières avec du cuivre-64 ( $^{64}Cu$ ,  $\beta^+$ ,  $T_{1/2} = 12.7h$ ) ou du zirconium-89 ( $^{89}Zr$ ,  $\beta^+$ ,  $T_{1/2} = 78h$ ) par chélation avec du NOTA et du desferrioxamine (Df) respectivement. Enfin, le  $Gd@C_{82}$  a été fonctionnalisé avec un peptide cRGD afin d'avoir un meilleur ciblage tumoral. Ce peptide permet un ciblage des intégrines  $\alpha_v\beta_3$  qui sont surexprimées entre autres dans des situations tumorales et plus particulièrement dans le glioblastome. Ils ont confirmé l'efficacité de leur fonctionnalisation mais aussi la capacité de suivre en temps réel les modifications pharmacocinétiques via TEP/IRM (voir Figure 28). Ce suivi permettrait alors d'obtenir des informations toxicologiques dynamiques qui représentent les premiers sujets de préoccupations des NPs à base de carbone.

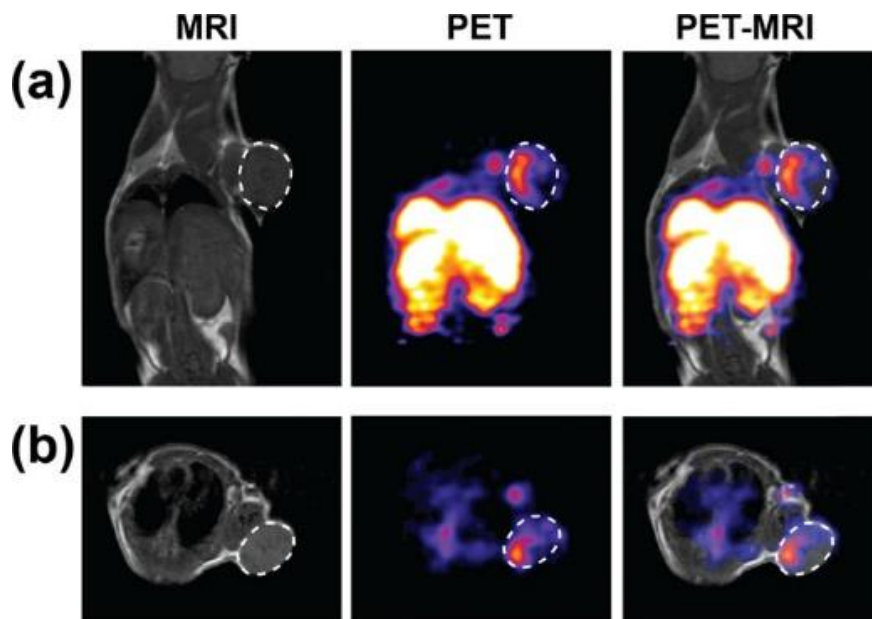


Figure 28: imagerie PET, IRM et PET/IRM d'une souris avec une xénogreffe de U87Mg 24h après injection; la tumeur est entourée par un cercle en pointillé blanc (a) coupe coronale (b) coupe transversal issue de la publication de Chen et al. Copyright © 2019, American Chemical Society (118)

Schultz et al. (119) ont communiqué sur le développement d'une molécule de théranostic par l'encapsulation de lutétium-177 ( $^{177}Lu$ ,  $\beta^-$ ,  $T_{1/2} = 6,7j$ ,  $E_{max} = 498 keV$ ) dans une cage de fullerène permettant d'associer à la fois la radiothérapie (émetteur  $\beta^-$ ) et la TEMP (émetteur  $\gamma$ ). Afin de faire un ciblage tumoral, ils ont choisi de fonctionnaliser leur NP avec un peptide d'interleukine-13 (IL-13). Le récepteur aux IL-13 est surexprimé dans le glioblastome (à la

différence d'un tissu sain), plus précisément, c'est le récepteur IL-13R $\alpha$ 2 qui est exprimé dans les cellules gliales.

Cependant ces Nps présentent un sujet de préoccupation majeur concernant leur toxicité et leurs effets au long terme dû à leur persistance dans les systèmes biologiques. D'où la nécessité de recueillir des informations sur la pharmacocinétique, le métabolisme et leur toxicité. De nombreuses publications ont étudié ces problématiques, ils en concluent que leur concentration, leur dimension latérale, leurs propriétés de surface et leurs types affectent la toxicité de ces dernières et doivent donc être contrôlés. Ainsi les nanotubes de carbone de petites tailles seraient moins toxiques que les plus longs. Ces petits nanotubes seraient retrouvés dans le cytosol des macrophages après 4 semaines tandis que les plus longs resteraient libres et seraient la cause d'inflammations. Outre la longueur, leurs agents de solubilisation et les ions métalliques incorporés lors de leur fabrication seraient aussi des sources connues de toxicité (115).

## **2.7. Nanoparticules à base d'or**

Les nanoparticules métalliques sont des molécules présentant un intérêt important pour le développement de systèmes de ciblage actif de par leur petite taille, leur longue biodisponibilité, leur capacité importante de fonctionnalisation de surface et enfin par leur capacité à remodeler le microenvironnement tumoral le rendant défavorable à la prolifération des cellules cancéreuses et améliorant l'accessibilité thérapeutique à ce dernier (115).

Les nanoparticules à base d'or (AuNPs) sont donc des nanoparticules métalliques. Elles sont généralement sphériques possédant un important ratio surface sur volume, une excellente biocompatibilité et une faible toxicité. Leurs morphologies et leurs propriétés de surface sont impactées par les différentes techniques de synthèse employées. En effet, la technique la plus commune de formation de ces AuNPs est par réduction d'un précurseur de l'or en présence d'un agent de stabilisation, notamment, par la méthode de Turkevitch et al. ou de Brust et al. (voir Figure 29). Les AuNPs alors obtenues auront généralement une forme sphérique amorphe. Les AuNPs en forme de tiges sont obtenues par une synthèse avec la méthode de croissance germée. Cette synthèse se divise en 2 parties la nucléation (utilisation d'un agent de réduction puissant pour obtenir plusieurs « petites graines d'or ») et la croissance (« les graines ») sont mélangées à un agent de réduction plus faible et d'autres additifs pour obtenir

une élongation). Les nanosphères d'or peuvent être de 2 types : pleines ou creuses avec une méthode de synthèse reprenant celles des nanotiges avec, dans le cas des nanosphères pleines, l'ajout d'un cœur de silice par exemple. Les nanosphères creuses peuvent être obtenues par le remplacement d'atomes d'argent par des atomes d'or. Il existe cependant de nombreuses autres méthodes que nous ne développerons pas (120).

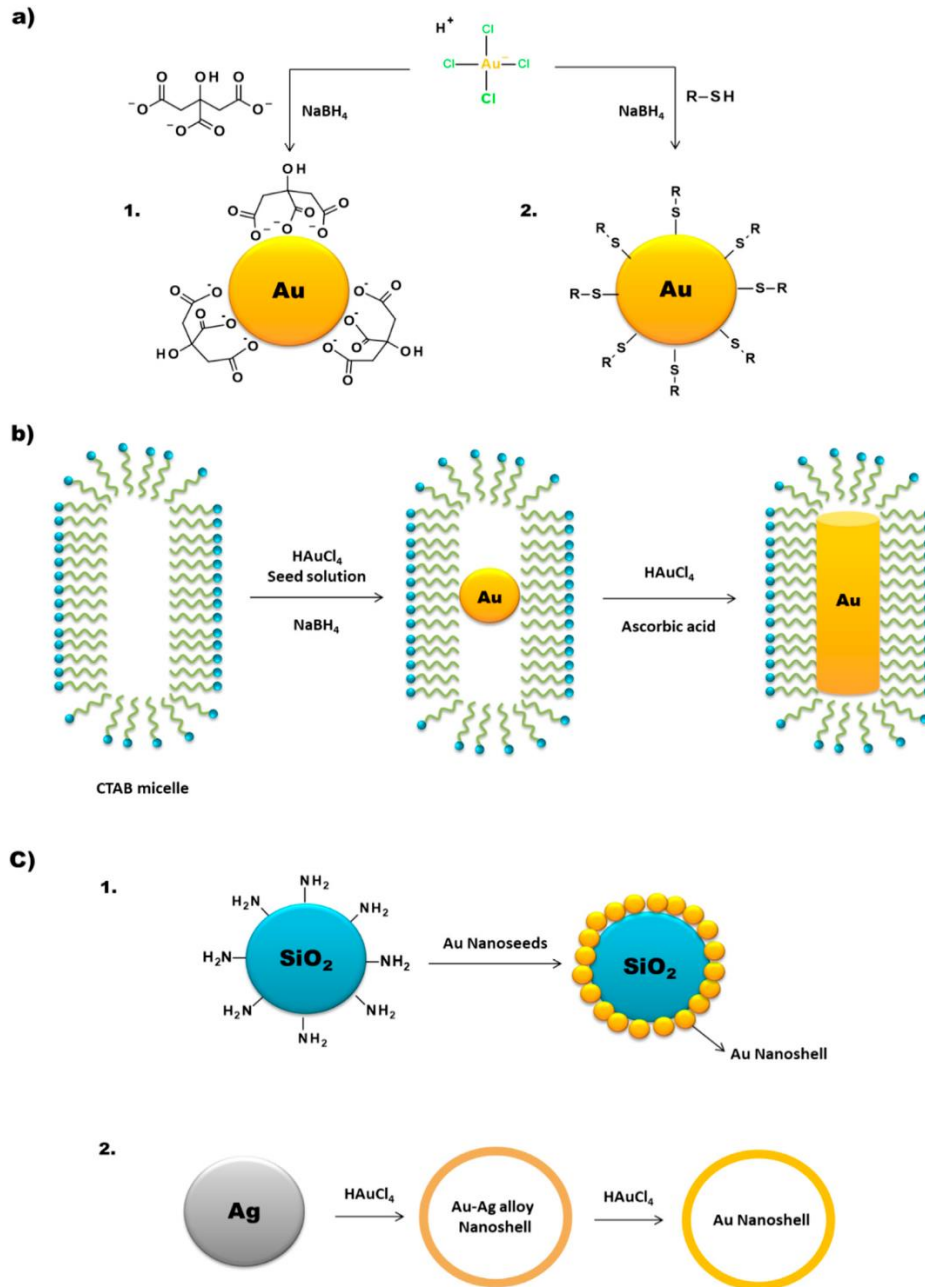


Figure 29: schéma issu de la publication de Silva et al. (120), reprenant certains types de synthèse possible pour les AuNPs selon leurs morphologies a) AuNPs sphériques (1) méthode de Turkevitch et al. (2) méthode de Brust et al. (b) Nanotiges par la méthode de croissance germée (c) Nanosphères (1) pleines et (2) creuses.

De surcroît, une de leurs propriétés est particulièrement intéressante pour une utilisation dans le domaine médical : les AuNPs sont capable d'atténuer les fluorophores proches par la désactivation du chemin entre le spectre d'émission et celui d'excitation des fluorophores et par la bande plasmonique de surface des AuNPs. Ces dernières peuvent être accepteur d'électron pour quencher un fluorochrome. Cette propriété pourra être utilisée dans l'imagerie par fluorescence ou pour l'étude de ces NPs via transfert d'énergie par résonance (FRET) (121).

Zhao et al. (122) avaient déjà développé en 2015 un dendrimère fonctionnalisé avec de la chlorotoxine afin d'augmenter la spécificité tumorale (étude mentionnée à la page 69 dernier paragraphe). Cette fois-ci, c'est donc une AuNP qu'ils ont développée avec un radiomarquage à l'iode-131 ( $^{131}\text{I}$ ,  $\beta^-$ ,  $T_{1/2}=8\text{j}$ ,  $E_{\text{max}} = 0,6 \text{ MeV}$ ) pour la radiothérapie. Pour réaliser leur radiomarquage, ils ont attaché cet atome d'iode par halogénéation via l'HPAO fixé à la NP. En plus d'effectivement traverser de manière satisfaisante la BHE, ces NPs ont montré une capacité de ciblage spécifique des cellules gliales mettant en avant la possibilité de développement d'une plateforme de théranostic .

Sun et al. (123) se sont intéressés à une AuNP encapsulée dans un polymère à base de Polyéthylèneimine (PEI). Comme Zhao et al., ils ont fonctionnalisé leur AuNP avec un dérivé de la CTX et dans leur cas la CTX de *Buthus martensii* Karsch (BmK CTX) qu'ils ont radiomarquée à l'iode-131 ( $^{131}\text{I}$ ,  $\beta^-$ ,  $T_{1/2}=8\text{j}$ ,  $E_{\text{max}} = 0,6 \text{ MeV}$ ). Ils ont commencé par fonctionnaliser leur capsule polymérique de PEI avec le BmK CTX via l'utilisation d'un groupement pegylé. Ils ont ensuite encapsulé leur AuNPs en présence de sodium borohydrure. Finalement, ils ont radiomarqué la NP par halogénéation via une liaison avec HPAO. Leur AuNP a montré une importante pureté radiochimique (>99%) avec un ciblage effectif *in vitro* et *in vivo* des cellules tumorales sans toutefois avoir un impact majeur sur les organes sains.

Samanta et al. (124) ont développé une AuNP versatile entre la TEP avec un radiomarquage au gallium-68 ( $^{68}\text{Ga}$ ,  $T_{1/2} = 68 \text{ min}$  CE 88%) et l'IRM avec une fonctionnalisation possible avec du gadolinium, sans l'utilisation d'agent de chélation. Pour cela, ils ont choisi d'utiliser les interactions électrostatiques présentes entre les groupes anioniques composant le polymère de PEI entourant l'AuNP, plus particulièrement les groupements sulfates et carboxylates, et les charges cationiques du gallium et du gadolinium. Le but principal de cette publication était de mettre en avant le passage de cette AuNP au travers de la BHE. Ils ont effectivement prouvé

l'efficacité de leur méthode. Cependant, ils n'ont pas pu déterminer les mécanismes impliqués dans ce passage et doivent encore les étudier.

Salvanou et al. (125) ont étudié la possibilité de créer une plateforme radiothérapeutique avec des AuNPs. Plus spécifiquement, ils proposent de développer une nanoparticule destinée à de la brachythérapie afin d'outrepasser les limites de cette dernière (méthode invasive avec une implantation difficile via chirurgie sous anesthésie générale). En effet, ils prévoient que l'injection d'une NP avec un ciblage spécifique tumoral pourrait alors permettre l'utilisation d'une nanobrachythérapie (brachythérapie employant des NPs) non invasive et plus efficace. Pour cette application thérapeutique, ils ont choisi l'actinium-225 ( $^{225}\text{Ac}$ ,  $\alpha$ ,  $T_{1/2} = 10$  j,  $E = 5,8$  MeV) pour sa capacité importante à casser l'hélice double-brin de l'ADN comparé aux émetteurs  $\beta^-$ . Ils sont donc plus cytotoxiques que ces dernières et leur efficacité ne dépend pas de la présence de régions en hypoxie ou du cycle cellulaire. De plus, l' $^{225}\text{Ac}$  n'émet que peu de rayons  $\gamma$  permettant une moindre exposition aux radiations pour les patients et le personnel médical. L'AuNP a été donc radiomarquée avec ce radionucléide par chélation avec du DOTA. Il en résulte que cette AuNP retarderait effectivement le développement tumoral chez la souris xénotransgénée avec des cellules U-87MG y compris à faible dose. Cependant, il reste plusieurs études précliniques à réaliser comme une escalade de dose pour déterminer la présence d'une amélioration réelle thérapeutique ou encore des études de toxicité générale.

Silva et al. (126) ont opté pour une AuNP fonctionnalisée avec de la substance P (SP) à des fins de radiothérapie via le lutétium-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ,  $\beta^-$ ,  $T_{1/2} = 6,7$  j,  $E_{\text{max}} = 498$  keV) chélaté par du DOTA ou du DOTAGA. La SP est un ligand des récepteurs de la neurokinine-1 (NK1R). Cette dernière est presque exclusivement exprimée par les cellules gliales à leur surface et est surexprimée dans tous les gliomes malins primaires. Ce ligand est donc une molécule de choix pour le ciblage spécifique des cellules tumorales du glioblastome. Ils ont comparé cette possibilité de fonctionnalisation avec une autre consistant à utiliser une SP dont la phénylalanine en 8<sup>ème</sup> position a été remplacée par une tyrosine (SPTyr8). Ce remplacement permettrait d'introduire un radio-élément iodé, ici l'iode-125 ( $^{125}\text{I}$ ,  $T_{1/2} = 59$  j) au résidu tyrosine. Leur  $^{177}\text{Lu}$ -AuNP-SPTyr8 semble prometteuse pour le traitement localisé du GB via injection intra-tumorale. Elle a montré une bonne internalisation cellulaire en comparaison avec les autres AuNPs testées.

Cependant, cette publication ne présente pas d'études *in vivo* qui sont nécessaires pour valider l'utilisation potentielle de cette AuNP.

Enfin, Sun et al. (127) ont mis au point un outil d'imagerie pour une utilisation dans la thérapie par photothermie sous guidage TEP. Les AuNP sont connues pour absorber la lumière et la convertir en chaleur. Elles sont alors utilisées pour l'ablation thermique des tumeurs ou thérapie photothermale (PTT). Cette thérapie consiste à injecter des AuNPs puis de les exciter par l'utilisation d'un laser à l'emplacement de la tumeur. La principale limite de cette technique est la capacité à localiser de manière précise les AuNP au niveau de la tumeur afin de ne pas toucher les zones saines. Pour remédier à ce problème, l'utilisation de l'imagerie TEP serait une des solutions les plus pertinentes. Cependant, la méthode de radiomarquage traditionnelle par chélation est un obstacle en général. Dans leur travail, Sun et al. ont intégré du cuivre-64 ( $^{64}\text{Cu}$ ,  $\beta^+$ ,  $T_{1/2} = 12,7$  h) à différentes chaînes PEG servant à stabiliser l'AuNP via une réduction de  $^{64}\text{CuCl}_2$ . Ils ont testé plusieurs tailles et formes d'AuNPs où ils ont obtenu pour toutes une efficacité de radiomarquage proche de 100% sans impact sur la précision et la sensibilité de la localisation des AuNPs. Enfin, pour augmenter le ciblage tumoral, ils ont attaché à cette AuNPs un peptide RGD. Ainsi, cette fonctionnalisation pourrait développer l'utilisation des AuNPs dans les protocoles de PTT tout en réduisant les effets indésirables pour le patient.

Les AuNPs sont donc des NPs très étudiées du fait de leurs nombreuses propriétés intéressantes pour le développement de plateformes de diagnostic et/ou de thérapie. Cependant, il existe peu d'études cliniques actuellement réalisées sur les AuNPs et aucunes ne possèdent d'AMM. Plusieurs explications sont possibles : le manque de données permettant une bonne comparaison entre elles et les autres NPs, les incertitudes concernant leurs biodégradabilités, leurs toxicités ou encore leurs modes de dégradation ainsi qu'une possible accumulation dans le corps (128).

## **2.8. Autres types de nanoparticules**

La plupart des études menées dans le cadre du diagnostic ou du traitement du GB propose une administration par voie IV. Cependant, cette voie est limitée au passage de la BHE entraînant une perte de la biodisponibilité et donc de la sensibilité ou de l'efficacité de la molécule injectée. Upadhya et al. (129) ont proposé dans le cadre de l'imagerie par TEMP et

du traitement au Méthotrexate (MTX) d'utiliser la voie intranasale. Le MTX est un antimétabolique utilisé pour le traitement de nombreux cancers mais ne possédant pas d'utilisation possible dans le GB du fait qu'il ne peut pas passer la BHE. Outre le choix de la voie intranasale, ils ont développé une NP s'auto-assemblant en micelle à base de tétraéthylène pentamine (TETA). Ce dernier peut aussi servir de chélateur du  $^{99m}\text{Tc}$  d'où le choix d'une double plateforme diagnostic/traitement. Dans leur publication, ils ont montré que leurs micelles de MTX-TETA pouvaient être radiomarquées au  $^{99m}\text{Tc}$  de manière stable. De plus, les micelles ont bien été délivrées au niveau cérébral de manière rapide et non-invasive comme le montre l'imagerie TEMP. Ils en ont conclu que leurs micelles pourraient être un système de délivrance efficace améliorant la compliance du patient et la survie de ce dernier par la synergie de l'utilisation de manière radiothérapeutique et chimiothérapeutique.

Piotrowska et al. ont développé une NP zéolitique radiomarquée au radium-223 ( $^{223}\text{Ra}$ ,  $\alpha$ ,  $T_{1/2} = 11,4$  j,  $E = 5,7$  MeV). Les zéolites sont des matériaux biocompatibles, cristallins, composés d'aluminosilicates et arrangés en structures tétraédriques (voir Figure 30). Chaque tétraèdre contient un aluminium chargé négativement (du fait qu'il est entouré par 4 oxygènes). Afin de rendre la molécule neutre électriquement, des métaux cationiques comme du sodium, du potassium... sont insérés entre les interstices de la trame zéolitique (130–132). Dans leur publication, ils ont choisi d'utiliser la forme sodique de type A (Zeolite A) car il semblerait que soit la structure avec la plus grande sélectivité pour les Ra cationiques. De plus, ils ont aussi utilisé la SP pour augmenter le ciblage tumoral.

Une fois radiomarquées, ces NPs auraient une pureté radiochimique de 95%. Au vu des résultats *in vivo*, ils en concluent que leur NP fonctionnalisée avec de la SP serait un bon agent thérapeutique pour l'utilisation du  $^{223}\text{Ra}$  via une injection tumorale car il aurait montré une importante affinité pour les récepteurs aux NK-1. Cependant, la voie intra veineuse est exclue d'une part par leur taille importante et d'autre part par leur importante hydrophilie, les empêchant de passer la BHE (132).

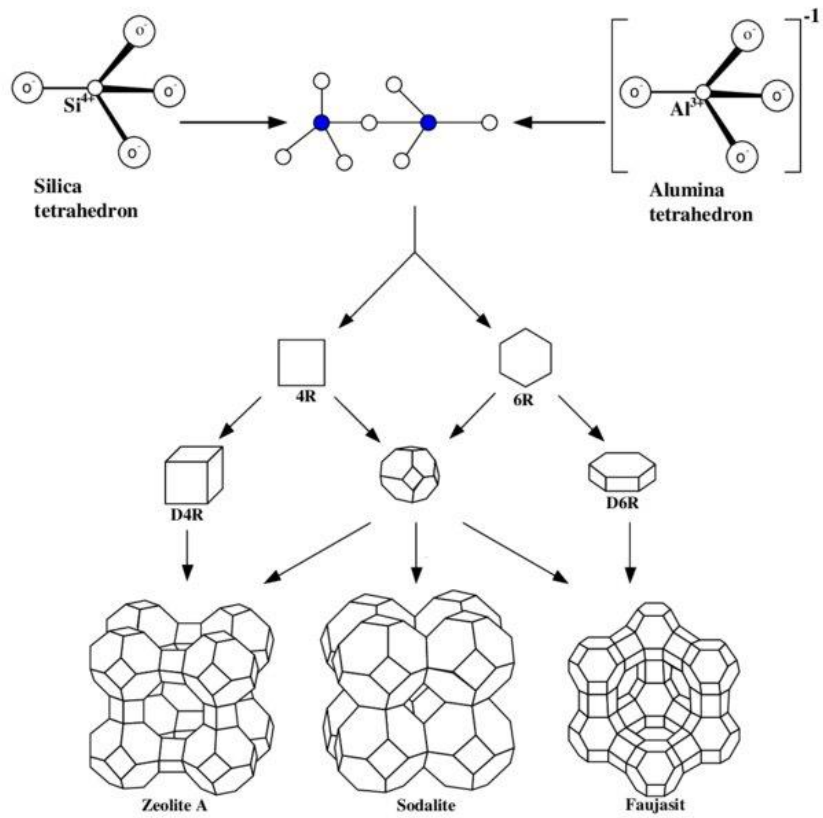


Figure 30 : exemple de structure de zéolites issu de la publication de Masoudian et al (130).

## Conclusion

Le glioblastome ou glioblastome IDH-wildtype de SNC grade 4 est la tumeur du système nerveux central la plus fréquente mais aussi la plus agressive. Plusieurs éléments ont été mis en évidence comme facteurs de risque : le genre, l'appartenance à certains groupes ethniques, la taille... De même, il existe plusieurs causes de mauvais pronostic dont le plus marquant est l'âge d'apparition de la maladie. Sa localisation au sein du cerveau et la présence de mutations au niveau des cellules gliales, notamment une mutation des IDH 1 et 2, ont un fort impact sur la survie du patient. De ce fait, le glioblastome nécessite d'obtenir un diagnostic le plus précis possible pour pouvoir administrer un traitement plus individualisé.

Le glioblastome est une tumeur à évolution très rapide, où l'apparition des symptômes cliniques est généralement un signe que la maladie est déjà à un stade avancé. En effet, les premiers symptômes observés sont des céphalées ou des troubles de la vigilance..., et sont rarement à l'origine de la consultation. D'autres symptômes plus importants comme une hémiparésie ou l'apparition franche de troubles du comportement sont plus facilement identifiables. Puisque le diagnostic clinique n'est que peu révélateur, l'imagerie médicale prend toute son importance.

La 1<sup>ère</sup> imagerie faite par commodité est souvent la TDM mais elle est peu sensible et ne permet que difficilement la différenciation des tumeurs gliales. Une IRM et une biopsie sont les examens de référence pour la confirmation d'un glioblastome. Le traitement standard qui suit ce diagnostic est une exérèse totale ou quasi-totale de la tumeur suivie d'une radiothérapie complétée par une chimiothérapie au TMZ. Cependant, ce parcours présente plusieurs limites. D'abord au niveau du diagnostic, l'IRM bien que très sensible, ne permet pas d'obtenir des informations sur le métabolisme tumoral. Or, la tendance actuelle des traitements est à la personnalisation de ces derniers. Pour cela, il faut impérativement avoir le maximum de données biologiques pouvant impacter la thérapie (mécanismes de chimio et radorésistances, passage de la BHE, différenciation des récurrences tumorales des nécroses radio-induites...). La biopsie, si elle est possible, peut certes donner des informations histopathologiques, mais elle reste une technique invasive avec des risques potentiels de dégradation de la qualité de vie du patient notamment au vu de la localisation cérébrale du

glioblastome. L'imagerie nucléaire pourrait alors répondre à ces questions de manière non-invasive.

En effet, l'imagerie nucléaire soit en TEP soit en TEMP est reconnue pour sa capacité à obtenir des images fonctionnelles permettant la quantification des procédés métaboliques. Cependant, leur utilisation est à l'heure actuelle très limitée pour le diagnostic du glioblastome du fait de la difficulté des molécules à passer la BHE et leur manque de spécificité pour les sites tumoraux.

Ensuite, l'autre limite, du parcours standardisé d'un patient atteint de glioblastome, est le traitement. Le glioblastome est, à ce jour, incurable avec une survie à 10 ans inférieure à 3%. Cet échec peut être expliqué par plusieurs facteurs similaires à ceux du diagnostic : le manque de spécificité des molécules utilisées pour la tumeur, le passage de la BHE mais aussi les effets secondaires....

L'objet de cette thèse est de mettre en avant une solution prometteuse grâce à l'utilisation de nanoparticules radiomarquées. Les nanoparticules sont encore nouvelles dans le domaine pharmaceutique, où peu d'entre elles disposent d'une AMM dont aucune pour le glioblastome.

Les nanoparticules de par leur taille possèdent des caractéristiques essentielles au développement de plateformes de diagnostics et de traitements innovantes. Tout d'abord, elles ont la capacité de traverser la BHE par des modifications de surface, leur permettant un accès à la tumeur plus facile. Ensuite, elles peuvent être fonctionnalisées avec des molécules de ciblage actifs leur permettant d'interagir spécifiquement avec la tumeur sans atteindre les tissus sains (engendrant une diminution des effets indésirables). Enfin, elles peuvent être radiomarquées avec de nombreux radionucléides différents par l'utilisation de stratégies adaptées aux types de NPs pouvant alors allier le diagnostic au thérapeutique créant des plateformes nouvelles de théranostic.

Ainsi, les liposomes sont généralement des vecteurs de chimiothérapie. Le fait de pouvoir observer ces NP permet de s'assurer de la quantité délivrée au sein de la tumeur et donc par la suite de pouvoir adapter les doses en fonction. Cependant leur instabilité et le manque de contrôle de leur taille est un frein en utilisation chez l'homme.

Les NPs polymériques, plus spécifiquement les dendrimères, sont des structures très stables et très reproductibles. Ce sont de grandes molécules qui sont généralement amphiphiles et permettent donc une encapsulation de grands nombres de substances actives et une fonctionnalisation de surfaces aisée. Les NPs polymériques sont donc particulièrement testées pour la théranostic. Mais, elles présentent des incertitudes concernant leur toxicité et leur élimination limitant pour l'instant leur passage au stade clinique.

Il existe encore peu d'applications des NPs mésoporeuses à base de silice radiomarquées dans le cadre du glioblastome bien que leur synthèse soit simple, peu coûteuse, contrôlable et facilement modifiable. Leurs principaux problèmes sont alors : leur toxicité et les effets indésirables du fait de leur fonctionnalisation de surface.

Dans la continuité des NPs inorganiques, les CNMs ont montré un grand intérêt notamment les fullerènes. Leur production est facilement transposable à un niveau industriel à la différence de la plupart des autres NPs. De plus, elles ont une forte absorption au niveau de l'infrarouge proche, les rendant détectables via fluorescence sans altérations supplémentaires.

Les AuNPs sont celles qui semblent actuellement posséder la plus grande attention comme plateforme de développement des NPs pour le glioblastome. En effet, elles possèdent une longue biodisponibilité et une capacité à remodeler le microenvironnement tumoral, leur donnant ainsi un avantage pour une utilisation en radiothérapie. Elles ont aussi une propriété optique très intéressante en la capacité d'être un quencher de fluorophore. Elles peuvent être étudiées sans modification via fluorescence et, combinées à un radio-isotope comme l'iode-131, elles permettent une double imagerie : fluorescence/TEMP et une radiothérapie par rayonnement  $\beta^-$ . Néanmoins, tout comme les NP polymériques, les incertitudes et le manque de données concernant leur biodégradabilité, leur toxicité ou encore leur accumulation sont des freins à leur développement au niveau clinique.

En conclusion, l'idée de l'utilisation des nanoparticules à des fins médicales a commencé dans les années 60 pour aboutir à une 1<sup>ère</sup> commercialisation dans les années 2000. Les NPs sont donc des molécules très récentes qui ne cessent de démontrer leurs intérêts dans le développement de nouveaux médicaments. Notamment, dans le domaine de la médecine nucléaire, il n'existe qu'une seule NPs possédant une AMM pour la radiothérapie. Le

glioblastome nécessite une plus grande possibilité de moyens diagnostiques et thérapeutiques. Le développement des NPs pourrait être la solution pour le glioblastome. Cependant, les nombreuses incertitudes concernant leur toxicité, leur élimination ou encore leur accumulation dans le corps restent un frein majeur à leur passage au niveau clinique. Néanmoins, du fait du nombre important d'études précliniques en cours, nous pouvons espérer que dans un avenir proche, l'ensemble des données collectées pourra nous assurer sur leur utilisation et ainsi permettre leur développement clinique.

Le doyen de l'UFR de Pharmacie,

Pr. Christiane FORESTIER

Le Président du Jury,

Pr. Emmanuel MOREAU

## Références bibliographiques

1. Shergalis A, Bankhead A, Luesakul U, Muangsin N, Neamati N. Current Challenges and Opportunities in Treating Glioblastoma. Barker EL, éditeur. *Pharmacol Rev* [Internet]. juill 2018 [cité 29 mai 2021];70(3):412- 45. Disponible sur: <http://pharmrev.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/pr.117.014944>
2. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Vecchione-Koval T, Wolinsky Y, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. *Neuro-Oncology* [Internet]. 6 nov 2017 [cité 3 févr 2023];19(suppl\_5):v1- 88. Disponible sur: [http://academic.oup.com/neuro-oncology/article/19/suppl\\_5/v1/4596648](http://academic.oup.com/neuro-oncology/article/19/suppl_5/v1/4596648)
3. Brodbelt A, Greenberg D, Winters T, Williams M, Vernon S, Collins VP, et al. Glioblastoma in England: 2007-2011. *Eur J Cancer*. mars 2015;51(4):533- 42.
4. Fabbro-Peray P, Zouaoui S, Darlix A, Fabbro M, Pallud J, Rigau V, et al. Association of patterns of care, prognostic factors, and use of radiotherapy–temozolomide therapy with survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a French national population-based study. *J Neurooncol* [Internet]. 2019 [cité 27 sept 2023];142(1):91- 101. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6399437/>
5. Simińska D, Korbecki J, Kojder K, Kapczuk P, Fabiańska M, Gutowska I, et al. Epidemiology of Anthropometric Factors in Glioblastoma Multiforme—Literature Review. *Brain Sciences* [Internet]. janv 2021 [cité 19 janv 2023];11(1):116. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2076-3425/11/1/116>
6. Grochans S, Cybulska AM, Simińska D, Korbecki J, Kojder K, Chlubek D, et al. Epidemiology of Glioblastoma Multiforme—Literature Review. *Cancers* [Internet]. janv 2022 [cité 29 mars 2023];14(10):2412. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/10/2412>
7. Wiedmann MKH, Brunborg C, Di Ieva A, Lindemann K, Johannesen TB, Vatten L, et al. The impact of body mass index and height on the risk for glioblastoma and other glioma subgroups: a large prospective cohort study. *Neuro Oncol* [Internet]. juill 2017 [cité 14 août 2023];19(7):976- 85. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5570185/>
8. Helseth A, Tretli S. Pre-morbid height and weight as risk factors for development of central nervous system neoplasms. *Neuroepidemiology*. 1989;8(6):277- 82.
9. Kitahara CM, Wang, Melin BS, wang B, Braganza M. Association between adult height, genetic susceptibility and risk of glioma - PMC. *International Journal of Epidemiology* [Internet]. août 2012 [cité 14 août 2023];41(4):1075- 85. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3429876/>
10. Gittleman H, Boscia A, Ostrom QT, Truitt G, Fritz Y, Kruchko C, et al. Survivorship in adults with malignant brain and other central nervous system tumor from 2000-2014. *Neuro Oncol*. 9 nov 2018;20(suppl\_7):vii6- 16.

11. Li K, Lu D, Guo Y, Wang C, Liu X, Liu Y, et al. Trends and patterns of incidence of diffuse glioma in adults in the United States, 1973-2014. *Cancer Medicine* [Internet]. 2018 [cité 27 sept 2023];7(10):5281-90. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cam4.1757>
12. Larjavaara S, Mäntylä R, Salminen T, Haapasalo H, Raitanen J, Jääskeläinen J, et al. Incidence of gliomas by anatomic location. *Neuro Oncol* [Internet]. juill 2007 [cité 27 sept 2023];9(3):319-25. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1907421/>
13. Simpson JR, Horton J, Scott C, Curran WJ, Rubin P, Fischbach J, et al. Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: Results of three consecutive radiation therapy oncology group (RTOG) clinical trials. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics* [Internet]. 20 mai 1993 [cité 27 sept 2023];26(2):239-44. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301693902038>
14. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol* [Internet]. août 2007 [cité 6 janv 2023];114(2):97-109. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1929165/>
15. Stupp R, Reni M, Gatta G, Mazza E, Vecht C. Anaplastic astrocytoma in adults. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* [Internet]. 1 juill 2007 [cité 27 sept 2023];63(1):72-80. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S104084280700056X>
16. Vasile F, Dossi E, Rouach N. Human astrocytes: structure and functions in the healthy brain. *Brain Struct Funct* [Internet]. 2017 [cité 22 août 2023];222(5):2017-29. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5504258/>
17. Wei DC, Morrison EH. Histology, Astrocytes. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 22 août 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545142/>
18. Oberheim NA, Takano T, Han X, He W, Lin JHC, Wang F, et al. Uniquely Hominid Features of Adult Human Astrocytes. *J Neurosci* [Internet]. 11 mars 2009 [cité 22 août 2023];29(10):3276-87. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2819812/>
19. Figarella-Branger D, Colin C, Coulibaly B, Quilichini B, Maues De Paula A, Fernandez C, et al. Classification histologique et moléculaire des gliomes. *Revue Neurologique* [Internet]. 1 juin 2008 [cité 28 août 2023];164(6):505-15. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S003537870800297X>
20. Gritsch S, Batchelor TT, Gonzalez Castro LN. Diagnostic, therapeutic, and prognostic implications of the 2021 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. *Cancer* [Internet]. 2022 [cité 24 août 2023];128(1):47-58. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cncr.33918>

21. Zhu J, Wang H, Ji X, Zhu L, Sun Q, Cong Z, et al. Differential Nrf2 expression between glioma stem cells and non-stem-like cells in glioblastoma. *Oncology Letters* [Internet]. mars 2014 [cité 15 oct 2023];7(3):693-8. Disponible sur: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2013.1760>
22. Xu W, Yang H, Liu Y, Yang Y, Wang P, Kim SH, et al. Oncometabolite 2-Hydroxyglutarate Is a Competitive Inhibitor of  $\alpha$ -Ketoglutarate-Dependent Dioxygenases. *Cancer Cell* [Internet]. janv 2011 [cité 19 janv 2023];19(1):17-30. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1535610810005271>
23. Sanson M, Marie Y, Paris S, Idbaih A, Laffaire J, Ducray F, et al. Isocitrate Dehydrogenase 1 Codon 132 Mutation Is an Important Prognostic Biomarker in Gliomas. *JCO* [Internet]. sept 2009 [cité 19 janv 2023];27(25):4150-4. Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.21.9832>
24. Houillier C, Wang X, Kaloshi G, Mokhtari K, Guillevin R, Laffaire J, et al. IDH1 or IDH2 mutations predict longer survival and response to temozolomide in low-grade gliomas. *Neurology* [Internet]. 26 oct 2010 [cité 19 janv 2023];75(17):1560-6. Disponible sur: <https://n.neurology.org/content/75/17/1560>
25. Binabaj MM, Bahrami A, ShahidSales S, Joodi M, Joudi Mashhad M, Hassanian SM, et al. The prognostic value of MGMT promoter methylation in glioblastoma: A meta-analysis of clinical trials. *Journal of Cellular Physiology* [Internet]. 2018 [cité 19 janv 2023];233(1):378-86. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcp.25896>
26. Gaillard F. Radiopaedia. [cité 19 janv 2023]. Glioblastoma, IDH-wildtype | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org. Disponible sur: <https://radiopaedia.org/articles/glioblastoma-idh-wildtype?lang=us>
27. Torp SH, Solheim O, Skjulsvik AJ. The WHO 2021 Classification of Central Nervous System tumours: a practical update on what neurosurgeons need to know—a minireview. *Acta Neurochir (Wien)* [Internet]. 2022 [cité 22 août 2023];164(9):2453-64. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9427889/>
28. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol* [Internet]. 29 juin 2021 [cité 24 août 2023];23(8):1231-51. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8328013/>
29. Martin D, Bianchi E, Ben Mustapha S, Freres P. Le glioblastome. *Glioblastoma* [Internet]. mai 2021 [cité 28 août 2023];76(5-6). Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/298490>
30. Lee S. Société canadienne du cancer. [cité 28 août 2023]. Hypertension intracrânienne. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/treatments/side-effects/increased-intracranial-pressure-icp>

31. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 28 août 2023]. Revue générale des tumeurs intracrâniennes - Troubles neurologiques. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/tumeurs-intracr%C3%A2niennes-et-rachidiennes/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-des-tumeurs-intracr%C3%A2niennes?query=hypertension%20intracr%C3%A2nienne>
32. Chatel M, Frenay M, Lebrun C, Bourg V, Fauchon F. Gliomes de haut grade : astrocytomes anaplasiques et glioblastomes. EMC - Neurologie [Internet]. 1 août 2005 [cité 28 août 2023];2(3):257-78. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1762423104001156>
33. Lee S. Société canadienne du cancer. [cité 28 août 2023]. Tomodensitométrie (TDM). Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/treatments/tests-and-procedures/computed-tomography-ct-scan>
34. Référentiel Glioblastome [Internet]. ANOCEF; 2018 janv [cité 28 août 2023] p. 66. Disponible sur :[https://www.onco-grandest.fr/wp-content/uploads/2020/07/anocef\\_referentiel\\_glioblastome2018.pdf](https://www.onco-grandest.fr/wp-content/uploads/2020/07/anocef_referentiel_glioblastome2018.pdf)
35. Commission de transparence, Avis 2015, Réévaluation des produits iodés [Internet]. Haute Autorité de Santé; 2015 [cité 11 oct 2023] p. 14. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/20137/00\\_produits\\_iodes\\_reeval\\_synthese\\_avis3.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/20137/00_produits_iodes_reeval_synthese_avis3.pdf)
36. Hooper GW, Ansari S, Johnson JM, Ginat DT. Advances in the Radiological Evaluation of and Theranostics for Glioblastoma. Cancers [Internet]. janv 2023 [cité 28 août 2023];15(16):4162. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/16/4162>
37. RPO - Principe et technique de l'IRM [Internet]. [cité 28 août 2023]. Disponible sur: <https://www.radiologieparisouest.com/irm-paris/>
38. Kaur G, Rana PS, Arora V. State-of-the-art techniques using pre-operative brain MRI scans for survival prediction of glioblastoma multiforme patients and future research directions. Clin Transl Imaging [Internet]. 1 août 2022 [cité 29 août 2023];10(4):355-89. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s40336-022-00487-8>
39. Cha S. Neuroimaging in neuro-oncology. Neurotherapeutics [Internet]. juill 2009 [cité 11 oct 2023];6(3):465-77. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1016/j.nurt.2009.05.002>
40. Médicaments à usage humain (Articles L5121-1 à L5127-6) [Internet]. Code de la santé publique, L5121-1 mai 8, 2012. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000029719721/2012-11-28](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000029719721/2012-11-28)
41. Livieratos L. Basic Principles of SPECT and PET Imaging. In: Fogelman I, Gnanasegaran G, Van Der Wall H, éditeurs. Radionuclide and Hybrid Bone Imaging [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012 [cité 1 sept 2023]. p. 345-59. Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-02400-9\\_12](http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-02400-9_12)

42. Desuzinges D. les radiopharmaceutiques et la radiopharmacie : aspects règlementaires et techniques. 2020;
43. Bouziotis P, Psimadas D, Tsoதாக T, Stamopoulos D, Tsoukalas C. Radiolabeled iron oxide nanoparticles as dual-modality SPECT/MRI and PET/MRI agents. *Current topics in medicinal chemistry*. 4 janv 2013;12(23):2694-702.
44. Bodineau H. Première partie: études bibliographiques des nouveaux radionucléides perspectives d'utilisation clinique en France. Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire (IRSN); 2021 p. 110. Report No.: 2021-00083.
45. Davis KM, Ryan JL, Aaron VD, Sims JB. PET and SPECT Imaging of the Brain: History, Technical Considerations, Applications, and Radiotracers. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* [Internet]. 1 déc 2020 [cité 2 sept 2023];41(6):521-9. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887217120300895>
46. Zhang J, Traylor KS, Mountz JM. PET and SPECT Imaging of Brain Tumors. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* [Internet]. 1 déc 2020 [cité 2 sept 2023];41(6):530-40. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887217120300901>
47. Vallejos V, Balaña C, Fraile M, Roussos Y, Capellades J, Cuadras P, et al. Use of 201Tl SPECT imaging to assess the response to therapy in patients with high grade gliomas. *Journal of Neuro-Oncology* [Internet]. 2002 [cité 3 sept 2023];59(1):81-90. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1023/A:1016389119399>
48. Kirton A, Kloiber R, Rigel J, Wolff J. Evaluation of pediatric CNS malignancies with 99mTc-methoxyisobutylisonitrile SPECT. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1 déc 2002;43:1438-43.
49. Alexiou GA, Tsiouris S, Kyritsis AP, Fotakopoulos G, Goussia A, Voulgaris S, et al. The Value of 99mTc-Tetrofosmin Brain SPECT in Predicting Survival in Patients with Glioblastoma Multiforme. *Journal of Nuclear Medicine* [Internet]. 1 déc 2010 [cité 3 sept 2023];51(12):1923-6. Disponible sur: <https://jnm.snmjournals.org/content/51/12/1923>
50. Grosu AL, Feldmann HJ, Dick S, Dzewas B, Nieder C, Gumprecht H, et al. Implications of IMT-SPECT for postoperative radiotherapy planning in patients with gliomas. *International Journal of Radiation Oncology\*Biologie\*Physique* [Internet]. nov 2002 [cité 3 sept 2023];54(3):842-54. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S036030160202984X>
51. Lafforgue C, Lassailly G, Baillet C, Huglo D, Dharancy S. Intérêt pronostique du TEP-TDM dans la prise en charge du carcinome hépatocellulaire. *Hépatogastro & Oncologie Digestive* [Internet]. 1 nov 2019 [cité 29 août 2023];26(9):896-904. Disponible sur: [https://www.jle.com/fr/revues/hpg/e-docs/interet\\_pronostique\\_du\\_tep\\_tdm\\_dans\\_la\\_prise\\_en\\_charge\\_du\\_carcinome\\_hepatocellulaire\\_315381/article.phtml?tab=texte](https://www.jle.com/fr/revues/hpg/e-docs/interet_pronostique_du_tep_tdm_dans_la_prise_en_charge_du_carcinome_hepatocellulaire_315381/article.phtml?tab=texte)
52. Provost C. Comparaison de radiotraceurs marqués au gallium-68 et au fluor-18 pour l'imagerie TEP de modèles précliniques de neuroblastome, de glioblastome ou de cancer

- bronchopulmonaire. [Internet] [thèse de doctorat]. Université Paris Saclay (COMUE); 2018 [cité 29 août 2023]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-02068454>
53. Chomet M, Cross T, Géraudie B, Chipan AS, Talbot JN, Nataf V. Gallium-68 : considérations pratiques pour le succès des applications cliniques au sein d'un service de médecine nucléaire. *Médecine Nucléaire* [Internet]. 1 sept 2014 [cité 29 août 2023];38(4):229-34. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928125814002034>
54. Jung J hoon, Ahn BC. Current Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography of Brain Tumors. *Brain Tumor Res Treat* [Internet]. 30 oct 2019 [cité 29 août 2023];6(2):47-53. Disponible sur: <https://synapse.koreamed.org/articles/1106262>
55. George KJH, Cross MC, Hicks JW, Schaffer P, Kovacs MS. Expanding the PET radioisotope universe utilizing solid targets on small medical cyclotrons. *RSC Adv* [Internet]. 2021;11(49):31098-123. Disponible sur: <http://xlink.rsc.org/?DOI=D1RA04480J>
56. Bolcaen J, Kleynhans J, Nair S, Verhoeven J, Goethals I, Sathekge M, et al. A perspective on the radiopharmaceutical requirements for imaging and therapy of glioblastoma. *Theranostics* [Internet]. 6 juill 2021 [cité 31 août 2023];11(16):7911-47. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8315062/>
57. Rollet AC. Analyse radiomique de TEP-TDM à la 18F-DOPA pour différencier la progression tumorale vraie de lésions radio-induites chez des patients atteints de glioblastomes traités par radio-chimiothérapie [Thèse d'exercice de médecine]. [Nice]: Nice Sophia Antipolis; 2019.
58. Kato T, Shinoda J, Nakayama N, Miwa K, Okumura A, Yano H, et al. Metabolic Assessment of Gliomas Using 11C-Methionine, [18F] Fluorodeoxyglucose, and 11C-Choline Positron-Emission Tomography. *American Journal of Neuroradiology* [Internet]. 1 juin 2008 [cité 31 août 2023];29(6):1176-82. Disponible sur: <https://www.ajnr.org/content/29/6/1176>
59. Singhal T, Alavi A, Kim CK. Brain: Positron Emission Tomography Tracers Beyond [18F]Fluorodeoxyglucose. *PET Clinics* [Internet]. juill 2014 [cité 31 août 2023];9(3):267-76. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556859814000364>
60. Treglia G, Muoio B, Trevisi G, Mattoli MV, Albano D, Bertagna F, et al. Diagnostic Performance and Prognostic Value of PET/CT with Different Tracers for Brain Tumors: A Systematic Review of Published Meta-Analyses. *Int J Mol Sci* [Internet]. 20 sept 2019 [cité 31 août 2023];20(19):4669. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6802483/>
61. Bolcaen J, Acou M, Descamps B, Kersemans K, Deblaere K, Vanhove C, et al. PET for Therapy Response Assessment in Glioblastoma. In: De Vleeschouwer S, éditeur. *Glioblastoma* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 [cité 1 sept 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK469988/>

62. Irm Paris 14 [Internet]. [cité 1 sept 2023]. IRM Cerebral. Disponible sur: <http://irmparis14.fr/irm-cerebral/>
63. Argacy Gineco [Internet]. 2018 [cité 1 sept 2023]. La tomographie par émission de position « TEP ». Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/en-savoir-plus/imagerie-medicale/la-tomographie-par-emission-de-position-tep.html/>
64. Dupin M, Gonzalez J. Cyclotrons et synchrotrons: gestion et applications médicales [Internet]. 2005 [cité 1 sept 2023]. Disponible sur: [https://www.utc.fr/master-qualite/public/publications/qualite\\_et\\_biomedical/UTC/master\\_mts/2005\\_2006/projets/cyclotron/cyclo-ht2.html#II-1](https://www.utc.fr/master-qualite/public/publications/qualite_et_biomedical/UTC/master_mts/2005_2006/projets/cyclotron/cyclo-ht2.html#II-1)
65. Al-Sharify ZT, Al-Sharify TA, Al-Sharify NT, naser HY. A critical review on medical imaging techniques (CT and PET scans) in the medical field. IOP Conf Ser: Mater Sci Eng [Internet]. juin 2020 [cité 1 sept 2023];870(1):012043. Disponible sur: <https://dx.doi.org/10.1088/1757-899X/870/1/012043>
66. Chawla SC, Federman N, Nagata KT, Zhang D, Nuthakki S. Estimated cumulative radiation dose from PET/CT in Pediatric Patients with Malignancies - A five year retrospective review. Poster présenté à; David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles,.
67. Haute Autorité de Santé [Internet]. 2017 [cité 4 sept 2023]. Réunion de concertation pluridisciplinaire. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2806878/fr/reunion-de-concertation-pluridisciplinaire](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2806878/fr/reunion-de-concertation-pluridisciplinaire)
68. Picot J, Cooper K, Bryant J, Clegg AJ. Karnofsky performance status and WHO performance status scores. In: The Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness of Bortezomib and Thalidomide in Combination Regimens with an Alkylating Agent and a Corticosteroid for the First-Line Treatment of Multiple Myeloma: A Systematic Review and Economic Evaluation [Internet]. NIHR Journals Library; 2011 [cité 6 sept 2023]. (Health Technology Assessment; vol. 15). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK97482/>
69. Cazorla A, Ricard D. Quel est le traitement optimal d'un patient atteint d'un glioblastome ? Pratique Neurologique - FMC [Internet]. 1 sept 2014 [cité 6 sept 2023];5(3):193-8. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878776214000685>
70. Référentiel Glioblastome [Internet]. ANOCEF; 2018 janv [cité 28 août 2023] p. 66. Disponible sur: [https://www.onco-grandest.fr/wp-content/uploads/2020/07/anocef\\_referentiel\\_glioblastome2018.pdf](https://www.onco-grandest.fr/wp-content/uploads/2020/07/anocef_referentiel_glioblastome2018.pdf)
71. Park C, Kim CY, Nam DH, Kim CY, Chung SB, Kim JH, et al. A practical scoring system to determine whether to proceed with surgical resection in recurrent glioblastoma - PMC. Neuro-Oncology [Internet]. 1 août 2013 [cité 6 sept 2023];15(8):1096-101. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3714158/>

72. Evans E, Staffurth J. Principles of cancer treatment by radiotherapy. Surgery (Oxford) [Internet]. 1 mars 2018 [cité 6 sept 2023];36(3):111-6. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0263931917302715>
73. Bolla, Bartelink, Van Tienhoven, Vantongelen. EORTC guidelines for writing protocols for clinical trials of radiotherapy - Radiotherapy and Oncology. ScienceDirect [Internet]. 1995 [cité 4 sept 2023];36(1):1-8. Disponible sur: [https://www.thegreenjournal.com/article/0167-8140\(95\)01573-Y/fulltext](https://www.thegreenjournal.com/article/0167-8140(95)01573-Y/fulltext)
74. Paul Symonds R, Foweraker K. Principles of chemotherapy and radiotherapy. Current Obstetrics & Gynaecology [Internet]. 1 avr 2006 [cité 6 sept 2023];16(2):100-6. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0957584706000205>
75. Zhang L, Chen H, Wang L, Liu T, Yeh J, Lu G, et al. Delivery of therapeutic radioisotopes using nanoparticle platforms: potential benefit in systemic radiation therapy. Nanotechnology, Science and Applications [Internet]. 3 déc 2010 [cité 23 oct 2023];3:159-70. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.2147/NSA.S7462>
76. Dunne-Daly CF. Principles of radiotherapy and radiobiology. Seminars in Oncology Nursing [Internet]. 1 nov 1999 [cité 6 sept 2023];15(4):250-9. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749208199800540>
77. Haase A. écho de gradient rapide avec spoiler. In: Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. Académie nationale de médecin. 2023 [cité 4 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=%C3%A9cho%20de%20gradient%20rapide%20avec%20spoiler%20%28s%C3%A9quence%20IRM%20en%29>
78. Tan AC, Ashley DM, López GY, Malinzak M, Friedman HS, Khasraw M. Management of glioblastoma: State of the art and future directions. CA A Cancer J Clin [Internet]. juill 2020 [cité 29 mai 2021];70(4):299-312. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21613>
79. Pallud J, Audureau E, Noel G, Corns R, Lechapt-Zalcman E, Duntze J, et al. Long-term results of carmustine wafer implantation for newly diagnosed glioblastomas: a controlled propensity-matched analysis of a French multicenter cohort. Neuro Oncol. déc 2015;17(12):1609-19.
80. Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma - PubMed. Neuro-Oncology [Internet]. 1 avr 2003 [cité 6 sept 2023];5(2):79-88. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12672279/>
81. Commission de transparence, Avis 2006, GLIADEL [Internet]. Haute Autorité de Santé; 2006 janv [cité 6 sept 2023] p. 9. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct032363.pdf>

82. Moghimi SM, Hunter AC, Murray JC. Nanomedicine: current status and future prospects. *FASEB j* [Internet]. mars 2005 [cité 15 oct 2023];19(3):311-30. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1096/fj.04-2747rev>
83. Kim BYS, Rutka JT, Chan WCW. Nanomedicine. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 16 déc 2010 [cité 23 sept 2023];363(25):2434-43. Disponible sur: <https://doi.org/10.1056/NEJMra0912273>
84. de Barros AB, Tsourkas A, Saboury B, Cardoso VN, Alavi A. Emerging role of radiolabeled nanoparticles as an effective diagnostic technique. *EJNMMI Res* [Internet]. 18 juill 2012 [cité 23 sept 2023];2(1):39. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/2191-219X-2-39>
85. Fang J, Nakamura H, Maeda H. The EPR effect: Unique features of tumor blood vessels for drug delivery, factors involved, and limitations and augmentation of the effect. *Advanced Drug Delivery Reviews* [Internet]. mars 2011 [cité 27 avr 2021];63(3):136-51. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169409X10000906>
86. Orive G, Ali OA, Anitua E, Pedraz JL, Emerich DF. Biomaterial-based technologies for brain anti-cancer therapeutics and imaging. *Biochim Biophys Acta*. août 2010;1806(1):96-107.
87. Goel S, England CG, Chen F, Cai W. Positron emission tomography and nanotechnology: A dynamic duo for cancer theranostics. *Advanced Drug Delivery Reviews* [Internet]. 1 avr 2017 [cité 26 sept 2023];113:157-76. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X16302332>
88. Peltek OO, Muslimov AR, Zyuzin MV, Timin AS. Current outlook on radionuclide delivery systems: from design consideration to translation into clinics. *Journal of Nanobiotechnology* [Internet]. 21 août 2019 [cité 23 oct 2023];17(1):90. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/s12951-019-0524-9>
89. Lamb J, Holland JP. Advanced Methods for Radiolabeling Multimodality Nanomedicines for SPECT/MRI and PET/MRI. *J Nucl Med* [Internet]. mars 2018 [cité 23 oct 2023];59(3):382-9. Disponible sur: <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.116.187419>
90. Pratt EC, Shaffer TM, Grimm J. Nanoparticles and radiotracers: advances toward radionanomedicine. *WIREs Nanomed Nanobiotechnol* [Internet]. nov 2016 [cité 23 sept 2023];8(6):872-90. Disponible sur: <https://wires.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wnan.1402>
91. Aranda-Lara L, Morales-Avila E, Luna-Gutiérrez MA, Olivé-Alvarez E, Isaac-Olivé K. Radiolabeled liposomes and lipoproteins as lipidic nanoparticles for imaging and therapy. *Chemistry and Physics of Lipids* [Internet]. 1 août 2020 [cité 26 sept 2023];230:104934. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009308420300657>
92. Poletto G, Cecchin D, Bartoletti P, Venturini F, Realdon N, Evangelista L. Radionuclide Delivery Strategies in Tumor Treatment: A Systematic Review. *Current Issues in Molecular*

Biology [Internet]. août 2022 [cité 1 oct 2023];44(8):3267-82. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/1467-3045/44/8/225>

93. Malinge J, Géraudie B, Savel P, Nataf V, Prignon A, Provost C, et al. Liposomes for PET and MR Imaging and for Dual Targeting (Magnetic Field/Glucose Moiety): Synthesis, Properties, and *in Vivo* Studies. *Mol Pharmaceutics* [Internet]. 6 févr 2017 [cité 1 oct 2023];14(2):406-14. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.molpharmaceut.6b00794>
94. Rangger C, Helbok A, Sosabowski J, Kremser C, Koehler G, Prassl R, et al. Tumor targeting and imaging with dual-peptide conjugated multifunctional liposomal nanoparticles. *Int J Nanomedicine* [Internet]. 2013 [cité 1 oct 2023];8:4659-71. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3862508/>
95. Yang FY, Wang HE, Liu RS, Teng MC, Li JJ, Lu M, et al. Pharmacokinetic Analysis of <sup>111</sup>In-Labeled Liposomal Doxorubicin in Murine Glioblastoma after Blood-Brain Barrier Disruption by Focused Ultrasound. *PLOS ONE* [Internet]. 18 sept 2012 [cité 23 oct 2023];7(9):e45468. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0045468>
96. Huang FYJ, Lee TW, Chang CH, Chen LC, Hsu WH, Chang CW, et al. Evaluation of <sup>188</sup>Re-labeled PEGylated nanoliposome as a radionuclide therapeutic agent in an orthotopic glioma-bearing rat model. *International Journal of Nanomedicine* [Internet]. 9 janv 2015 [cité 1 oct 2023];10:463-73. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.2147/IJN.S75955>
97. Huang FYJ, Lee TW, Kao CHK, Chang CH, Zhang X, Lee WY, et al. Imaging, Autoradiography, and Biodistribution of <sup>188</sup>Re-Labeled PEGylated Nanoliposome in Orthotopic Glioma Bearing Rat Model. *Cancer Biother Radiopharm* [Internet]. déc 2011 [cité 1 oct 2023];26(6):717-25. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3231795/>
98. Harrington KJ, Mohammadtaghi S, Uster PS, Glass D, Peters AM, Vile RG, et al. Effective Targeting of Solid Tumors in Patients With Locally Advanced Cancers by Radiolabeled Pegylated Liposomes. *Clin Cancer Res* [Internet]. 1 févr 2001 [cité 7 déc 2020];7(2):243-54. Disponible sur: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/7/2/243>
99. Mehrabian A, Mashreghi M, Dadpour S, Badiie A, Arabi L, Hoda Alavizadeh S, et al. Nanocarriers Call the Last Shot in the Treatment of Brain Cancers. *Technol Cancer Res Treat* [Internet]. 1 janv 2022 [cité 1 oct 2023];21:15330338221080974. Disponible sur: <https://doi.org/10.1177/15330338221080974>
100. Brinson HF, Brinson LC. Characteristics, Applications and Properties of Polymers. In: Brinson HF, Brinson LC, éditeurs. *Polymer Engineering Science and Viscoelasticity: An Introduction* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2015 [cité 5 oct 2023]. p. 57-100. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-1-4899-7485-3\\_3](https://doi.org/10.1007/978-1-4899-7485-3_3)
101. Brazel CS, Rosen SL. *Fundamental Principles of Polymeric Materials*. John Wiley & Sons; 2012. 435 p.

102. Crucho CIC, Barros MT. Polymeric nanoparticles: A study on the preparation variables and characterization methods. *Materials Science and Engineering: C* [Internet]. 1 nov 2017 [cité 5 oct 2023];80:771-84. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092849311732163X>
103. Conte M, De Feo MS, Sidrak MMA, Corica F, Gorica J, Filippi L, et al. Radiolabeled Dendrimer Coated Nanoparticles for Radionuclide Imaging and Therapy: A Systematic Review. *Pharmaceutics* [Internet]. mars 2023 [cité 6 oct 2023];15(3):867. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/1999-4923/15/3/867>
104. Li X, Xiong Z, Xu X, Luo Y, Peng C, Shen M, et al. <sup>99m</sup>Tc-Labeled Multifunctional Low-Generation Dendrimer-Entrapped Gold Nanoparticles for Targeted SPECT/CT Dual-Mode Imaging of Tumors. *ACS Appl Mater Interfaces* [Internet]. 10 août 2016 [cité 12 oct 2023];8(31):19883-91. Disponible sur: <https://doi.org/10.1021/acsami.6b04827>
105. Garrigue P, Tang J, Ding L, Bouhleb A, Tintaru A, Laurini E, et al. Self-assembling supramolecular dendrimer nanosystem for PET imaging of tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* [Internet]. 6 nov 2018 [cité 28 avr 2021];115(45):11454-9. Disponible sur: <http://www.pnas.org/lookup/doi/10.1073/pnas.1812938115>
106. Zhao L, Zhu J, Cheng Y, Xiong Z, Tang Y, Guo L, et al. Chlorotoxin-Conjugated Multifunctional Dendrimers Labeled with Radionuclide <sup>131</sup>I for Single Photon Emission Computed Tomography Imaging and Radiotherapy of Gliomas. *ACS Appl Mater Interfaces* [Internet]. 9 sept 2015 [cité 12 oct 2023];7(35):19798-808. Disponible sur: <https://doi.org/10.1021/acsami.5b05836>
107. Zhao L, Zhu J, Gong J, Song N, Wu S, Qiao W, et al. Polyethylenimine-based theranostic nanoplatform for glioma-targeting single-photon emission computed tomography imaging and anticancer drug delivery. *J Nanobiotechnol* [Internet]. 14 oct 2020 [cité 12 oct 2023];18(1):143. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/s12951-020-00705-3>
108. Seo JW, Ang J, Mahakian LM, Tam S, Fite B, Ingham ES, et al. Self-assembled 20-nm <sup>64</sup>Cu-micelles enhance accumulation in rat glioblastoma. *Journal of Controlled Release* [Internet]. 28 déc 2015 [cité 4 oct 2023];220:51-60. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365915301577>
109. Liu H, Nadar RA, Fauzia RP, Laan AC, Doeswijk B, Wang R, et al. Combined Chemoradionuclide Therapy Using Poly( $\epsilon$ -caprolactone-*b*-ethylene oxide) Micelles as the Delivery Vehicle. *Advanced Therapeutics* [Internet]. 2023 [cité 4 oct 2023];6(5):2200224. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/adtp.202200224>
110. Porret E, Hoang S, Denis C, Doris E, Hrubý M, Novell A, et al. Sonoporation-assisted micelle delivery in subcutaneous glioma-bearing mice evaluated by PET/fluorescent bi-modal imaging. *Nanoscale* [Internet]. 2023 [cité 5 oct 2023];15(30):12574-85. Disponible sur: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2023/nr/d3nr01539d>
111. Ariyasena DD, Perera IR, Ranatunga H, Thrikawala SW. Chapter 17 - Controlled drug release and drug delivery applications from mesoporous nanoparticles. In: *Novel Platforms for Drug Delivery Applications* [Internet]. [cité 4 oct 2023]. p. 405435. Disponible sur:

<https://www.sciencedirect-com.ezproxy.uca.fr/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/mesoporous-silica-nanoparticle>

112. Pednekar PP, Godiyal SC, Jadhav KR, Kadam VJ. Chapter 23 - Mesoporous silica nanoparticles: a promising multifunctional drug delivery system. In: Fikai A, Grumezescu AM, éditeurs. *Nanostructures for Cancer Therapy* [Internet]. Elsevier; 2017 [cité 12 oct 2023]. p. 593-621. (Micro and Nano Technologies). Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323461443000234>
113. Rastegari E, Hsiao YJ, Lai WY, Lai YH, Yang TC, Chen SJ, et al. An Update on Mesoporous Silica Nanoparticle Applications in Nanomedicine. *Pharmaceutics* [Internet]. juill 2021 [cité 12 oct 2023];13(7):1067. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/1999-4923/13/7/1067>
114. Cheng SH, Yu D, Tsai HM, Morshed RA, Kanojia D, Lo LW, et al. Dynamic In Vivo SPECT Imaging of Neural Stem Cells Functionalized with Radiolabeled Nanoparticles for Tracking of Glioblastoma. *J Nucl Med* [Internet]. févr 2016 [cité 4 oct 2023];57(2):279-84. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5831675/>
115. Niculescu AG, Grumezescu AM. Novel Tumor-Targeting Nanoparticles for Cancer Treatment—A Review. *IJMS* [Internet]. 8 mai 2022 [cité 13 oct 2023];23(9):5253. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/9/5253>
116. Saleem J, Wang L, Chen C. Carbon-Based Nanomaterials for Cancer Therapy via Targeting Tumor Microenvironment. *Adv Healthc Mater*. oct 2018;7(20):e1800525.
117. Segawa Y, Ito H, Itami K. Structurally uniform and atomically precise carbon nanostructures. *Nat Rev Mater* [Internet]. 11 janv 2016 [cité 13 oct 2023];1(1):1-14. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/natrevmats20152>
118. Chen D, Zhou Y, Yang D, Guan M, Zhen M, Lu W, et al. Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging of Glioblastoma Using a Functionalized Gadofullerene Nanoparticle. *ACS Appl Mater Interfaces* [Internet]. 19 juin 2019 [cité 13 oct 2023];11(24):21343-52. Disponible sur: <https://doi.org/10.1021/acsami.9b03542>
119. Shultz MD, Duchamp JC, Wilson JD, Shu CY, Ge J, Zhang J, et al. Encapsulation of a Radiolabeled Cluster Inside a Fullerene Cage, 177LuxLu(3-x)N@C80: An Interleukin-13-Conjugated Radiolabeled Metallofullerene Platform. *J Am Chem Soc* [Internet]. 14 avr 2010 [cité 13 oct 2023];132(14):4980-1. Disponible sur: <https://doi.org/10.1021/ja9093617>
120. Silva F, Cabral Campello MP, Paulo A. Radiolabeled Gold Nanoparticles for Imaging and Therapy of Cancer. *Materials* [Internet]. janv 2021 [cité 23 oct 2023];14(1):4. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/1996-1944/14/1/4>
121. Yeh YC, Creran B, Rotello VM. Gold Nanoparticles: Preparation, Properties, and Applications in Bionanotechnology. *Nanoscale* [Internet]. 21 mars 2012 [cité 15 oct 2023];4(6):1871-80. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4101904/>

122. Zhao L, Li Y, Zhu J, Sun N, Song N, Xing Y, et al. Chlorotoxin peptide-functionalized polyethylenimine-entrapped gold nanoparticles for glioma SPECT/CT imaging and radionuclide therapy. *J Nanobiotechnol* [Internet]. 19 févr 2019 [cité 15 oct 2023];17(1):30. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/s12951-019-0462-6>
123. Sun N, Zhao L, Zhu J, Li Y, Song N, Xing Y, et al. <sup>131</sup>I-labeled polyethylenimine-entrapped gold nanoparticles for targeted tumor SPECT/CT imaging and radionuclide therapy. *International Journal of Nanomedicine* [Internet]. 11 juin 2019 [cité 15 oct 2023];14:4367-81. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.2147/IJN.S203259>
124. Samanta S, Le Joncour V, Wegrzyniak O, Rangasami VK, Ali-Löytty H, Hong T, et al. Heparin-Derived Theranostic Nanoprobes Overcome the Blood–Brain Barrier and Target Glioma in Murine Model. *Advanced Therapeutics* [Internet]. 2022 [cité 15 oct 2023];5(6):2200001. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/adtp.202200001>
125. Salvanou EA, Stellas D, Tsoukalas C, Mavroidi B, Paravatou-Petsotas M, Kalogeropoulos N, et al. A Proof-of-Concept Study on the Therapeutic Potential of Au Nanoparticles Radiolabeled with the Alpha-Emitter Actinium-225. *Pharmaceutics* [Internet]. 21 févr 2020 [cité 15 oct 2023];12(2):188. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7076693/>
126. Silva F, D’Onofrio A, Mendes C, Pinto C, Marques A, Campello MPC, et al. Radiolabeled Gold Nanoseeds Decorated with Substance P Peptides: Synthesis, Characterization and In Vitro Evaluation in Glioblastoma Cellular Models. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. janv 2022 [cité 15 oct 2023];23(2):617. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/2/617>
127. Sun X, Huang X, Yan X, Wang Y, Guo J, Jacobson O, et al. Chelator-Free <sup>64</sup>Cu-Integrated Gold Nanomaterials for Positron Emission Tomography Imaging Guided Photothermal Cancer Therapy. *ACS Nano* [Internet]. 26 août 2014 [cité 15 oct 2023];8(8):8438-46. Disponible sur: <https://doi.org/10.1021/nn502950t>
128. Bouché M, Hsu JC, Dong YC, Kim J, Taing K, Cormode DP. Recent Advances in Molecular Imaging with Gold Nanoparticles. *Bioconjugate Chemistry* [Internet]. 4 nov 2019 [cité 23 oct 2023]; Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/epdf/10.1021/acs.bioconjchem.9b00669>
129. Upadhaya P, Panwar Hazari P, Mishra AK, Dutta B, Hassan P, Patravale V. Nose to brain delivery of radiolabeled chemotherapeutic micelles: Meeting the unmet needs of brain tumors. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* [Internet]. 1 sept 2023 [cité 4 oct 2023];86:104700. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S177322472300552X>
130. Masoudian SK, Sadighi S, Abbasi A. Synthesis and Characterization of High Aluminum Zeolite X from Technical Grade Materials. *Bulletin of Chemical Reaction Engineering & Catalysis*. 18 juin 2013;8.

131. Weitkamp J. Zeolites and catalysis. *Solid State Ionics* [Internet]. 1 juin 2000 [cité 15 oct 2023];131(1-2):175-88. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167273800006329>
132. Piotrowska A, Męczyńska-Wielgosz S, Majkowska-Pilip A, Koźmiński P, Wójciuk G, Cędrowska E, et al. Nanozeolite bioconjugates labeled with  $^{223}\text{Ra}$  for targeted alpha therapy. *Nuclear Medicine and Biology* [Internet]. 1 avr 2017 [cité 15 oct 2023];47:10-8. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969805116302050>

## Annexe I. Produits de contraste iodés pour la TDM possédant une AMM pour l'imagerie cérébrale

Spécialité	DCI	Indications
<b>Iomeron®</b>	ioméprol	scanographie du cerveau et du corps...
<b>Iopamiron®</b>	iopamidol	Opacification des espaces sous-arachnoïdiens, intrarachidiens et intracrâniens (saccoradiculographies, myélographies, cisternographies computerisées)...
<b>Ominipaque®</b>	iohexol	TDM...
<b>Visipaque®</b>	iodixanol	TDM...
<b>Optiject®</b>	ioversol	240 et 300 : Réalisation de tomodensitométries crâniennes et du corps entier et réalisation de tomodensitométries crâniennes et du corps entier... 350: Réalisation de tomodensitométries crâniennes et du corps entier...
<b>Optiray®</b>	optiray	TDM...
<b>Xenetix®</b>	obitridol	TDM...
<b>Ultravist®</b>	iopromide	300 : Artériographie cérébrale et TDM.... 370 : TDM...
<b>Telebrix®</b> <b>Meglumine®</b>	acide ioxitalamique	TDM...

## Annexe II. Formules chimiques des radiotraceurs

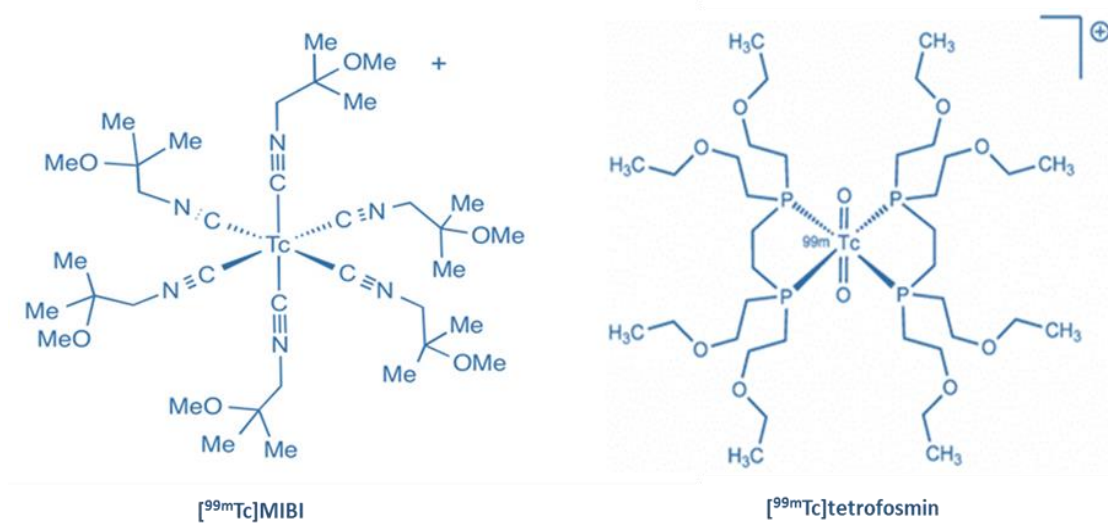


Figure 31: Formules chimiques des radiotraceurs disponibles pour l'imagerie TEMP sans AMM disposant de recommandations de l'ANOCEF.

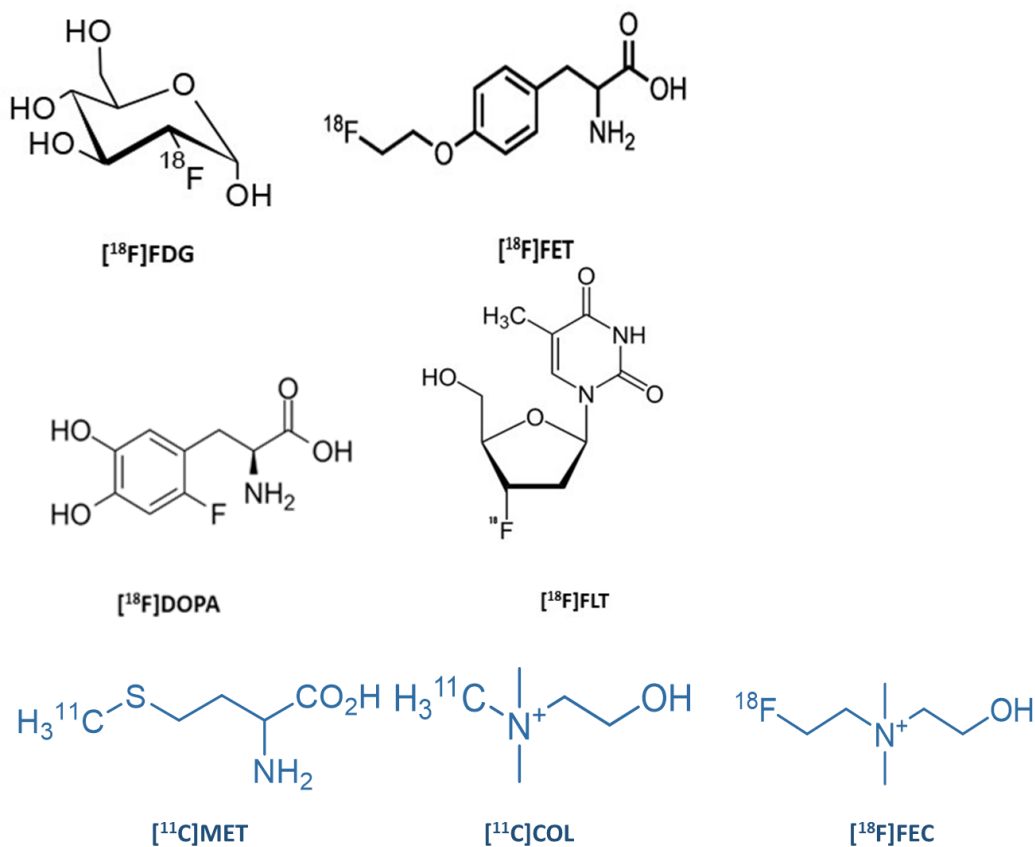


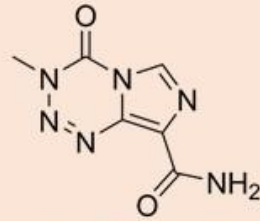
Figure 32: Formules chimiques des radiotraceurs disponibles pour l'imagerie TEP dans le diagnostic du glioblastome. En noir, les radiotraceurs disposants d'une AMM ou d'une AAC, en bleu ceux disposant de recommandations par l'ANOCEF.

## Annexe III : statut des radiotraceurs TEP utilisés pour le diagnostic des glioblastomes

Spécialité	DCI	Type d'autorisations	Indications
<b>Metatrace FDG®</b> <b>Gluscan®</b> <b>Glucotep®</b> <b>Flucis®</b>	fludésoxyglucose ( <sup>18</sup> F)	AMM	Détection en cas de suspicion raisonnable de récurrences pour les gliomes de grade de malignité élevé (III ou IV)
<b>Dopacis®</b>	fluorodopa (18F)	AMM	Détection, en cas de suspicion raisonnable, des récurrences ou de la maladie résiduelle dans le cas des tumeurs cérébrales primitives limitées aux gliomes de haut grade (grades III et IV)
<b>Dopaview®</b> <b>lasodopa®</b>	6-fluoro-(18F)-L-dihydroxyphénylalanine	AMM	Détection des récurrences ou de la maladie résiduelle en cas de suspicion raisonnable des tumeurs cérébrales primitives de tous grades évolutifs
<b>lasoglio®</b>	fluoroéthyl-L tyrosine (FET)	AMM	Caractérisation de lésions cérébrales évoquant un gliome, Guidage des biopsies en cas de lésions cérébrales évoquant un gliome Classification par grade d'un gliome, Définition des limites du tissu tumoral viable avant radiothérapie, Détection des masses tumorales viables après traitement en cas de suspicion de persistance ou de récurrence d'un gliome.

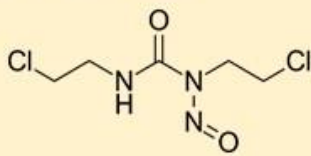
## Annexe IV. Formules chimiques des médicaments utilisés pour le traitement du glioblastome

### Agent alkylant

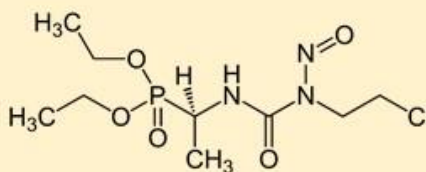


Témolozomide

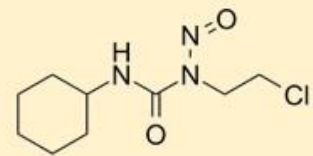
### Nitro-urées



Carmustine

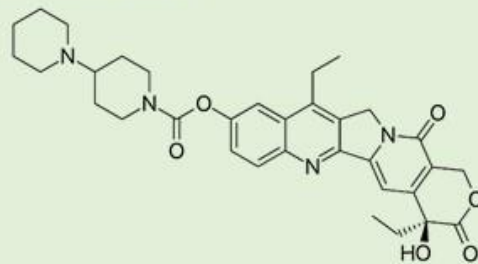


Fotémustine



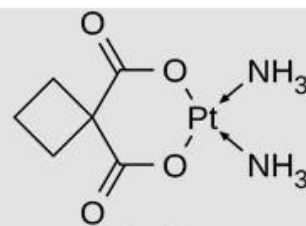
Lomustine

### Inhibiteur Topo-isomérase I



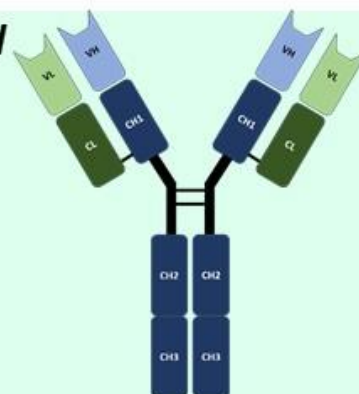
Irinotécan

### Dérivé platiné



Carboplatine

### Anticorps monoclonal



Bévacicumab

## Annexe V. Statut des médicaments utilisés pour le traitement du glioblastome

Spécialité	DCI	Type d'autorisations	Indications
<b>Temodal</b> ®	témzolomide	AMM	Des patients adultes atteints d'un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué en association avec la radiothérapie (RT) puis en traitement en monothérapie.  Des enfants à partir de 3 ans, des adolescents et des patients adultes atteints d'un gliome malin, tel que glioblastome multiforme ou astrocytome anaplasique, présentant une récurrence ou une progression après un traitement standard.
<b>Gliadel</b> ®	carmustine	AMM	GLIADEL implant est indiqué en traitement d'appoint de la chirurgie et de la radiothérapie chez les patients adultes présentant un gliome malin de haut grade nouvellement diagnostiqué.
<b>Muphoran</b> ®	fotémustine	AMM	Tumeurs cérébrales malignes primitives.
<b>Bélostine</b> ®	lomustine	AMM	Tumeurs cérébrales primitives et secondaires,
<b>Avastin</b> ®	bevacizumab	FDA	Traitement du glioblastome évolutif chez les patients adultes.  Après un traitement antérieur en monothérapie
<b>Erdafitinib</b> ®	erdafitinib	AAC	Traitement du glioblastome
<b>Invac</b> ®	invac-1	AAC	Traitement du glioblastome
<b>Paxalisib</b> ®	paxalisib	AAC	Traitement des gliomes
<b>Kimozo</b> ®	témzolomide	AAC	Traitement du glioblastome
<b>Trotabresib (Cc 90010)</b>	trotabresib (CC-90010)	AAC très précoce	Traitement du glioblastome

## Annexe VI. Listes des nanomédicaments disposant d'une AMM pour le traitement en oncologie ou l'imagerie

Spécialité	DCI	Type de nanoparticules	Indications
<b>Abraxane</b> ®	paclitaxel	Nanoparticules polymériques	Cancer des poumons avancé Cancer du sein métastatique Cancer de la prostate métastatique
<b>Daunoxome</b> ®	daunorubicine	Liposome pegylé	Sarcomes de Kaposi associé aux patients VIH
<b>Doxil</b> ® <b>Caelyx</b> ®	doxorubicine	Liposome pegylé	Cancer des ovaires Myélomes multiples Sarcomes de Kaposi associé aux patients VIH
<b>Feridex</b> ® <b>Endorem</b> ®	nanoparticules métalliques	Nanoparticules métalliques	Imagerie cancer du foie
<b>Gastromark</b> ® <b>Lumirem</b> ®	nanoparticules métalliques	Nanoparticules métalliques	Imagerie des structures abdominales
<b>Megace es</b> ®	acétate de megestrol	Dispersion nanocristalline	Cancer du sein
<b>Mugard</b> ®	bain de bouche en hydrogel	Nanogel	Cancer de la tête et du cou
<b>Myocet</b> ®	doxorubicine	Liposome	Cancer du sein métastatique
<b>Oncospar</b> ®	mifamurtide	Liposome	Ostéosarcome
<b>Oncospar</b> ®	promédicament de la mpeg-asparaginase	Nanoparticules pegylées	Leucémie lymphoblastique aiguë
<b>Optison</b> ®	agent de contraste pour échographie	Microsphères d'albumine humaine	Echographie
<b>Resovist</b> ®	nanoparticules métalliques	Nanoparticules métalliques	Imagerie cancer du foie
<b>Sonovue</b> ®	agent de contraste pour échographie	Microsphères de phospholipides	Echographie

**Résumé :** Le glioblastome est la tumeur du système nerveux central majoritaire (77 à 81% des cas) et la plus agressive (survie moyenne de 12 à 15 mois). Un diagnostic rapide et précis est un facteur essentiel pour confirmer et améliorer le pronostic du patient. Les techniques de références (IRM et biopsie) ne permettent pas de mettre en évidence un point essentiel pour le choix du traitement : le métabolisme tumoral impliqué. Les imageries répondant à ce critère sont les imageries nucléaires TEP et TEMP rarement utilisées à l'heure actuelle dans le diagnostic du glioblastome par le manque de spécificité des molécules employées, leur impossibilité de passer la BHE....Les nanoparticules permettent d'envisager des solutions. En effet, il existe une grande diversité de nanoparticules de par leur composition, leur nature chimique, leur taille ou encore leur forme. De ce fait, elles sont testées avec différents radionucléides, ou encore avec différentes fonctionnalisations de surface pour un adressage tumoral spécifique afin de limiter les effets indésirables pour le patient. De plus, leur grande versatilité permet une utilisation à des fins diagnostiques, thérapeutiques et par leur association à des fins théranostiques. Les nanoparticules sont des molécules récentes qui ne cessent de démontrer leurs intérêts dans le développement de nouveaux médicaments au niveau précliniques et cliniques pour le traitement du glioblastome.

**Mots-clés :**

- Glioblastome
- Imagerie TEP
- Nanoparticules
- Radiothérapie
- Imagerie TEMP
- Theranostic