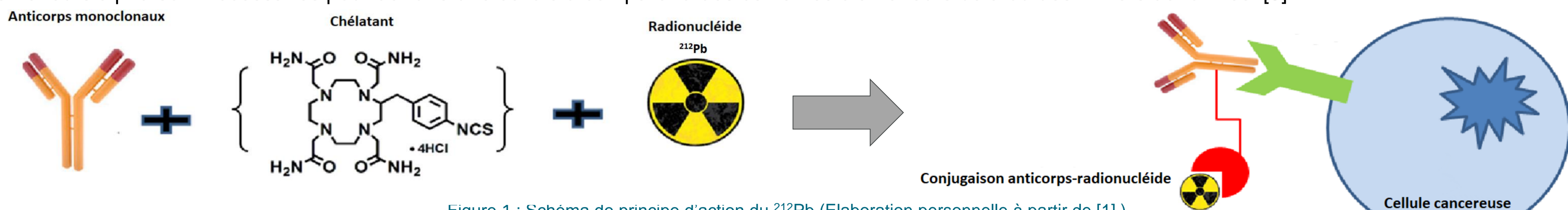


**Introduction : L'alphathérapie ciblée repose sur un concept simple : combiner la capacité de molécules biologiques à cibler les cellules cancéreuses avec le potentiel de destruction des émetteurs alpha dans un rayon d'action limité.**

**La résultante de cette combinaison est un pouvoir cytotoxique accru sur les cellules cancéreuses tout en limitant la toxicité aux cellules saines environnantes grâce au court rayon d'action des alpha dans les tissus (quelques rangées cellulaires). [5]**

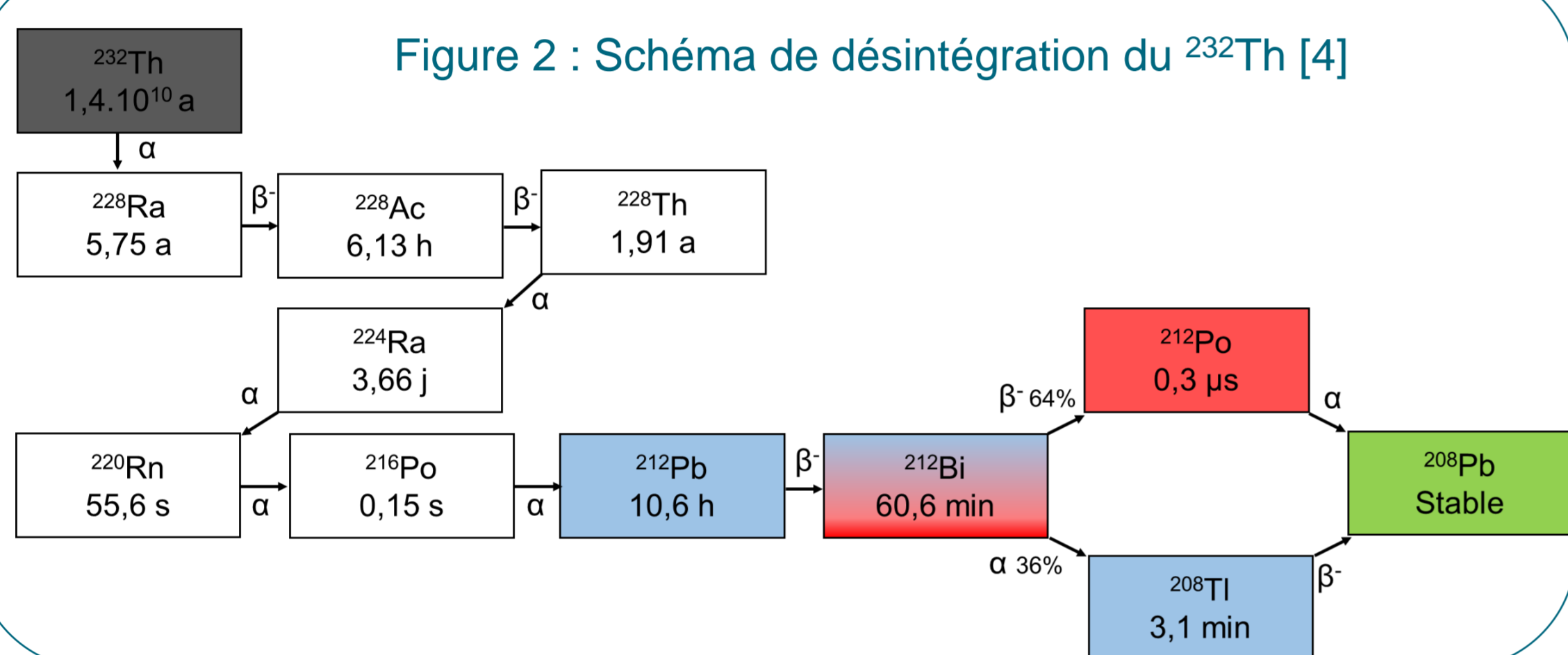
#### 1. Etat des connaissances

La décroissance alpha se caractérise par l'émission d'un noyau d'hélium. L'importante énergie linéique de transfert (TEL) de cette particule va provoquer des cassures aux brin d'ADN des cellules à proximités. Les émetteurs alpha sont par conséquent considérés comme les agents les plus cytotoxiques : moins de 5 émetteurs alpha sont nécessaires pour détruire une cellule à comparer à des centaines d'émetteurs bêta ou des milliers de toxines. [5]



\*La taille d'une cellule avoisine les 20  $\mu\text{m}$

Figure 2 : Schéma de désintégration du  $^{232}\text{Th}$  [4]



Le  $^{212}\text{Pb}$  qui est injecté dans le corps humain donne naissance au  $^{212}\text{Bi}$  par désintégration bêta qui agirait sur la cellule. Il est nécessaire de pouvoir cibler précisément les cellules tumorales à traiter. L'alpha-immunothérapie repose sur l'association du radioélément avec un anticorps dont l'antigène se trouve à la surface des cellules tumorales ciblées. Un tel ligand (Chélatant) a été trouvé pour le  $^{212}\text{Pb}$ . Le complexe chimique dont fait partie l'atome radioactif reconnaît les antigènes présents à la surface des cellules cancéreuses. Lors de la désintégration alpha l'énergie est alors déposée sur une distance de  $100 \mu\text{m}^*$  les cellules cancéreuses seront alors particulièrement vulnérables aux particules alpha qui les traversent. Cette plus grande efficacité permet de diminuer la quantité injectée limitant ainsi l'impact sur les tissus sains. [6]

#### 2. Matériels et méthodes

Lors de la désintégration des atomes, des interactions se font avec l'ADN contenue dans les cellules. Ces interactions peuvent entraîner des cassures simple-brin (sublétales) ou dans l'idéal double-brins (létales).

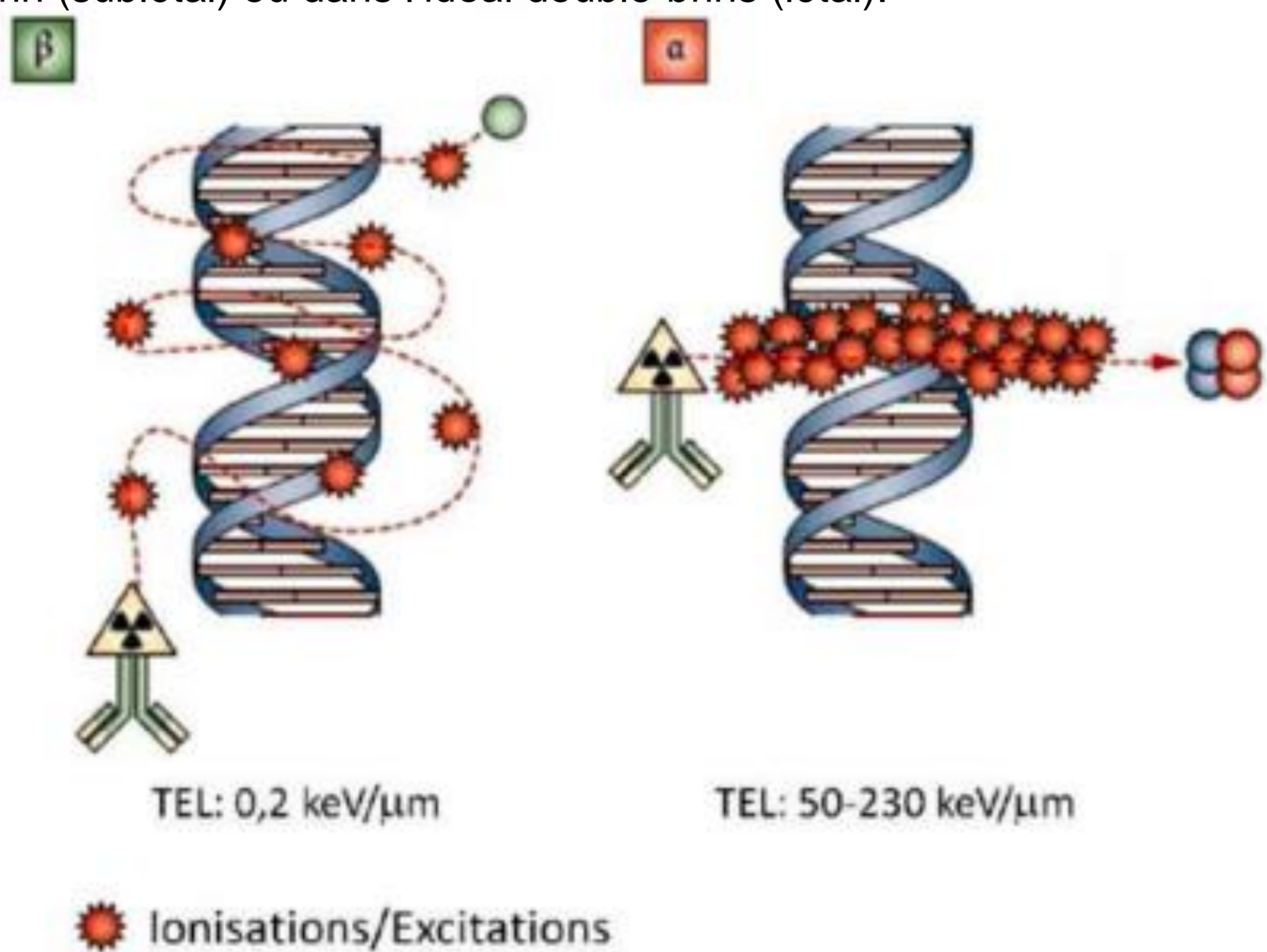


Figure 3 : Interactions avec l'ADN cellulaire : comparaison des TEL entre les rayonnements  $\alpha$  et  $\beta$  (Elaboration personnelle à partir de [2])

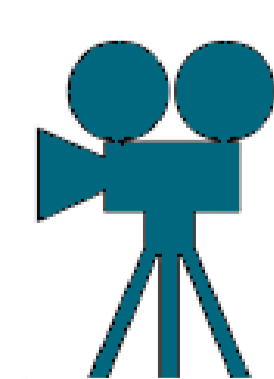
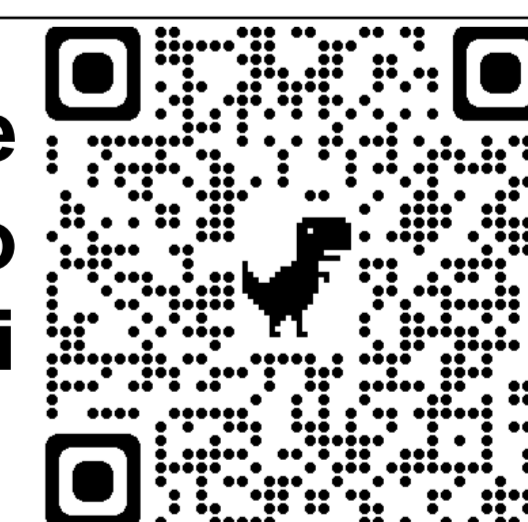
#### 3. Résultats et interprétations

Programme	Indication (cible)	Discovery	Pre-IND	Phase 1	Phase 2/3	Partenaires
AlphaMedix™ (ORM2110)	Tumeurs neuroendocrines (récepteurs somatostatine)	Progressing				RadioMedix
$^{212}\text{Pb}$ -PRIT	Tumeurs solides (non révélé)	Progressing				Roche
$^{212}\text{Pb}$ -NNV003	Leucémies	Progressing				NORDIC NANOVECTOR
$^{212}\text{Pb}$ -PDC	Tumeurs solides (radeau lipidique)	Progressing				CELECTAR BIOSCIENCES
$^{212}\text{Pb}$ -PRRT	Tumeurs solides (plusieurs cibles)	Progressing				oranomed

Figure 4 : Avancée des études [3]

Lors d'une première étude d'efficacité préclinique un seul cycle de  $10 \mu\text{Ci}$  de  $^{212}\text{Pb}$  a permis de multiplier la durée de vie moyenne des souris par un facteur 2.4. L'efficacité a ensuite été améliorée en administrant 3 cycles de  $^{212}\text{Pb}$  et en rapprochant les cycles de trois à deux semaines. L'efficacité a encore été optimisée en ajoutant un agent radiosensibilisant, donné en combinaison avec trois cycles de  $^{212}\text{Pb}$ . Ces conditions ont conduit à 79% d'animaux sans tumeur après plus de 30 semaines de suivi. [7]

**Conclusion : Le procédé de purification mis en œuvre au Laboratoire Maurice Tubiana (LMT) par Orano med pour obtenir le  $^{212}\text{Pb}$  est une grande avancée dans le développement de thérapie métabolique et dans le traitement du cancer. En 2021, Orano Med a investi plus de 10 millions d'euros multipliant par 5 ses capacités de production en  $^{212}\text{Pb}$ . [8] Le cancer touche aujourd'hui près de 3,8 millions de français. L'alphathérapie ciblée vient compléter l'arsenal des médecins dans l'objectif de sauver des vies.**



Bibliographie : [1] AIMS Med Sci, 2015. Schematic representation of radioimmunoconjugate with  $^{212}\text{Pb}$ -TCMC-trastuzumab targeting HER2 ; [2] ramogidagroup, 2011. POUGET J-P. / NAVARRO TEULON I., Targeted Radionuclide Therapy Rev. Clinical oncology ; [3] Oranomed, 2020. Pipeline : Un pipeline diversifié de molécules marquées au  $^{212}\text{Pb}$  ; [4] Le Du A., 2011. Thèse sur l'étude des générateurs in vivo Pb-212/Bi-212 et U-230/Th-226 pour la radiothérapie alpha ciblée. Université de Nantes ; [5] oranomed.com, 2019. L'alphathérapie ciblée : une option efficace dans la lutte contre le cancer ; [6] laradioactivite.com, 2019. Les thérapies métaboliques ; [7] oranomed.com, 2019. Un pipeline diversifié de molécules marquées au  $^{212}\text{Pb}$  ; [8] orano.group.fr, 2021. Orano Med inaugure l'extension du Laboratoire Maurice Tubiana et son Centre de Recherche & Développement