

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS UNIVERSITÉ DE
TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2025-2026

N°122

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

Par
ALIX LASSIN

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE
17 décembre 2025

La thérapie par ligand de l'antigène membranaire spécifique de la prostate marqué à l'Actinium-225 : défis, opportunités, impacts sur la pratique

JURY

Président :

Pr Nicolas Arlicot, PU-PH Professeur d'Université Praticien Hospitalier à Tours

Membres :

Stéphanie Chêne, pharmacien au laboratoire pharmaceutique Novartis

Enzo Guyot, pharmacien au laboratoire pharmaceutique Novartis

ANNEE : 2025 - 2026

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Amélie FOUCAULT, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDEAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

18 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

31 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSION	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANNOY	Damien	GALENIQUE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	Filière Officine
---------------	----------	------------------

1 EAST

CHOTTIN	Emilie	Pharmacologie
SENECHAL	Olivier	Pharmacologie

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

2 ATER

DUSSART	Romain	CHIMIE ANALYTIQUE
PIATELLI	Emma	MICROBIOLOGIE - BACTERIOLOGIE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

THIERNEY	Mégane	ANGLAIS
----------	--------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD

MEVELEC

MOIRE

Mathieu

Marie-Noëlle

Nathalie

INRAE

INRAE

INRAE

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Date : 17/12/2025

L'étudiant

Alix Lassin

Le Doyen de la Faculté

Professeur Denys BRAND

Remerciements

Je souhaite tout d’abord exprimer ma profonde gratitude à mon Directeur de thèse académique et Président du jury, le **Professeur Nicolas Arlicot**, pour son encadrement et sa confiance tout au long de ce travail. Cette thèse s’inscrit dans la continuité de mon expérience au sein de l’équipe des Affaires Médicales RLT de Novartis, et sa réalisation n’aurait pas été possible sans le soutien inestimable de mes collègues.

Je remercie sincèrement toutes les personnes qui m’ont accordé leur confiance, accompagnée dans mon parcours et aidée à grandir pour atteindre cette étape. Ma gratitude va tout particulièrement à **Stéphanie Chêne**, passée du rôle de maître de stage à celui de directrice de thèse. Elle a su me transmettre sa passion pour la radioligand therapy et pour l’innovation thérapeutique en général, m’accompagner, me challenger aux moments opportuns, et m’offrir de précieuses opportunités pour la suite de mon parcours.

Je tiens également à remercier toute l’équipe médicale, sans qui cette expérience n’aurait pas été aussi riche humainement et professionnellement. Son accueil chaleureux a rendu mon départ d’autant plus difficile. Un grand merci à **Maxime Le Duin, Élise Duperray, Julien Ledain, Marine Aubry-Asserin, Véronique Vivona-Clair, Gwenaël Dénéchère, Anne-Sophie Clouet, Oualid Benayache, Benoît Ohlmann, Judith Cohen et Qodsse Ymlahi Ouazzani**. Une mention spéciale à **Alix Douillet**, mon binôme depuis le début de cette aventure, et à **Enzo Guyot**, véritable grand frère au sein de cette équipe, qui continue de m’encourager dans ma carrière, notamment en faisant partie du jury de cette thèse.

La présence et la disponibilité constantes de l’équipe marketing au siège ont rendu le travail au bureau bien plus agréable. Merci à **Justine Viseux, Anne-Sophie Jolly, Jérôme Theas, Sabrina Richeboeuf et Sarah Hamida**, ainsi qu’à mes collègues devenus amis : **Anaëlle Fleury, Maxence Leblanc, Carla Amadio, Elina Coquery et Annelyse Mourot**.

Je n’oublie pas ceux qui ont marqué mon parcours académique et continuent d’être à mes côtés aujourd’hui :

Merci à l'équipe académique de la Faculté de Pharmacie de Tours pour leur accompagnement depuis mes premiers pas dans le domaine de la pharmacie.

Merci à mes amis de la faculté de pharmacie de Tours : **Clémence Aygnac, Lucie Caillaudaud, Kenza Bricha, Justine Lasquelléc, Sibylle Monin, Éloïse Verdun, Julia Lenain et Géraud Jousselin**, à ma marraine de cœur **Charlotte Rangdé**, ainsi qu'à ma fillote de cœur **Inès Renard**.

J'exprime aussi ma gratitude à mes amis de la faculté de médecine de Tours : **Baptiste Bègue, Angèle Poprawa, Pierre Moire, Guillaume Hechard, Antoine Perrin, Marguerite Pouenat, Justine Alibert et Grégoire Marcollet**.

Je dédie également cette thèse à mes partenaires de toujours, rencontrés au lycée ou à la faculté, qui ont su illuminer et animer toutes ces années d'études : **Adrien Duchêne, Paul Harnay, Yasmine Miri, Marianne Nerguti, Mohamed Hachiri, Antonella D'Amico, Victor Caudart, Oriane Raffard, Camilia Qassym, Mathilde Doublet et Charlotte Lempereur**.

Merci enfin à **Manon Esteban**, pour son soutien sans faille tout au long des derniers mois et pendant les jours intenses de préparation de cette thèse.

Rien de tout cela n'aurait été possible sans l'amour et le soutien inconditionnels de mes parents, **Arnault et Magali Lassin**, ainsi que de mon frère, **Henno**.

Enfin, je remercie toutes celles et ceux qui, même non cités ici, m'ont apporté leur soutien, leur bienveillance et leur amitié, de près ou de loin.

Table des matières

INTRODUCTION	1
I. LA RADIOACTIVITE DANS LE DOMAINE DE LA MEDECINE	5
A. HISTOIRE DE LA RADIOACTIVITE	5
B. LA THERANOSTIQUE, UNE NOUVELLE APPROCHE	6
C. LES PREMIERS PRODUITS DE RADIOTHERAPIE INTERNE VECTORISEE : MEDICAMENTS A BASE DE LUTECIUM	7
a. Lutathera® : ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	7
b. Pluvicto® : ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	8
II. L'ACTINIUM-225 COUPLE AU PSMA : CARACTERISTIQUES ET DEVELOPPEMENT	10
A. PROPRIETES CHIMIQUES ET RADIOCHIMIQUES	10
a. L'Actinium-225 comme isotope radioactif	10
b. Les méthodes de production de l'Actinium-225	13
c. PSMA-617 (ligand de 1 ^{ère} génération) et le PSMA-R2 (ligand de 2 ^{ème} génération) comme ligands	15
B. MECANISME D'ACTION THERAPEUTIQUE	17
C. INDICATIONS CLINIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIE	18
a. Épidémiologie du Cancer de la prostate	18
b. Physiopathologie du cancer de la prostate	21
c. Stratégie thérapeutique du cancer de la prostate	26
D. SYNTHÈSE DES ETUDES CLINIQUES	36
a. AcTION : évaluation de la dose de l' ²²⁵ Ac-PSMA-617	36
b. SatisfAction : évaluation de la dose de l' ²²⁵ Ac-PSMA-R2	38
c. PSMAcTION	41
d. ActFIRST	42
E. AUTRES ETUDES EN COURS UTILISANT UNE THERAPIE PAR ACTINIUM-225 COUPLE AU PSMA : L'ARRIVÉE DE LA CONCURRENCE	44
a. Etude TATCIST	44
b. Etude ProTACT	45
c. Etude ACCEL	46
d. Etude Converge-01	46
e. Etude AlphaBreak	47
III. INTEGRATION DE L'²²⁵AC-PSMA DANS LES CENTRES RIV EXPERTS : ENJEUX MEDICAUX ET ORGANISATIONNELS	49
A. ACCOMPAGNEMENT DES PROFESSIONNELS DE SANTE DANS LA MISE EN PLACE DE L'ACTINIUM DANS LES CENTRES RIV	49
B. CHANGEMENTS ET EVOLUTIONS DANS LA LOGISTIQUE ET LES EQUIPES MEDICALES	51
a. Les autorisations réglementaires	52
b. Le matériel nécessaire à la pratique de la RIV	53
c. Personnel impliqué dans la prise en charge du patient traité par RIV	54
d. L'arrivée de l'Actinium dans les centres	56
C. CIRCUIT DU MEDICAMENT PAR ACTINIUM : NOUVEAUX RISQUES A PRENDRE EN CONSIDERATION	58
a. L'approvisionnement de l'Actinium-225 et son contrôle qualité	58
b. Focus sur la réglementation : radioprotection liée aux produits RIV	60
c. Le circuit de l' ²²⁵ Ac-PSMA au sein des centres RIV	64
d. Place de la thérapie par Actinium dans la stratégie thérapeutique : une compétition avec le Lutécium ?	69
e. Communication sur les données sur l'Actinium	72
CONCLUSION	77

Liste des abréviations :

²²⁵Ac : Actinium-225

²¹³At : Astate-213

²⁰⁹Bi : Bismuth-209

²¹³Bi : Bismuth-213

²²¹Fr : Francium-221

¹⁷⁷Lu : Lutécium-177

Adacap : Advanced Accelerator Applications

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AFU : Association Française d’Urologie

ALP : Phosphatase Alcaline

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AP : Accès précoce

ASNR : Autorité de sûreté nucléaire et de radioprotection

AUA : American urological association

BAC : Blocage androgénique complet

BRCA1/2 : Breast Cancer 1/2

CaP : Cancer de la prostate

CHU : Centre hospitalier Universitaire

CLCC : Centre de lutte contre le cancer

CPHSm : Cancer de la prostate hormono-sensible métastatique

CPRCm : Cancer de la prostate résistant à la castration métastatique

CPRCnm : Cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique

CPC : Cadre de prescription Compassionnel

CT : Computed Tomography

DCR : Taux de contrôle de la maladie

DOR : Durée de la réponse

EAU : European association of urology

EIs : évènements indésirables

EMA : Agence Européenne du Médicament

GBq : Giga Becquerel

HDJ : Hospitalisation de jour

HRR : Homologous Recombination Repair (Recombinaison Homologue)

HTNG : Hormonothérapie de seconde génération

IDE : Infirmière diplômée d'état

IIT : Essai initié par l'investigateur

In-111 : Indium-111

iPARP : Inhibiteur de la poly-ADP ribose polymérase

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IV : intra-veineuse

kBq : Kilo Becquerel

keV : KiloélectronVolt

LDH : Hormone Luténisante

LHRH : Hormone de libération de la lutéinostimuline

LMC : Leucémie myéloïde chronique

MBq : Méga Becquerel

MDT : Dose maximale tolérée

MERM : Manipulateur en électro-radiologie médicale

MRP : Médicament radiopharmaceutique

nL : nombre de ligne

OMPC : Cancer de la prostate oligométastatique

ORR : Taux de réponse objective

PCWG3 : Prostate Cancer Working Group 3

PdS : Professionnel de santé

PEC : Prise en charge

PPGL : Phéochromocytomes/paragangliomes

PSA : Antigène spécifique de la prostate

PSA50 : Baisse supérieure ou égale à 50 % de la valeur du PSA par rapport à la valeur initiale

PSMA : Antigène membranaire spécifique de la prostate

PT : Prostatectomie totale

RP2D : Dose recommandée pour la phase 2

RB : Récidive biologique

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

RDE : Dose recommandée pour l'expansion

RIV : Radiothérapie interne vectorisée

RT : Radiothérapie

RTE : Radiothérapie externe

SA : Substance Active

SAd : Suppression Androgénique

SFMN : Société française de médecine nucléaire

SFRP : Société française de radioprotection

SG : Survie globale

SOFRA : Société française de Radiopharmacie

SPECT : Single photon emission computed tomography

SSP : Survie sans progression

SSPr : Survie sans progression radiologique

SSTR : Récepteurs à la somatostatine

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie à émission de positons

TLE : Transfert Linéique d'Energie

TR : Touché rectal

TTSE : Temps avant l'apparition du premier évènement squelettique

TTSTP : Temps avant la première progression radiographique des tissus mous

Liste des figures :

Figure 1 : Situation actuelle de la RIV : différentes phases de développement en fonction des laboratoires pharmaceutiques.....	3
Figure 2 : Mécanisme d'action du ^{177}Lu -PSMA-617	9
Figure 3 : Schéma de désintégration de l'Actinium-225	10
Figure 4 : Comparaison des effets observés sur l'ADN des particules α et β dans les tissus....	11
Figure 5 : Composition d'une molécule de radiothérapie interne vectorisée	17
Figure 6 : Processus de production, mécanisme d'action et biodistribution de l'Actinium-225 dans l'organisme.....	18
Figure 7 : Graphique estimant l'incidence et la mortalité liées au cancer de la prostate.	20
Figure 8 : Schéma représentant le développement du cancer de la prostate dans le tissu prostatique	21
Figure 9 : Schéma de l'évolution du cancer de la prostate, les différents stades.....	23
Figure 10 : Stratégie thérapeutique dans le CPHSm.....	32
Figure 11 : Recommandations de l'AFU 2024-2026 sur la prise en charge du cancer de la prostate résistant à la castration métastatique.....	34
Figure 12 : Diagramme de Sankey illustrant les séquences de traitement reçues par les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique sensible aux hormones (CPHSm) et par ceux atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) de première, deuxième et troisième lignes.....	35
Figure 13 : Schéma du design de l'étude ActION	38
Figure 14 : Schéma du design de l'étude SatisfActIon.....	39
Figure 15 : Schéma du design de l'étude PSMActION.....	42
Figure 16 : Schéma du design de l'étude ActFIRST	43
Figure 17 : Flacon du Pluvicto®	68
Figure 18 : Flacon du Lutathera®	68

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Tableau comparatif des caractéristiques biochimiques des particules α et β	12
Tableau 2 : Tableau comparatif des caractéristiques du PSMA-R2 et du PSMA-617.....	16
Tableau 3 : Classification d'Amico utilisée pour le stade localisé du CaP.....	23

Tableau 4 : Tableau définissant la récurrence biologique en fonction des traitements reçus au stade localisé.....	24
Tableau 5 : Précautions à respecter par les proches des patients traités par RIV.....	61

Liste des annexes :

Annexe 1 : Interview du premier médecin nucléaire	89
Annexe 2 : Interview du deuxième médecin nucléaire	93
Annexe 3 : Interview du troisième médecin nucléaire en duo avec un radiopharmacien	96
Annexe 4 : Extrait des 11 recommandations du rapport du GPMED sur la réévaluation des recommandations sur les conditions d'utilisation du Lutécium-177 en médecine nucléaire, datant de 2016.....	98
Annexe 5 : protocole de radioprotection appliqué à un centre faisant des essais cliniques sur l'Actinium.....	100

Introduction

D'après un article du Fierce Pharma, journal rapportant les dernières actualités des industries pharmaceutiques, sorti le 10 janvier 2025, « La ruée de l'industrie biopharmaceutique vers le développement de produits radiopharmaceutiques pour le traitement du cancer est similaire au boom que l'industrie a connu avec les anticorps conjugués. »¹ En effet, les radiomédicaments sont, aujourd'hui, le nouvel espoir face aux cancers.

Bien que la recherche en médecine nucléaire existe depuis plus de 100 ans, c'est depuis quelques années qu'elle connaît une réelle rupture, et plus particulièrement dans le domaine de la théranostique.

La théranostique est un terme utilisé pour décrire l'utilisation d'une même cible pour le diagnostic et la thérapeutique d'une pathologie donnée².

Depuis son apparition, d'importantes recherches et de nombreuses études ont été réalisées dans ce domaine, menant à la naissance de nouvelles combinaisons de molécules théranostiques indiquées pour des cancers bien spécifiques.

La technologie utilisée pour ces molécules est très prometteuse, et d'autres molécules ayant de nouvelles indications dans le domaine de l'oncologie ne vont cesser de voir le jour.

Grâce à l'avènement de la radiothérapie interne vectorisée ou RIV, il y a une vingtaine d'années, de plus en plus de cancers sont traités. La RIV est une radiothérapie couplant un radionucléide à un ligand spécifique d'un récepteur présent sur les cellules tumorales ou dans le microenvironnement tumoral, permettant au radionucléide d'irradier les éléments tumoraux de manière ciblée³. Le premier radionucléide à s'inscrire dans cette définition est l'iode-131, dans le traitement du cancer de la thyroïde².

Aujourd'hui, Novartis, laboratoire pharmaceutique suisse, commercialise deux molécules de RIV : le Lutathéra® (¹⁷⁷Lu-DOTATATE) indiqué dans les tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP), ainsi que le Pluvicto® (¹⁷⁷Lu-PSMA-617) indiqué dans le cancer de la

prostate. La RIV est administrée aux patients dans les services de médecine nucléaire des hôpitaux publics ou dans des centres spécialisés. Le manque d'attractivité que connaissent, aujourd'hui, les centres hospitaliers universitaires (CHU) et les centres de lutte contre le cancer (CLCC) a des répercussions sur l'activité de la RIV car elle est essentiellement pratiquée dans ces centres. Les centres privés attirent de plus en plus de professionnels de santé (PdS) désertant les CHU et CLCC. Cela crée un manque de personnel qualifié (davantage marqué dans les services de médecine nucléaire car cette spécialité requiert des qualifications supplémentaires) et une surcharge de travail pour les PdS et paramédicaux restants.

Novartis et, plus précisément, son département des Affaires Médicales (AM) se voient de plus en plus confrontés à ces problématiques.

Par ailleurs, dans le domaine de la RIV, de nombreuses autres molécules sont, actuellement, en phase de recherche clinique. Comme représenté sur le graphique, Figure 1, le paysage de la RIV s'élargit à de nouveaux laboratoires pharmaceutiques qui proposent de nouvelles molécules ayant les mêmes indications ou des indications différentes, à des stades de recherche clinique plus ou moins avancés⁴.

Notamment, les molécules à base d'Actinium-225, représentées par des losanges entourés en prune sur la Figure 1, représentent un nouveau souffle dans le monde de la RIV, après le Lutécium-177. Effectivement, dans une interview donnée par Kevin Dunleavy du journal Fierce Pharma, le PDG de PanTera, Sven Van Den Berghe, a déclaré : « Le Lutécium-177 est actuellement en plein essor. La prochaine révolution arrive juste après, avec l'Actinium-225, et elle nécessite un itinéraire de production complètement différent. »¹

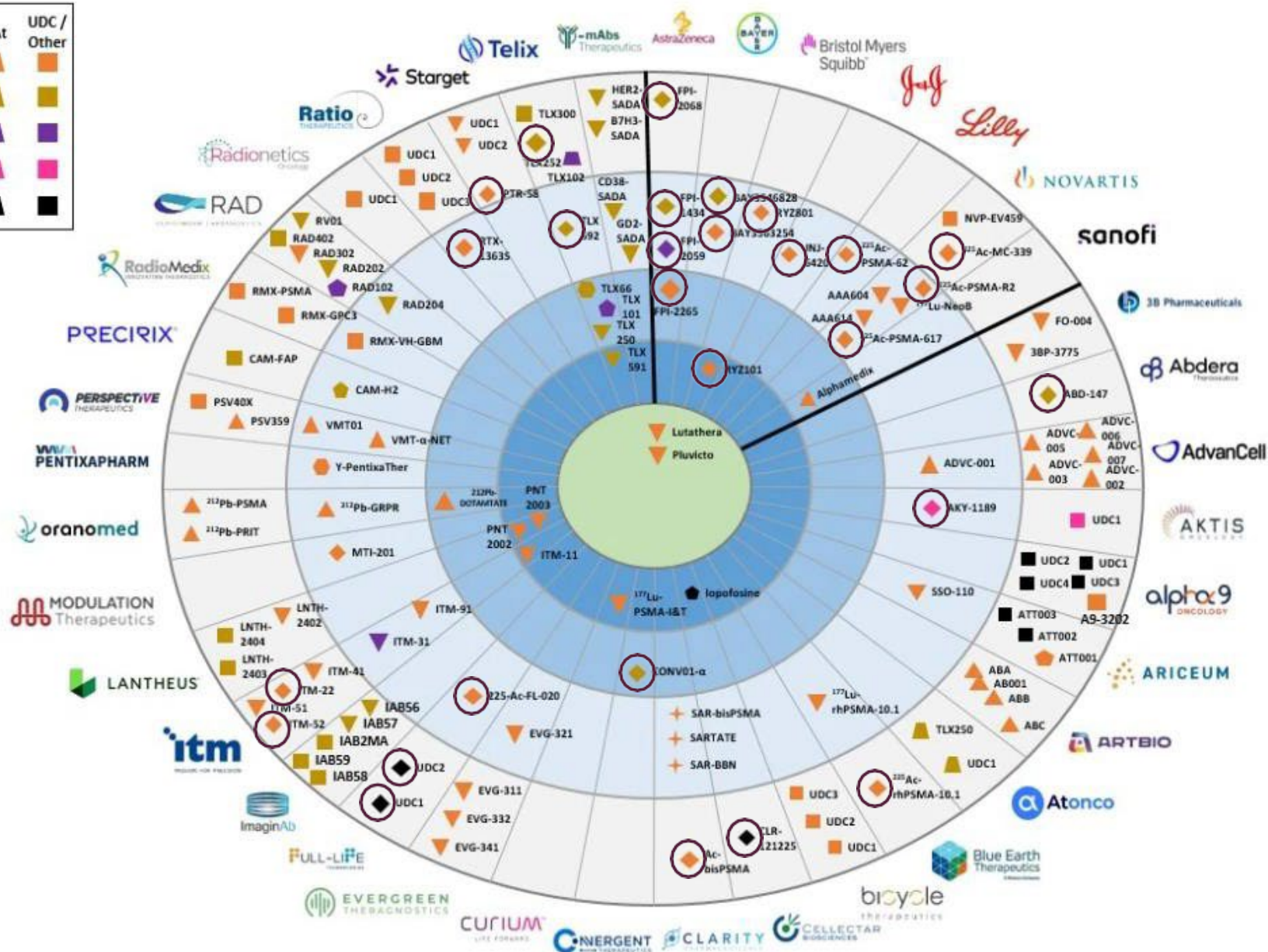
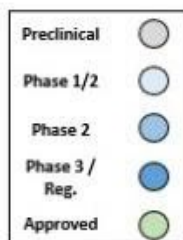
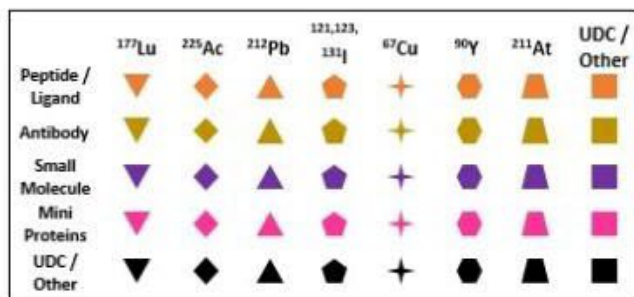


Figure 1 : Situation actuelle de la RIV : différentes phases de développement en fonction des laboratoires pharmaceutiques

Le laboratoire Novartis, important acteur de la RIV, détient deux molécules, aujourd'hui en phase d'essais cliniques : l' ^{225}Ac -PSMA-R2 et l' ^{225}Ac -PSMA-617. Ces dernières sont deux nouvelles molécules indiquées dans le cancer de la prostate⁵.

Il est nécessaire d'analyser la présente situation pour ensuite prévoir et anticiper l'arrivée de cette nouvelle thérapie à base d'Actinium-225 dans les hôpitaux et les centres pratiquant la RIV. Pour cela, l'équipe médicale de Novartis travaille sur les différents leviers d'action existants et potentiels, qui permettraient d'intégrer de la manière la plus fluide, la thérapie à l' ^{225}Ac -PSMA, en prenant en compte toutes les étapes du développement du produit jusqu'à son administration chez le patient.

Le présent travail s'inscrit dans le cadre de la thèse d'exercice pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie. Il restitue 1 an et 6 mois passés au sein du département des AM d'Advanced Accelerator Applications (Adacap)/Novartis.

Pour ce faire, seront étudiés dans ce document, les défis, les opportunités ainsi que l'impact des thérapies par ^{225}Ac -PSMA dans les pratiques cliniques actuelles. Il se divise en trois grandes parties : la première traite des caractéristiques et du développement propre de l' ^{225}Ac -PSMA, la deuxième partie se concentre sur l'intégration de cette thérapie dans les pratiques actuelles en s'appuyant sur des témoignages de médecins nucléaires, et la troisième partie se concentre sur la stratégie médicale à mettre en place au sein du laboratoire Novartis pour intégrer le plus fluidement possible la thérapie par Actinium-225 dans les centres RIV.

I. La radioactivité dans le domaine de la médecine

Avant d'aborder la radiothérapie interne vectorisée utilisant l'Actinium-225, il est essentiel de revenir sur le parcours historique de cette méthode thérapeutique innovante. La découverte de la radioactivité au 19^{ème} siècle marque le début d'une longue évolution ponctuée d'étapes majeures au cours des deux siècles suivants. Comprendre ce contexte historique est indispensable pour saisir les enjeux actuels liés au développement et à la mise en œuvre de la RIV.

A. Histoire de la radioactivité

Comme mentionné précédemment, la radioactivité fut découverte au 19^{ème} siècle, plus précisément, en 1896, par Henri Becquerel, qui donnera son nom à l'unité de mesure qui permet de quantifier la radioactivité. Cet homme est un radiophysicien français qui a réussi à démontrer que l'uranium émettait un rayonnement propre, persistant dans le temps.

Par la suite, Marie Curie donna son nom au phénomène et, avec l'aide de Pierre Curie, ils découvrirent deux nouveaux éléments : le polonium et le radium. Le radium est 400 fois plus radioactif que l'uranium. Le couple les surnommait « nos enfants radioactifs » pour avoir passé des années à les extraire, grain après grain. Ils découvrirent que ces deux éléments étaient d'une puissance sans précédent. A l'époque, les carnets détruits et les mains brûlées des deux chercheurs en témoignaient^{6,7,8}.

Marie Curie voyait le potentiel médical de ses « enfants radioactifs » et leur utilisation commença durant la première guerre mondiale à travers des camions équipés de rayons X, appelés « les petites Curies ». Ils ont permis de sauver des milliers de soldats.

Ces travaux fondamentaux ont valu à Becquerel et aux Curie le prix Nobel de physique en 1903, puis à Marie Curie le prix Nobel de chimie en 1911 pour ses travaux sur le radium.

L'histoire de la radioactivité s'est ensuite accélérée avec la création, en 1934, des premiers éléments radioactifs artificiels par Irène et Frédéric Joliot-Curie. Cette avancée a permis la maîtrise de la radioactivité et son utilisation dans de nombreux domaines, notamment la médecine, l'industrie et la recherche scientifique^{6,7,8}.

L'utilisation de la radioactivité à des fins médicales ne cesse d'évoluer depuis ces découvertes. Au début, elle trouvait écho dans le diagnostic et, aujourd'hui, également dans la thérapie. En alliant les deux utilisations, la théranostique voit le jour².

B. La théranostique, une nouvelle approche

Comme son nom l'indique, la théranostique combine diagnostic et thérapie au sein d'une même approche, c'est la contraction de ces deux termes qui est à l'origine de ce néologisme. Elle désigne l'utilisation d'agents spécifiques capables, à la fois, de localiser et de traiter les cellules cancéreuses :

- Observation de la maladie,
- Traitement de la maladie observée,
- Observation de la réponse au traitement.

La RIV est l'application la plus aboutie du concept théranostique en oncologie. Cette technique représente une révolution dans la prise en charge (PEC) des cancers par son mécanisme d'action inédit⁹.

Concrètement, elle consiste à administrer un médicament radiopharmaceutique formé d'une molécule vectrice ciblant spécifiquement les cellules cancéreuses et d'un isotope radioactif émetteur de rayonnements, qui peuvent être à l'origine d'une imagerie précise (Tomographie par émission de positons (TEP), Single photon emission computed tomography (SPECT)), ou d'une irradiation, suivant le type d'isotope utilisé².

Historiquement, la RIV fut d'abord utilisée dans le traitement des cancers thyroïdiens. Son essor s'est accéléré à partir de 2017 avec l'utilisation de nouveaux radiopharmaceutiques, notamment dans les tumeurs neuroendocrines et, plus récemment, dans le cancer de la prostate. Dans ce dernier cas, la cible privilégiée est le PSMA, antigène membranaire surexprimé par les cellules tumorales prostatiques. Les radiothérapies internes vectorisées telles que le Lutécium-177 ou, plus récemment, l'Actinium-225 couplés au PSMA, offrent une alternative thérapeutique efficace pour les patients en impasse thérapeutique après hormonothérapie et chimiothérapie. Cette approche personnalisée améliore l'efficacité des traitements et réduit les effets secondaires, illustrant parfaitement la médecine de précision.

Le développement de la RIV marque une avancée majeure dans la prise en charge des cancers métastatiques, avec déjà deux autorisations de mise sur le marché (AMM) et deux produits remboursés en France ainsi qu'une ouverture importante à de nombreux essais cliniques à l'échelle internationale⁹.

C. Les premiers produits de radiothérapie interne vectorisée : Médicaments à base de Lutécium

Du côté thérapeutique, Novartis compte actuellement 2 produits sur le marché : le Lutathera® (¹⁷⁷Lu-DOATATE) et le Pluvicto® (¹⁷⁷Lu-PSMA-617).

La stratégie médicale est orientée sur ces deux radiopharmaceutiques utilisés en thérapie, mais se concentre davantage sur le Pluvicto® dont l'indication concerne un plus grand nombre de patients.

a. Lutathera® : ¹⁷⁷Lu-DOTATATE

Le premier produit de thérapie commercialisé par Adacap est le Lutathera®. Aussi appelé ¹⁷⁷Lu-oxodotrétotide, l'Agence européenne du médicament (EMA) lui a octroyé l'AMM en septembre 2017¹⁰.

Il a pu bénéficier d'un accès dérogatoire nominatif à partir de 2015¹⁰.

Le Lutathera® est un analogue de la somatostatine radiomarké qui possède le mécanisme d'action suivant : une fois administré par voie intra-veineuse (IV), le Lutathera® va se fixer sur les récepteurs à la somatostatine présents à la surface des cellules cancéreuses des TNE-GEP¹¹. Il est ensuite internalisé par la cellule cancéreuse et émet, à l'intérieur de celle-ci, des rayonnements β^- qui vont la détruire¹¹.

Le Lutathera® est indiqué chez les adultes atteints de TNE-GEP, inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées, de grades 1 et 2, exprimant les récepteurs à la somatostatine préalablement identifiés grâce à une TEP-SSTR au Somakit®¹¹.

La posologie du Lutathera® consiste en l'administration d'un maximum de 4 doses, chacune espacée de 8 semaines. Chaque dose possède une activité de 7400 MBq¹¹.

L'étude qui a permis au Lutathera® d'obtenir son AMM est l'étude NETTER-1.¹¹ En effet, les résultats très positifs du critère de jugement principal, la survie sans progression (SSP) dans la population en intention de traiter, ont conclu à une bonne efficacité et une bonne tolérance du Lutathera® dans l'indication citée plus haut.

Aujourd'hui le Lutathera® est inscrit dans un cadre de prescription compassionnel (CPC), afin de permettre à des patients qui ne rentrent pas dans le cadre de l'indication de l'AMM de bénéficier de la thérapie interne vectorisée¹².

Les pathologies prises en charge dans le CPC sont : certains phéochromocytomes/paragangliomes (PPGL) métastatiques ou localement avancés inopérables, certaines TNE bronchiques, métastatiques ou localement avancées inopérables, certaines TNE thymiques, métastatiques ou localement avancées inopérables, certaines TNE y compris les TNE du primitif inconnues, des méningiomes de tous grades¹².

L'étude Netter-2 est une étude récente qui aurait pu permettre une extension de l'AMM du Lutathera® à une autre indication : le traitement des TNE-GEP de grades 2 et 3¹³.

b. Pluvicto® : ¹⁷⁷Lu-PSMA-617

Le Pluvicto® ou ¹⁷⁷Lu-vipivotide tetraxetan ou ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 est un radioligand constitué de Lutécium-177, qui est un radionucléide cytotoxique, couplé au ligand ciblant le PSMA¹⁴. (Figure 2)

Il est indiqué dans le traitement des hommes adultes atteints de cancer de la prostate, résistant à la castration, métastatique (CPRCm), progressif, positif au PSMA (défini au préalable grâce à une TEP-PSMA, possiblement avec du Locametz®), qui ont été traités par une hormonothérapie de seconde génération (HTNG) et une chimiothérapie à base de taxane¹⁴.

Le Pluvicto® est utilisé en association avec une suppression androgénique. Il peut aussi être associé à une HTNG¹⁴.

De même que pour le Lutathera®, le Pluvicto® s'administre en IV. Par la circulation sanguine, il se fixe sur le PSMA grâce à la forte affinité existante entre le PSMA et son ligand.

Une fois fixé à la surface des cellules cancéreuses prostatiques, le ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 est internalisé dans la cellule. Puis, le Lutécium-177 émet des rayonnements β^- , détruisant les cellules cancéreuses prostatiques¹⁴.

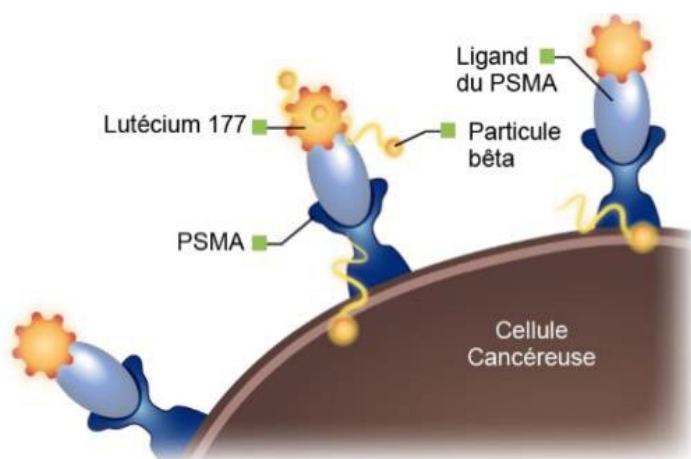


Figure 2 : Mécanisme d'action du ¹⁷⁷Lu-PSMA-617

Le Pluvicto® possède une posologie bien déterminée, validée par l'étude qui lui a valu son AMM : l'étude VISION¹⁴.

Une thérapie par Pluvicto® consiste en l'administration d'un maximum de 6 doses, chacune espacée de 6 semaines. Une dose possède une activité de 7400 MBq¹⁴.

Comme mentionné plus haut, Pluvicto® tient son AMM de l'étude VISION, autorisation accordée en décembre 2022. En effet, les résultats obtenus dans cette étude ont pu garantir l'efficacité et la tolérance du ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 chez les patients adultes atteints de CPRCm progressif, exprimant le PSMA. Les critères de jugement principaux permettant de conclure à cette autorisation sont la survie globale (SG) et la survie sans progression radiologique (SSPr)¹⁵.

Le Pluvicto® a bénéficié d'un accès précoce (AP) pré-AMM, puis d'un AP post-AMM, permettant ainsi le maintien d'une prise en charge dérogatoire par l'Assurance Maladie, en attendant l'obtention du remboursement par le gouvernement¹⁶. Aujourd'hui, le Pluvicto® dispose du remboursement, octroyé en avril 2025, avec une publication au journal officiel du 29 avril 2025¹⁷.

II. L'Actinium-225 couplé au PSMA : caractéristiques et développement

A. Propriétés chimiques et radiochimiques

L' ^{225}Ac -PSMA, comme toute molécule de RIV, est constituée de 3 éléments¹⁸ :

- Un isotope radioactif, ici, l'Actinium-225.
- Un ligand, qui peut être le PSMA-R2 ou le PSMA-617. Ce dernier est le ligand utilisé par la thérapie au Lutécium-177 dans le cancer de la prostate résistant à la castration, métastatique.
- On y trouve aussi la molécule de lien, qui sert de connectique entre les deux éléments précités, appelé chélateur.

a. L'Actinium-225 comme isotope radioactif

L'engouement qui existe autour de l'utilisation de cet isotope dans la RIV s'explique notamment par les propriétés que possèdent les particules α émises par l'Actinium-225. Bien qu'il existe de nombreux avantages à utiliser un isotope émetteur de particules α , il subsiste de nombreux freins à son intégration dans les pratiques cliniques. Ceci est en partie lié à la difficulté de production et d'approvisionnement de l'Actinium-225¹⁹.

L'Actinium-225 est un isotope radioactif possédant une demi-vie ($T_{1/2}$) de 9,92 jours, avec une chaîne de désintégration complexe : l'Actinium-225 se désintègre en Bismuth-209, isotope stable, en passant par 6 étapes de désintégration. Ce schéma de désintégration (Figure 3) provoque l'émission de 4 particules α , de 2 particules β ainsi que de 2 particules γ ¹⁸.

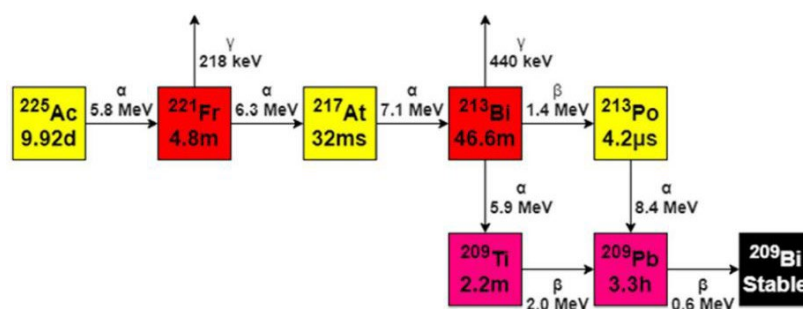


Figure 3 : Schéma de désintégration de l'Actinium-225

Les particules d'intérêt émises par ce radioisotope sont les particules α , elles sont responsables de l'effet thérapeutique dans l'indication des molécules à l'étude. Elles possèdent une énergie variant de 5,8 à 8,4 MeV et ont une distance de pénétration dans les tissus variant de 47 à 85 μm ¹⁸.

En les comparant avec les particules β^- émises par le Lutécium-177, les particules α provoquent 400 fois plus de dommages sur la cible. Elles possèdent la capacité de réaliser directement des cassures doubles brins sur les molécules d'ADN alors que les particules β ne réalisent que des cassures simple brin. L'action des rayonnements α et celle des rayonnements β sur les brins d'ADN est illustrée sur la Figure 4. Il est clairement représenté que les rayonnements α ciblent une zone plus réduite avec une énergie plus importante²⁰.

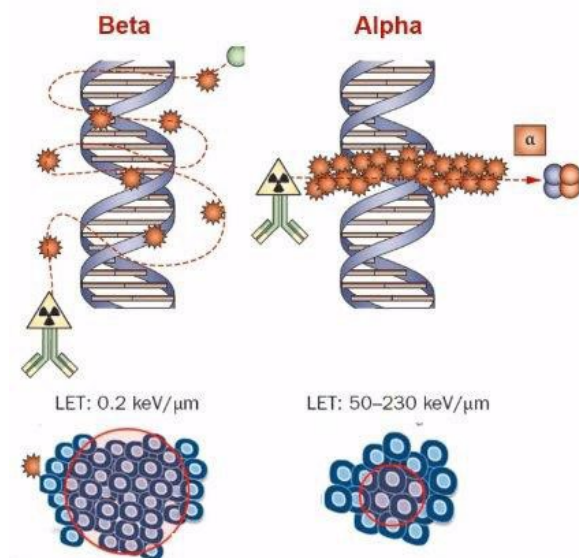


Figure 4 : Comparaison des effets observés sur l'ADN des particules α et β dans les tissus.

Les particules α permettent de viser plus juste, plus fort et plus rapidement. En effet, par ses caractéristiques biochimiques reportées dans le Tableau 1, les particules α présentent plusieurs avantages :

- Les particules α ont une demi-vie de 9,92 jours, soit environ 3 jours de plus que les particules β , leur octroyant davantage de chances d'atteindre la cible avant leur désintégration sans risquer d'exposer davantage les patients à la radioactivité. La logistique est également impactée car cette demi-vie plus longue facilite et sécurise la manipulation, le transport et l'administration du radiopharmaceutique, et réduit le risque de perte du pouvoir radioactif des radiopharmaceutiques.²¹
- Les deux types de rayonnement se différencient aussi par leur énergie maximale, représentée par E_{max} , elle-même exprimée en kiloélectronvolts (keV). En effet, dans

le Tableau 1, les particules α ont une $E_{\max}$ plus de 10 fois supérieure à celle des particules β . Cela traduit qu'avec les rayonnements α , la cytotoxicité induite est beaucoup plus importante ; l'énergie acquise par les particules α permet, une fois le traitement à base d'Actinium-225 injecté, de cibler les micro-métastases et celles peu vascularisées, métastases non ciblées par les rayonnements β des thérapies par Lutécium-177^{18,22}.

- Le trajet moyen d'une particule α est beaucoup plus court que celui d'une particule β . En effet, les rayonnements α parcourent dans les tissus une distance 10 fois inférieure à celle parcourue par les rayonnements β . Cette faible distance permet d'éviter un maximum de dommages sur les tissus sains environnants¹⁸.
- Enfin la TLE, ou transfert linéique d'énergie, correspond à la quantité d'énergie cinétique transférée à la cible par la particule par unité de longueur. Elle est exprimée en keV/ μm . La TLE des particules α peut être jusqu'à 200 fois supérieure à celle des particules β . Cette TLE est à l'origine des cassures doubles brins causées au sein des molécules d'ADN (dommages irréversibles), dues au transfert beaucoup plus important d'énergie et ce, sur une trajectoire très courte.²⁰

A travers ces 4 caractéristiques, les particules α démontrent leur intérêt dans le traitement des différentes lésions retrouvées dans le cancer de la prostate métastatique. Notamment en ciblant les micro-métastases et les métastases isolées, telles que les métastases osseuses peu vascularisées, qui échappent aux rayonnements β . Cela permet à certains patients non répondeurs aux thérapies par rayonnement β de disposer d'une RIV alternative efficace.

Tableau 1 : Tableau comparatif des caractéristiques biochimiques des particules α et β .

	Demi-vie (j)	$E_{\max}$ (keV)	Trajet moyen (μm)	TLE (keV/ μm)
Lutécium-177	6,7	498	700	0,2-0,5
Actinium-225	9,92	5078	70	80-100

A partir de la désintégration décrite précédemment, des particules γ sont aussi émises ; elles ont un intérêt dans l'évaluation de la biodistribution du produit dans l'organisme par imagerie

SPECT. Les deux particules émettrices de rayonnement gamma ne permettent pas une qualité d'image suffisante pour l'exploiter en pratique. Il s'agit du Bismuth-213 et du Francium-221, qui sont des radionucléides fils de l'Actinium-225 ²³.

b. Les méthodes de production de l'Actinium-225

A l'image de sa chaîne de désintégration, sa production s'avère être tout aussi complexe. Elle peut se faire à partir de 3 éléments : Le thorium, le radium et l'uranium²⁴.

i. Production de l'Actinium-225 à partir du Thorium

La première technique de production de l'Actinium-225 à des fins cliniques repose sur une technique utilisant un générateur, en récoltant l'isotope d'intérêt via la chaîne de désintégration du Thorium-229. Cette technique permet de produire environ 67 GBq d'Actinium-225 par an, quantité qui ne répondra pas à la future forte demande. Toujours à partir du Thorium, le Thorium-232, il est possible d'obtenir l'Actinium-225 par la réaction $^{232}\text{Th}(p,x)^{225}\text{Ac}$ qui utilise des protons de haute énergie (> 100 MeV) et qui pourrait constituer une alternative aux techniques de productions actuelles afin de répondre à la future demande médicale. Cependant, il persiste des contraintes à l'utilisation de cette technique : seulement certaines usines de production peuvent se fournir en protons de haute énergie, réduisant le nombre de fabricants qualifiés pour cette production. Par ailleurs, la réaction entraîne la coproduction d'autres éléments qu'il faut éliminer par des techniques chimiques de séparation, rendant la production de l'isotope d'intérêt davantage compliquée. En particulier, la coproduction de l'Actinium-227 pose un problème de radioprotection, dû à sa longue demi-vie de 21,77 ans²⁴.

ii. Production de l'Actinium-225 à partir du Radium

Via le radium, 4 techniques sont possibles. La première consiste en l'utilisation d'un cyclotron dans lequel le ^{226}Ra est bombardé de protons de moyenne énergie permettant ainsi la récolte de l' ^{225}Ac via la réaction $^{226}\text{Ra}(p,2n)^{225}\text{Ac}$. Cette technique pourrait répondre aux futurs besoins médicaux grâce à la possibilité d'accéder facilement aux cyclotrons. Cependant cette réaction entraîne la coproduction de l'Actinium-226 qui nécessite un schéma de désintégration d'une

durée de 3 ans pour atteindre des niveaux de radiation acceptables menant à une perte importante d'Actinium-225.

La deuxième méthode consiste en l'utilisation de photons pour bombarder le ^{226}Ra afin de produire l'Actinium-225 via la réaction $^{226}\text{Ra}(\gamma, n)^{225}\text{Ra} \rightarrow ^{225}\text{Ac}$. Ici aussi, le problème d'éléments coproduits se présente avec, notamment, le Radium-227 qui décroît en Actinium-227²⁴.

La troisième technique consiste en la production d'Actinium-225 via la réaction $^{226}\text{Ra}(n, 2n)^{225}\text{Ra}$, en bombardant, cette fois-ci, le ^{226}Ra par des neutrons rapides. Là encore, de l'Actinium-227 est coproduit²⁴.

Enfin, la dernière méthode consiste à irradier du Radium-226 via un flux élevé de neutrons afin de produire du Thorium-229 par une série de réactions de capture de neutrons. Cette méthode possède des limites, à commencer par la production simultanée du Thorium-228 qui ne peut être séparé chimiquement du Thorium-229, impliquant d'attendre 10 à 20 ans avant de pouvoir l'utiliser²⁴.

iii. Production de l'Actinium-225 à partir de l'Uranium

A l'image d'une des méthodes vues précédemment, l'Actinium-225 est ici produit par spallation de l'Uranium via la réaction $^{\text{nat}}\text{U}(p, x)^{225}\text{Ac}$. Le produit intermédiaire nécessite, par la suite, de subir une séparation radiochimique. Encore une fois, la coproduction de l'Actinium-227, ne permet pas d'obtenir facilement l'Actinium-225²⁴.

Les méthodes de production présentées précédemment, présentent toutes des difficultés, ne permettant pas de répondre aux besoins actuels d'Actinium-225. En effet, en 2025, sa production globale est d'environ 67 GBq. Or, le besoin est estimé à 1850 GBq. Les académiques et les industriels recherchent activement une méthode de production répondant aux 1850 GBq estimés²⁴.

Parmi ces techniques de production, celle qui est la plus enclin à répondre aux ambitions de demain est l'obtention d'Actinium-225 par la réaction $^{232}\text{Th}(p, x)^{225}\text{Ac}$. Cette technique consiste à produire l'Actinium-225 par un accélérateur de protons. En effet, elle est en réalité déjà industrialisée dans le cadre du projet « The Ac-225 Tri-Lab Effort ». Ce projet résulte de

l'association de 3 laboratoires américains pour le développement de nouvelles techniques de production d'Actinium-225. « The Ac-225 Tri-Lab Effort » a déjà prouvé qu'à travers cette technique, la quantité d'Actinium-225 produit pourrait répondre aux futures fortes demandes industrielles et cliniques. De surcroît, certains défis réglementaires ont déjà été relevés par le groupe de laboratoires, notamment grâce à leur collaboration avec la FDA (Food and Drug Administration), qui correspond à l'agence du médicament aux États-Unis, ainsi qu'avec la NRC (Nuclear Regulatory Commission) qui correspond à l'autorité de sûreté nucléaire américaine. Par ailleurs, la problématique de la co-production d'Actinium-227 reste inférieure à 2% avec cette méthode. Un investissement dans d'importants contrôles qualité pourrait pallier les risques associés²⁵.

c. PSMA-617 (ligand de 1^{ère} génération) et le PSMA-R2 (ligand de 2^{ème} génération) comme ligands

L'Actinium-225 est couplé à un ligand pour former la molécule de RIV. Deux ligands principaux sont aujourd'hui en phase d'essai clinique avec l'Actinium-225 : le PSMA-617 et le PSMA-R2. Parmi ces deux ligands, le PSMA-617, se trouve déjà sur le marché pharmaceutique français, en étant couplé au Lutécium-177. Il est indiqué dans le cancer de la prostate résistant à la castration, métastatique²⁶.

Les récepteurs du PSMA sont une cible largement présente chez les patients atteints du cancer de la prostate : 9 patients sur 10 expriment ces récepteurs. Au niveau des cellules cancéreuses, les récepteurs du PSMA sont 100 fois à 1000 plus exprimés que sur les cellules saines, constituant la cible de choix pour la chélater à un radioisotope^{27,28}.

Concernant le PSMA-R2, moins connu car encore très peu utilisé à ce jour, il est développé par Novartis, spécialement pour le coupler à l'Actinium-225. Le PSMA-R2 est un inhibiteur de petite molécule à base d'urée, ciblant le PSMA²⁹.

En effet, la puissance conférée par les particules α nécessite une forte affinité entre le ligand et le récepteur ciblé afin de limiter les dommages. Le PSMA-617 pourrait apporter cette vectorisation fortement spécifique.

Comme le démontre le Tableau 2, bien que le PSMA-617 et le PSMA-R2 soient similaires sur de nombreux aspects, le PSMA-617, déjà largement utilisé en clinique, se distingue par une affinité plus élevée aux récepteurs du PSMA. Le PSMA-R2 se distingue, quant à lui, par une élimination rénale plus rapide^{29,30}.

Ces caractéristiques propres aux deux types de ligands vont permettre de préciser la place des molécules de RIV à base d'Actinium-225 dans la stratégie thérapeutique du CaP, via les essais cliniques en cours et à venir, pour in fine, offrir aux patients la meilleure séquence thérapeutique.

Tableau 2 : Tableau comparatif des caractéristiques du PSMA-R2 et du PSMA-617.

Caractéristiques	PSMA-R2³⁰	PSMA-617²⁹
Cible	PSMA	PSMA
Structure chimique	Dérivé du Glu-urea-Lys	Dérivé du Glu-urea-Lys
Radioisotope utilisé	¹⁷⁷ Lu, ⁶⁸ Ga	¹⁷⁷ Lu, ⁶⁸ Ga
Affinité pour PSMA	Haute	Très haute
Biodistribution	Excrétion rénale rapide, faible accumulation dans les tissus non ciblés	Excrétion rénale, accumulation modérée dans les tissus non ciblés
Usage principal	Imagerie et thérapie ciblée des cancers de la prostate	Imagerie et thérapie ciblée des cancers de la prostate
Avantages	Moindre rétention dans les reins, meilleure élimination et moindre fixation aux glandes salivaires	Très haute affinité pour PSMA, efficacité démontrée en clinique
Inconvénients	Affinité légèrement inférieure au récepteur au PSMA	Accumulation plus importante dans certains tissus non ciblés

B. Mécanisme d'action thérapeutique

La radiothérapie interne vectorisée possède un même schéma de mécanisme d'action bien qu'elle rassemble plusieurs molécules différentes. Les descriptions des mécanismes d'action du Lutathera® et du Pluvicto® l'illustrent (Partie I.C). En effet, elles se composent des mêmes familles d'éléments. Toutes les molécules de RIV possèdent un radionucléide couplé à un ligand qui cible un récepteur dans l'organisme. (Figure 5) ^{18,31}.

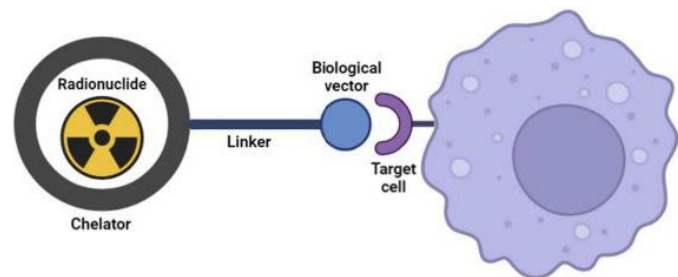


Figure 5 : Composition d'une molécule de radiothérapie interne vectorisée

Dans le cadre de cette thèse, l'isotope d'Actinium-225 est couplé à un chélateur bifonctionnel, le DOTA³², lui-même couplé soit au PSMA-617, soit au PSMA-R2, qui représente le vecteur. Une fois la molécule complète, l'²²⁵Ac-PSMA possède un mécanisme d'action qui peut se résumer en 5 étapes³³ :

1. Administration du produit de thérapie par voie IV.
2. Le vecteur qui cible le PSMA, c'est-à-dire le PSMA-617 ou le PSMA-R2 se dirige, par voie sanguine, vers les cellules ayant à leur surface le récepteur du PSMA qui sont majoritairement les cellules prostatiques cancéreuses.
3. Liaison de l'²²⁵Ac-PSMA aux récepteurs du PSMA, présents sur la surface de ces cellules, du fait de l'affinité qui existe entre ces deux éléments.
4. Selon le ligand, internalisation du couple ²²⁵Ac-ligand et de son récepteur par endocytose dans les cellules. Par exemple, l'²²⁵Ac-PSMA-617 s'internalise contrairement à l'²²⁵Ac-PSMA-R2.
5. Émission de rayonnements α par l'Actinium-225, permettant la destruction des cellules cancéreuses.

Pour résumer, le schéma de la Figure 6 montre le processus de production ainsi que le mécanisme d'action de l'Actinium-225 utilisé pour cibler les cellules cancéreuses. L'Actinium-225 peut être produit à partir du Radium-226, du Thorium-229 et du Thorium-232 principalement. Par la suite, le ligand de choix est radiomarqué, c'est-à-dire qu'il va être

conjugué à l'isotope d'Actinium-225 via un chélateur. Ce complexe radiomarqué est administré au patient, dans lequel il cible spécifiquement les cellules cancéreuses³⁴.

Une fois la cellule cancéreuse atteinte, l'Actinium-225 subit une désintégration radioactive produisant des particules alpha. Ces particules causent des dommages à l'ADN de la cellule cancéreuse, entraînant sa destruction. Les produits de désintégration comme le Bismuth-213 (^{213}Bi), le Francium-221 (^{221}Fr), et l'Astate-213 (^{213}At) peuvent se redistribuer dans le corps, notamment vers les reins, ce qui peut entraîner une toxicité hors cible³⁴.

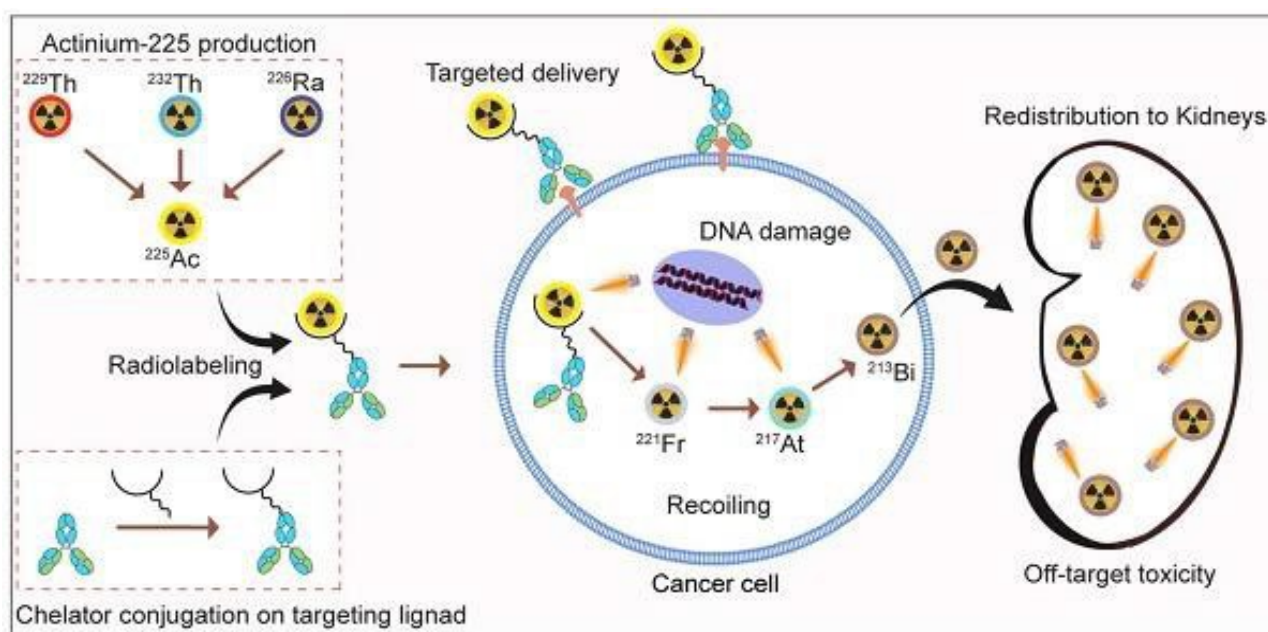


Figure 6 : Processus de production, mécanisme d'action et biodistribution de l'Actinium-225 dans l'organisme.

C. Indications cliniques et physiopathologie

L' ^{225}Ac -PSMA est actuellement en phase d'essai clinique chez des patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration, métastatique. Il est important d'intégrer le fonctionnement de cette maladie, son évolution, le profil des patients atteints et concernés par la RIV à l'Actinium-225 sans oublier les recommandations en vigueur dans la prise en charge de cette maladie, qui dictent les pratiques des professionnels de santé.

a. Épidémiologie du Cancer de la prostate

D'après les données de l'INCA 2018, le cancer de la prostate représente 24% des cancers masculins et le 1^{er} cancer chez les hommes ainsi que la 3^{ème} cause de décès par cancer chez ces derniers³⁵.

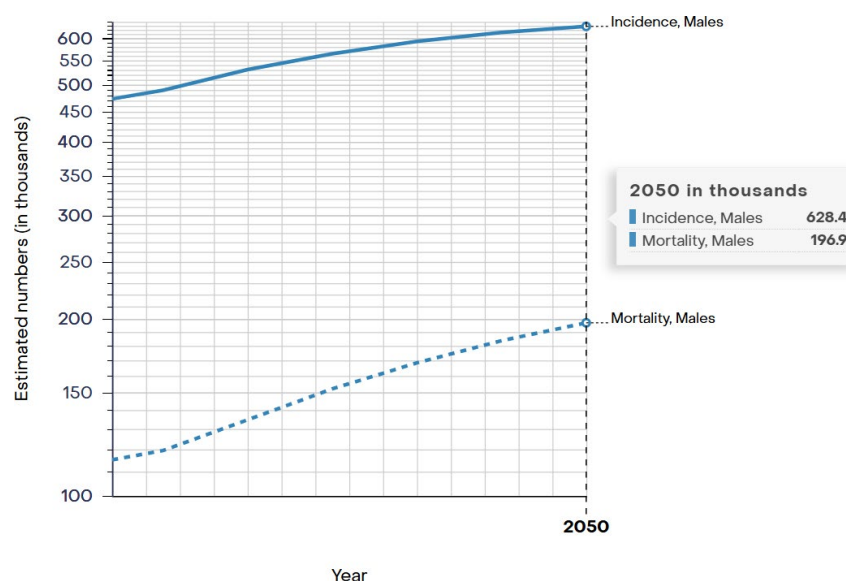
Le cancer de la prostate, malgré son positionnement dans la cause des décès par cancer, possède un bon pronostic avec un taux de survie net standardisé à 5 ans de 93%. Cette donnée est valable pour des hommes diagnostiqués entre 2010 et 2015, laissant penser qu'en presque 10 ans, ce taux de survie s'est amélioré grâce aux nouvelles thérapies et à l'évolution de la prise en charge³⁵.

En 2017, la prévalence de ce cancer est estimée à 643 156 patients atteints du CaP et, en 2018, l'incidence s'élève à 59 885 nouveaux patients atteints du CaP³⁵.

Le cancer de la prostate fait tout de même 9 200 morts en 2021, témoignant de la nécessité de poursuivre les recherches médicales pour améliorer la survie des patients atteints par cette maladie et dont l'âge médian du diagnostic est de 64 ans en 2024³⁵.

Aujourd'hui, il est possible d'estimer l'incidence du cancer de la prostate ainsi que la mortalité associée à cette maladie par région du monde. Le graphique ci-dessous (Figure 7) illustre les données relatives à l'Europe. On recense, en 2025, 489 100 patients nouvellement atteints du cancer de la prostate et 119 400 décès dû à la maladie³⁶. Comme le montre la courbe sur la Figure 7, en 2050, l'incidence du cancer de la prostate aura augmenté de 22,2% soit 628 400 nouveaux patients diagnostiqués en 2050³⁶. De même, la mortalité aura augmenté de 39,3%, c'est-à-dire que 196 900 décès seront dus au cancer de la prostate³⁶. Ces chiffres seront le résultat d'une augmentation de la population avec une espérance de vie beaucoup plus importante en 2050 qu'en 2025, une meilleure accessibilité aux soins et aux médicaments, mais aussi des innovations permettant un meilleur diagnostic, notamment avec les avancées en imagerie. La prévention et l'éducation constituent également une façon de diagnostiquer plus précocement le cancer de la prostate, par conséquent en plus grand nombre³⁷.

Figure 7 : Graphique estimant l'incidence et la mortalité liées au cancer de la prostate.



Pour la suite de cette rédaction, il est important de préciser les données épidémiologiques des différents stades du cancer de la prostate, en France, afin d'identifier correctement les patients cibles. Il est important de parvenir à identifier les profils de patients qui pourront être éligibles à la thérapie par Actinium et ceux qui ne le seront pas, afin de maximiser les chances de survie des patients et leur proposer la meilleure thérapie.

En 2020, l'AFU a publié une note de cadrage qui permet de préciser les données d'épidémiologie du cancer de la prostate. En effet, cette note nous indique que 9 240 patients par an verraient leur cancer évoluer au stade métastatique, résistant à la castration³⁸.

En prenant en compte la date de ces données ainsi que le vieillissement de la population, et malgré l'amélioration des traitements, le nombre de patients arrivant à ce stade terminal de la maladie reste stable et le besoin non couvert important.

Ces chiffres nous donnent un ordre d'idée du nombre de patients potentiellement éligibles à la RIV, ce qui renforce la nécessité de trouver des solutions pour offrir à tous ces patients potentiels un accès à la RIV, mais pas seulement : à la RIV qui convient.

Plus précisément, des données plus récentes, partagées dans le cadre de l'avis de la Commission de Transparence publiée en avril 2023, indiquent une estimation du nombre de patients éligibles à la thérapie par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 égale à 5 700³⁹. Il faudrait aujourd'hui

estimer le nombre de patients éligibles à l' ^{225}Ac -PSMA, or les essais étant toujours en cours, le profil des patients n'est pas encore correctement identifié.

b. Physiopathologie du cancer de la prostate

i. Généralités

Le cancer de la prostate ou adénome prostatique tient son origine de cellules prostatiques qui deviennent anormales. L'anormalité des cellules dans un cancer se traduit par leur multiplication qui devient incontrôlable, d'abord au niveau de l'organe d'origine, ici la loge prostatique, puis qui s'étend aux organes alentour et, enfin, à tout l'organisme. Comme l'illustre la Figure 8, les cellules prostatiques se situent physiologiquement au sein de la capsule de la prostate. Or, si elles subissent une ou plusieurs mutations, elles se multiplient rapidement et de manière incontrôlée, d'abord de manière localisée (situations 1 et 2 sur la Figure 8), jusqu'à être localement avancée, au-delà de la capsule prostatique (situation 3 sur la Figure 8)

40,41.

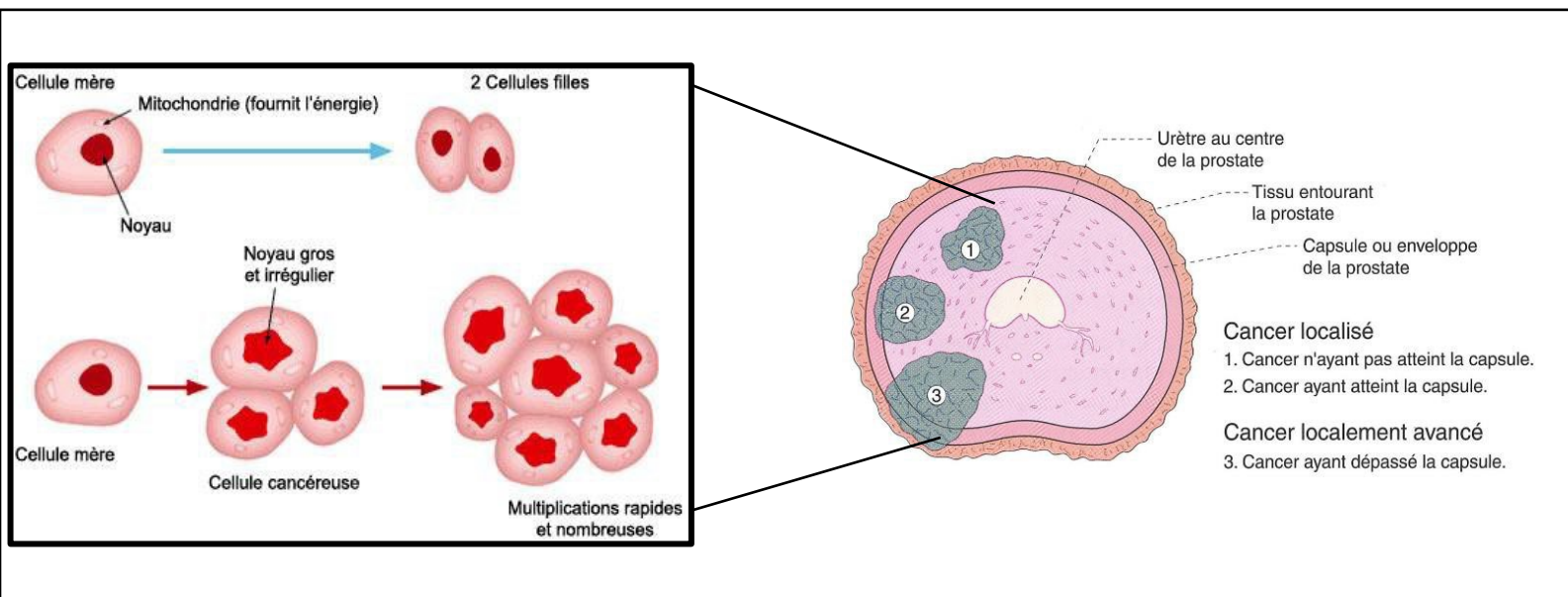


Figure 8 : Schéma représentant le développement du cancer de la prostate dans le tissu prostatique

Sur la membrane de ces cellules prostatiques, on retrouve un antigène transmembranaire retrouvé majoritairement sur les cellules de la prostate mais pas exclusivement ; il est aussi retrouvé sur les cellules des glandes salivaires. Cet antigène est appelé le PSMA pour antigène membranaire spécifique de la prostate qui, lors de la transformation des cellules prostatiques normales en cellules tumorales, va être 1000 fois plus exprimé sur les membranes des cellules et va, par conséquent, devenir une cible thérapeutique de choix pour traiter le cancer de la prostate. Cette surexpression concerne 9 patients sur 10 ; le mécanisme d'action ciblant le PSMA est potentiellement efficace chez 90% des patients atteints d'un cancer de la prostate⁴².

Le cancer de la prostate est une maladie qui peut être amenée à évoluer et dont la prise en charge est dépendante du stade.

Cependant, les innovations médicales tant dans la découverte de nouvelles thérapies que dans la mise au point de nouvelles méthodes diagnostiques, tendent à faire évoluer les stades du cancer de la prostate ; les stades établis sont voués à disparaître ou se transformer. Cette maladie est rythmée par les avancées scientifiques et représente, chaque jour, un défi pour les médecins, pour les laboratoires pharmaceutiques ainsi que pour les sociétés savantes, nécessitant une adaptation régulière des recommandations dans la prise en charge du cancer de la prostate⁴³.

Les stades du cancer de la prostate (Figure 9) :

Aujourd'hui, dans le cancer de la prostate, nous retrouvons d'abord, le stade localisé, dans lequel le cancer ne s'étend pas et reste localisé à la prostate⁴⁴.

Ce stade, lui-même divisé en 3 niveaux de risques : le cancer de haut risque évolutif, le cancer de risque évolutif intermédiaire et le cancer de bas risque évolutif, dépendant d'un système de stadification se basant sur 3 critères (le PSA (antigène spécifique de la prostate) initial, la classification TNM (Tumeur, Nodule et Métastase) et le score de Gleason). Ces 3 critères correspondent à la classification D'Amico, très largement utilisée par la communauté scientifique. On retrouve ces critères explicités dans les recommandations nationales d'urologie (Tableau 3)⁴⁴.

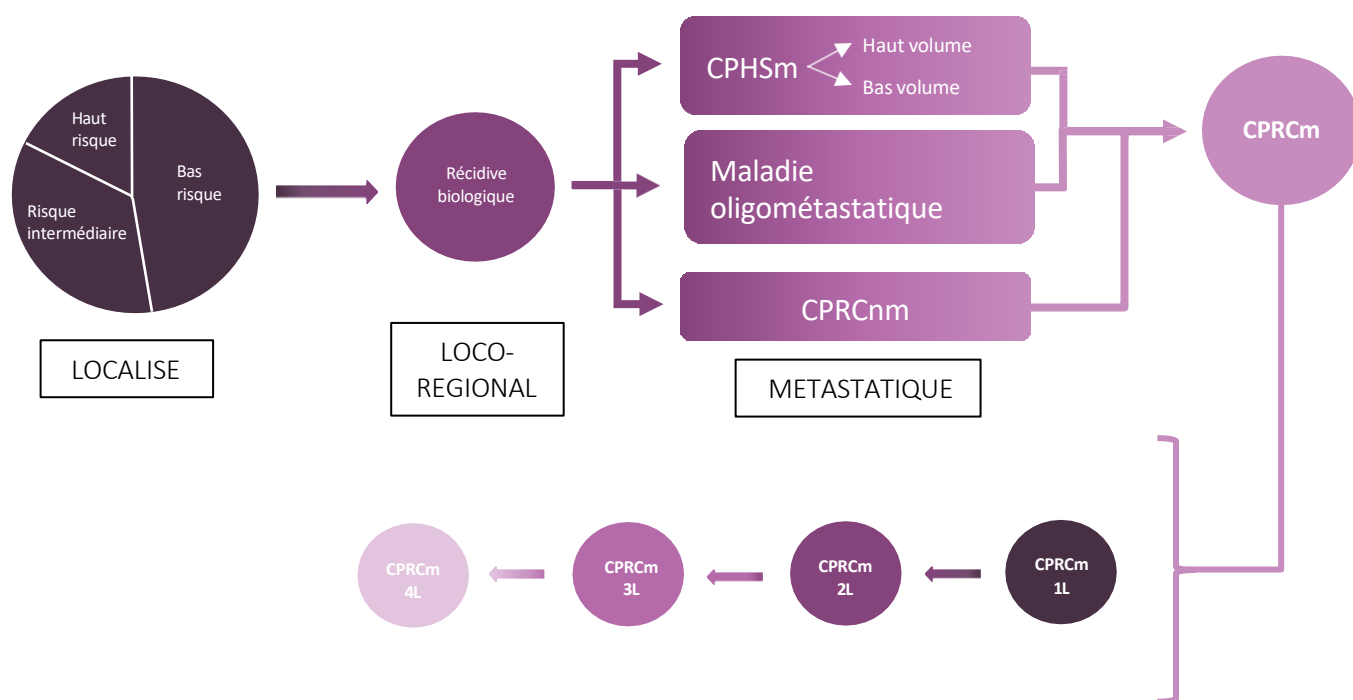


Figure 9 : Schéma de l'évolution du cancer de la prostate, les différents stades.

Tableau 3 : Classification d'Amico utilisée pour le stade localisé du CaP

Faible risque	PSA $\leq$ à 10 ng/mL, score ISUP 1, et stade clinique T1c ou T2a
Risque intermédiaire	PSA entre 10 et 20 ng/mL, ou score 2 ou 3, ou stade clinique T2b
Risque élevé	PSA > 20 ng/mL, ou score ISUP > 3, ou stade clinique T2c

La plupart des patients diagnostiqués au stade localisé vont être traités localement et pour certains d'entre eux, le CaP n'évoluera pas forcément vers des formes plus graves. En revanche, le CaP d'une proportion significative de patients, sera amené à évoluer naturellement - notamment pour ceux diagnostiqués avec un CaP de haut risque - vers une forme qui s'étend à la région extra prostatique, pouvant évoluer vers le stade loco-régional⁴⁴.

Le patient peut alors connaître une récurrence biologique (RB). Cela signifie qu'il a été traité au stade localisé et connaît un retour du cancer. Ce retour du cancer est généralement caractérisé par une augmentation du taux de PSA qui, suivant le traitement du stade localisé, doit dépasser certains seuils définis dans les recommandations nationales, pour conclure à une RB (Tableau 4)⁴⁵. Cette RB ne correspond pas à un stade réellement défini et peut évoluer vers

différentes formes plus sévères, notamment, le cancer de la prostate résistant à la castration métastatique⁴⁵.

Tableau 4 : Tableau définissant la récurrence biologique en fonction des traitements reçus au stade localisé.

Traitement ⁴⁵	Définition de la récurrence biologique ⁴⁵
Prostatectomie	PSA > 0,2 ng/ml et ascendant confirmé par 2 dosages successifs
Radiothérapie +/- hormonothérapie	PSA nadir + 2 ng/ml
Curiethérapie	PSA nadir + 2 ng/ml
HIFU	PSA nadir + 1,2 ng/ml

ii. Cancer hormonosensible et résistant à la castration

En effet, l'évolution se poursuit chez certains patients jusqu'au stade du cancer de la prostate résistant à la castration métastatique, qui constitue le dernier stade de la maladie. Les patients évoluant vers les formes les plus graves passent d'un cancer de la prostate hormonosensible à un cancer de la prostate résistant à la castration. Le CaP est un cancer hormono-dépendant car la prostate a une activité endocrine en produisant des hormones, notamment, la 5 α -dihydrotestostérone à partir de la testostérone. Cette dernière permet aux cellules prostatiques de croître et d'assumer leur fonction de cellule endocrine. Quand les cellules prostatiques deviennent cancéreuses, leurs multiplications anormales dépendent de la testostérone, cible de thérapies indiquées dans le CaP hormono-sensible. Le CaP devient hormono-résistant quand les thérapies agissant directement sur l'hormone ou sur les mécanismes de production de l'hormone ne fonctionnent plus, c'est-à-dire que les cellules prostatiques cancéreuses se développent sans dépendre de l'hormone. Le CaP devient résistant à la castration et constitue le stade le plus avancé⁴⁵.

iii. Le cancer de la prostate hormonosensible métastatique

En revenant sur le schéma de l'évolution du CaP visible sur la Figure 9, après la RB, le patient peut évoluer soit en cancer de la prostate hormonosensible métastatique (CPHSm) soit en cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique soit en cancer de la prostate oligométastatique (OMPC)⁴⁵.

Le CPHSm peut être de deux origines, il peut être métachrone, c'est-à-dire qu'il suit l'évolution du CaP à la suite d'une RB. Il peut être synchrone, ou de novo métastatique, c'est-à-dire que le CaP est diagnostiqué directement au stade du CPHSm. Les CPHSm synchrones sont en général plus agressifs et de moins bon pronostic⁴⁵.

Le CPHSm est aussi défini par son volume, qu'il soit synchrone ou métachrone, il peut être de haut volume tumoral ou de bas volume tumoral⁴⁶.

C'est l'étude CHAARTED, publiée en 2018 qui a permis d'intégrer les définitions de maladie de haut volume et de bas volume. Les critères utilisés pour classer la maladie dans une des deux catégories sont le nombre et la localisation des métastases. Si le patient possède une ou plusieurs métastases viscérales et/ou plus de 4 métastases osseuses (dont au moins une en dehors du pelvis et du rachis) alors sa maladie est considérée comme étant de haut volume tumoral. Sinon, il s'agit d'une maladie de bas volume tumoral⁴⁶.

iv. Le cas particulier du cancer de la prostate oligométastatique

Le stade oligométastatique (OMPC) est un stade caractérisé très récemment, apparaissant dans les publications et étant considéré dans les essais cliniques à partir de 2016. Il est défini comme un stade intermédiaire entre le cancer de la prostate au stade localisé à la prostate et le cancer de la prostate métastatique, s'étant étendu à d'autres organes⁴⁷.

Le diagnostic, de plus en plus fréquent de ce stade, est dû à la progression dans les techniques d'imagerie, notamment avec la visualisation de lésions plus petites, non visibles avec les techniques d'imagerie plus anciennes⁴⁷. Aujourd'hui, ce nouveau stade n'est pas assez avancé pour le traiter avec les thérapies utilisées dans le CPRCm car ces traitements sont trop agressifs. Il est donc nécessaire d'adapter la stratégie thérapeutique. Un patient est diagnostiqué d'OMPC quand les métastases sont radiologiquement limitées à un site et à un nombre. D'après l'association française d'urologie (AFU), un nombre de métastases inférieur ou égal à 5 métastases osseuses ou exclusivement ganglionnaires correspondent à un stade OMPC. Il peut être, comme le CPHSm, métachrone ou synchrone. La définition de l'OMPC reste encore imprécise dans la communauté scientifique⁴⁸.

c. Stratégie thérapeutique du cancer de la prostate

En France, la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate repose, en majorité, sur les recommandations de l'AFU.

Historiquement, elles sont éditées tous les deux ans et sont valables deux ans. Cependant, cette année, l'AFU a sorti une mise à jour en octobre 2025 et prévoit d'éditer des recommandations tous les ans⁴⁹. Cette décision témoigne de la rapidité d'évolution des techniques et thérapies dans le domaine de l'oncologie. Aujourd'hui, les professionnels de santé s'appuient sur les recommandations AFU 2024-2026 et sur la dernière version éditée en octobre 2025. La prise en charge du CaP est dépendante du stade du CaP diagnostiqué chez le patient.

i. Stade localisé

La prise en charge du stade localisé, dépend du niveau de risque diagnostiqué par la classification d'Amico⁴⁴. Elle est discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Si un patient a une maladie localisée de faible risque alors la prise en charge peut être de 3 sortes :

La surveillance active (SA) : traitement de référence

La surveillance active constitue désormais la stratégie de référence pour la prise en charge des cancers de la prostate localisés à faible risque, conformément aux recommandations des principales sociétés savantes telles que l'AFU, l'European Association of Urology (EAU) et l'American Urological Association (AUA). Cependant, il n'existe pas de protocole universellement harmonisé : les modalités peuvent varier d'un centre à l'autre, même si la tendance internationale s'oriente vers une standardisation des pratiques. Cette approche est considérée comme curative et vise à éviter, ou du moins à retarder, la mise en place d'un traitement radical^{44,50,51}.

Aujourd'hui, les critères d'inclusion en surveillance active se sont élargis : il n'existe plus de restrictions strictes, et tous les patients présentant un cancer localisé à faible risque évolutif sont pris en charge par cette stratégie, reconnue comme le traitement de référence⁴⁴.

Les modalités de la surveillance active comprennent⁴⁴ :

- Un toucher rectal (TR) réalisé tous les 12 mois,

- Un dosage régulier du PSA, tous les 6 mois, avec calcul du temps de doublement,
- Une IRM (imagerie par résonnance magnétique) prostatique de suivi, effectuée chaque année en cas de lésions visibles,
- Une biopsie de contrôle, dont la réalisation dépend des résultats des autres examens.

La prostatectomie totale (PT)

Cette intervention consiste en l'ablation chirurgicale complète de la prostate ainsi que des vésicules séminales. En fonction de l'extension tumorale et des pratiques du centre, elle peut être associée à un curage ganglionnaire pelvien, c'est-à-dire l'ablation des ganglions lymphatiques voisins. La prostatectomie peut être réalisée par voie ouverte, par laparoscopie ou avec assistance robotique⁴⁴.

Cette chirurgie s'adresse principalement à des patients relativement jeunes, généralement âgés de moins de 70 ans, et dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans. Elle est indiquée chez les patients pour lesquels les autres options thérapeutiques sont contre-indiquées, ainsi que chez ceux présentant des troubles urinaires liés à une hypertrophie prostatique entraînant une obstruction de l'urètre⁴⁴.

La radiothérapie (RT) : curiethérapie et la radiothérapie externe

La RT externe (RTE) et la curiethérapie sont des stratégies curatives recommandées et efficaces dans le cancer de la prostate localisé de bas risque, bien que la SA reste le traitement de référence⁴⁴.

La RTE consiste à administrer des rayons ionisants depuis l'extérieur de l'organisme (à la différence de la RIV), de façon ciblée sur la prostate afin de détruire les cellules cancéreuses. Les techniques actuelles privilégient la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ou la modulation d'intensité, permettant des traitements plus précis et moins toxiques.

La curiethérapie consiste à placer des sources radioactives directement dans la prostate⁴⁴.

Elle peut être réalisée selon deux modalités⁴⁴ :

- Bas débit de dose : implantation permanente de grains d'iode-125, qui restent dans la glande et dont la radioactivité diminue naturellement avec le temps.
- Haut débit de dose : administration temporaire de sources radioactives via des cathéters, répartie sur plusieurs séances. Cette approche est moins couramment utilisée pour les cancers à bas risque.

Les patients du groupe « risque intermédiaire » ont des profils très hétérogènes. En fonction de leur pronostic, ils sont considérés soit comme un risque faible, soit comme un risque élevé. Un patient de risque intermédiaire avec un pronostic favorable se verra proposer la SA. La SA, la PT et la RT sont des thérapies également proposées dans ce groupe de patients, à la seule différence que les traitements de référence sont la RTE et la PT. Après RCP, il est aussi possible de proposer l'HIFU, la cryothérapie ou un traitement focal, à des patients qui ne sont pas éligibles aux traitements de référence car ces trois thérapies n'ont pas prouvé leur efficacité pour ce profil de patients⁴⁴.

L'HIFU ou le traitement par ultrasons focalisés de haute intensité est une technique locorégionale non invasive, qui permet de détruire les cellules tumorales au sein de la prostate en concentrant de l'énergie ultrasonore sur la zone cible. Cette énergie se transforme en chaleur qui va provoquer la nécrose des cellules prostatiques. Selon les protocoles, il peut être utilisé en traitement total (détruire l'ensemble de la glande) ou en thérapie focale (ne traiter que la zone tumorale visible). L'HIFU se pratique sous anesthésie générale, en ambulatoire ou avec une courte hospitalisation, sous guidage échographique ou IRM⁴⁴.

La cryothérapie est une technique qui consiste à détruire le tissu tumoral prostatique par l'application de froid extrême, obtenu via des cryosondes insérées dans la prostate sous contrôle échographique. Des cycles de congélation (-40°C au cœur de la tumeur) et de décongélation provoquent la mort cellulaire par destruction membranaire, dénaturation protéique et ischémie⁴⁴.

Le traitement focal n'est pas une thérapie en elle-même mais une technique d'administration. Ce concept permet de traiter uniquement la lésion la plus volumineuse, celle ayant le plus mauvais pronostic. Ceci, afin d'éviter les effets secondaires engendrés par les autres thérapies proposées⁴⁴.

Enfin les patients classés dans le groupe à haut risque évolutif, sont des patients avec un mauvais pronostic, pour lesquels il est important de retarder le développement de métastases.^{44,45}

La radiohormonothérapie longue : traitement de référence

Elle consiste à associer une RTE à une suppression androgénique (SAd) prolongée, chez les patients atteints d'un cancer de la prostate localisé à haut risque. L'objectif est de potentialiser l'efficacité de l'irradiation en réduisant la stimulation hormonale de la tumeur, améliorant ainsi la survie sans progression et la survie sans métastase. Généralement, l'hormonothérapie est mise en place 2-3 mois avant l'irradiation et sur une durée de 18 à 36 mois⁴⁴.

Il est également possible de réaliser une **PT** chez certains patients à haut risque évolutif qui ont un bilan d'extension négatif⁴⁴.

La place de la **chimiothérapie**, en association avec une SAd seule ou une radiohormonothérapie longue, est discutée pour ce profil de patient. Aujourd'hui, des études ont été réalisées et restent peu concluantes quant à l'utilisation de la chimiothérapie, en particulier du docétaxel, à ce stade de la maladie⁴⁴.

Hormonothérapie de seconde génération (HTNG)

Pour les patients ayant subi une PT, il est possible de mettre en place une HTNG, en association avec une SAd⁴⁴. En effet, l'étude STAMPEDE a démontré l'intérêt d'ajouter une HTNG à ces patients en termes de survie globale et de survie sans métastase⁵².

Elle représente une révolution dans la prise en charge du CaP car elle permet de s'affranchir de la résistance acquise par les cellules cancéreuses face aux hormonothérapies de première génération, telles que les SAd⁵³. Les HTNG ont un mécanisme d'action qui diffère ; elles visent la suppression totale de la stimulation androgénique du tissu tumoral prostatique, en ayant une double action : blocage de la production de testostérone et de l'action de la testostérone sur les cellules cancéreuses, qui permet notamment leur croissance⁵³.

Sur le marché pharmaceutique, il existe donc :

- Les inhibiteurs des récepteurs d'androgènes : l'enzalutamide, l'apalutamide et le darolutamide⁵³.
- Les inhibiteurs de la synthèse des androgènes : l'acétate d'abiratéron⁵³.

SAd

Son efficacité reste inférieure à celle de la radiohormonothérapie prolongée. Elle n'est envisagée qu'en dernier recours, chez des patients présentant des contre-indications à la radiothérapie et souffrant de multiples pathologies. L'objectif est de réduire la testostéronémie à un seuil dit de "castration" (< 50 ng/dL, idéalement < 20 ng/dL), afin de limiter la stimulation hormonale du tissu tumoral et d'améliorer le contrôle oncologique⁴⁴.

Les mécanismes d'action varient selon la stratégie employée :

- Agonistes ou antagonistes de la LHRH : blocage de la production testiculaire de testostérone, généralement par injections répétées. Ils constituent la méthode de référence actuelle⁴⁴.
- Orchidectomie bilatérale : castration chirurgicale, aujourd'hui rarement pratiquée⁴⁴.
- Blocage androgénique complet (BAC) : associe une castration (chimique ou chirurgicale) à un anti-androgène de première génération. Cette approche tend à être remplacée par des associations avec des anti-androgènes de nouvelle génération en cas de résistance⁴⁴.
- Anti-androgènes seuls : désormais obsolètes en monothérapie pour cette indication⁴⁴.

ii. Récidive biologique locale

On parle de récidive biologique lorsque, après une prostatectomie totale (PT), deux dosages consécutifs du PSA dépassent $0,2$ ng/mL et continuent à augmenter. Après une RT, la récidive est définie par un PSA supérieur d'au moins 2 ng/mL par rapport au nadir. La prise en charge de cette récidive varie selon le traitement initial du cancer localisé⁴⁵.

27 à 53% des patients ayant eu une PT au stade localisé connaissent une RB⁴⁵.

En effet si le patient se voit endurer une PT en traitement de son stade localisé et qu'il récidive par la suite, il est possible d'envisager une RT de rattrapage au niveau de la loge de prostatectomie et est considérée comme un traitement curateur. L'association RT et SAd peut être envisagée après une PT en fonction des critères de gravité liés à la maladie et en fonction du patient⁴⁵.

En revanche si le patient a enduré une RT au stade localisé alors il est possible d'envisager une PT de rattrapage, une curiethérapie de rattrapage, une radiothérapie stéréotaxique de

rattrapage, un HIFU de rattrapage, une cryothérapie de rattrapage et en dernier recours, si le patient n'est éligible à aucun autre traitement, il peut recevoir une SAd. Or, contrairement aux autres traitements de rattrapage, celui-ci n'a pas pour ambition d'avoir une action curative mais plutôt de retarder la progression de la maladie⁴⁵.

iii. CPHSm et OMPC

La prise en charge de la maladie métastatique nécessite l'administration de traitements systémiques⁴⁵.

La PEC des patients au stade CPHSm dépend de l'origine de la maladie : synchrone ou métachrone (Figure 10). En effet, l'arbre décisionnel indique que la PEC est différente suivant le type de CaP. Cet arbre décisionnel est issu des recommandations de l'AFU 2025 et permet aux professionnels de santé de faciliter la prise de décision en RCP^{45,49}.

Si le patient possède un CPHSm métachrone, de meilleur pronostic, il va lui être proposé une SAd standard ainsi qu'une intensification par HTNG (Apalutamide ou enzalutamide). Si le patient possède, en revanche, une maladie synchrone, sa prise en charge dépend en plus, du volume métastatique. Effectivement, un patient ayant une maladie avec un haut volume se verra recevoir, en plus de l'association SAd et HTNG (Darolutamide ou abiratérone), une chimiothérapie au docétaxel. Si le patient a une maladie de bas volume, alors une radiothérapie prostatique lui sera proposée, en plus de l'association SAd et HTNG (Abiratérone, apalutamide, enzalutamide)⁴⁵.

Concernant le stade OMPC, il n'y a pas de standard de traitement. Il est possible de traiter localement chaque lésion en incluant les patients dans des essais cliniques (qui jusqu'aujourd'hui n'ont pas été très concluants) ou alors d'utiliser un traitement systémique^{45,47,48}.

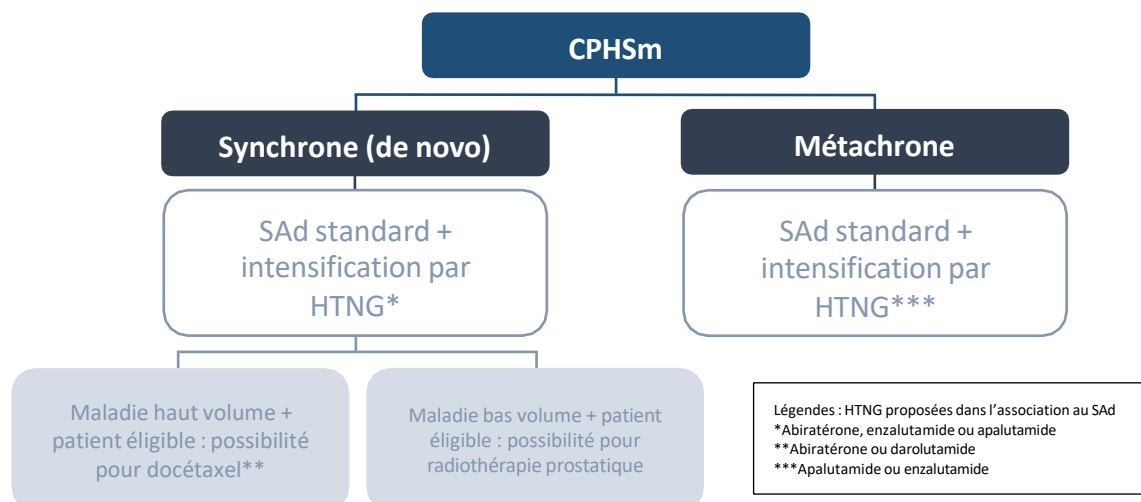


Figure 10 : Stratégie thérapeutique dans le CPHSm

iv. CPRCm

Le CPRCm est le stade le plus avancé du CaP. Les patients à ce stade vont, pour la plupart, décéder de cette maladie. Les traitements qui leur seront administrés ont pour but de ralentir la progression des métastases et retarder au maximum la survenue du décès⁴⁵. Aujourd'hui, les médecins, les patients et leur entourage souhaitent des traitements améliorant la qualité de vie, critère non négligeable depuis quelques années.

La particularité de ce stade est qu'il contient plusieurs lignes de traitement. En effet, d'après les recommandations françaises, européennes et internationales, les patients évoluant au stade CPRCm reçoivent une première ligne de traitement ^{45,54,50}. Ce dernier dépend de l'état du patient, du prescripteur, de l'éligibilité du patient aux traitements et de ses traitements antérieurs, principalement. Ces réflexions mènent de plus en plus vers une prise en charge personnalisée des patients. Si un patient progresse sous ce premier traitement, alors il est recommandé de changer de traitement, et il passe à la seconde ligne de traitement. Un patient qui progresse au stade CPRCm peut se voir administrer jusqu'à 4 lignes de traitement.

La stratégie à adopter pour ce stade est de varier et d'alterner les mécanismes d'action afin d'éviter le développement de résistances cellulaires aux traitements⁵⁵.

Pour cette première ligne du CPRCm, il faut tout d'abord s'assurer du statut de mutation du patient. En effet, un patient peut être muté HRR, c'est-à-dire que le système de réparation par recombinaison homologue est défaillant et ne peut plus permettre la réparation double brin

de l'ADN. Elle implique en particulier les gènes BRCA1 et/ou BRCA2. Ces mutations sont détectées via des tests de différentes natures : les tests sur les tissus tumoraux, les tests sur l'ADN tumoral circulant dans le plasma (ctDNA) et l'analyse de la lignée germinale. Ce test permet de connaître le statut de mutation du patient qui traduit un cancer plus agressif et qui progresse plus rapidement que chez les patients exempts de mutation⁴⁵.

D'après le schéma de prise en charge du CPRCm, Figure 11, est recommandé, pour le patient muté de recevoir un inhibiteur de PARP (iPARP) en association ou non avec une HTNG en fonction des traitements reçus au stade CPHSm⁴⁵.

Les iPARP sont des thérapies ciblées qui bloquent le mécanisme de réparation de l'ADN qui compense la mutation BRCA1/2, pris en charge par la protéine PARP (poly-ADP-ribose-polymérase). Ceci empêche spécifiquement la réparation de l'ADN des cellules cancéreuses⁴⁵.

Toujours en première ligne, premier scénario : un patient non muté ayant reçu une SAd seule ou une SAd avec du docétaxel au stade CPHSm, peut se voir proposer, par son oncologue, une HTNG voire une HTNG avec un iPARP⁴⁵.

Deuxième scénario : un patient non muté ayant reçu une SAd avec une HTNG au stade CPHSm, peut se voir proposer du docétaxel⁴⁵.

Dernier scénario : un patient non muté ayant reçu ce qui est appelé un triplet, c'est-à-dire du docétaxel, une SAd et une HTNG au stade CPHSm, peut se voir proposer soit une autre chimiothérapie par taxane, du cabazitaxel ou bien une RIV, le ¹⁷⁷Lu-PSMA-617⁴⁵.

Également en première ligne, si le patient possède uniquement des métastases osseuses, il est possible de lui prescrire du Radium-223, qui fonctionne par affinité avec le calcium présent dans les os⁴⁵.

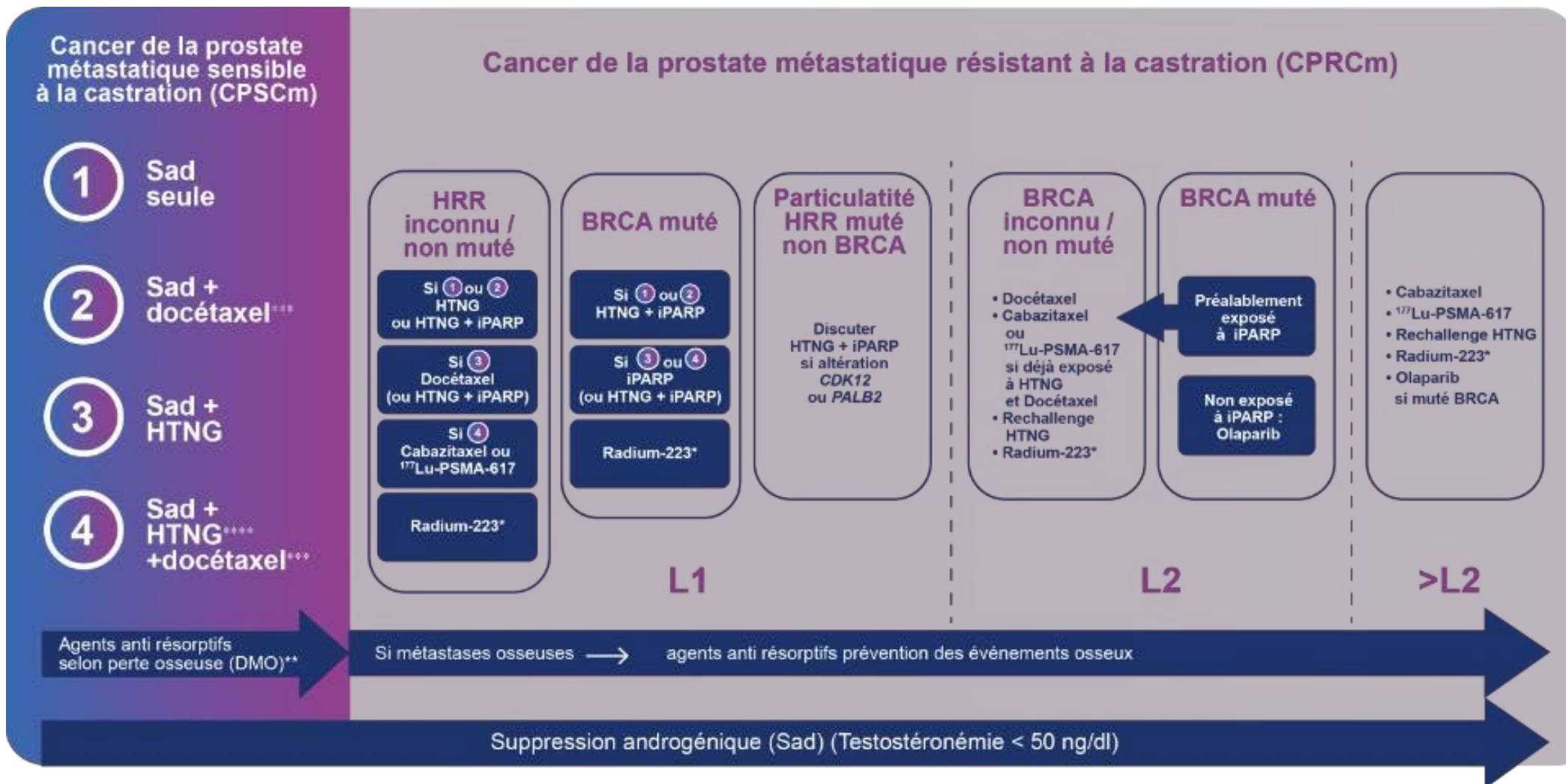


Figure 11 : Recommandations de l'AFU 2024-2026 sur la prise en charge du cancer de la prostate résistant à la castration métastatique

Beaucoup de ces patients progressent et reçoivent une seconde ligne de traitement. Un patient ayant reçu une chimiothérapie par taxane, va se voir recommander une HTNG qu'il n'a pas forcément reçue antérieurement. Inversement, si en première ligne de traitement, le patient a reçu une HTNG, il est recommandé de lui prescrire une chimiothérapie par taxane, qu'il n'aurait pas reçue antérieurement. Si le patient, par ses précédents traitements, arrive en 2^{ème} ligne de traitement en ayant déjà reçu une HTNG et une chimiothérapie par taxane, alors le ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 est recommandé⁴⁵.

Si le patient n'avait pas reçu d'iPARP en première ligne alors qu'il a une mutation HRR BRCA1/2, la prescription d'un iPARP est recommandée, l'olaparib. Il est aussi possible, en fonction du passé médicamenteux du patient, de lui proposer du cabazitaxel, un rechallenge d'HTNG (en changeant d'HTNG) et du radium-223⁴⁵.

Enfin pour la 3^{ème} ligne de traitement ou plus, il faut se baser sur le même principe que les précédentes : changer de mécanisme d'action⁴⁵.

Le diagramme de Sankey (Figure 12), issu d'une publication européenne de 2024, illustre les différentes séquences thérapeutiques entre le stade CPHSm et les diverses lignes du CPRCm. Ces séquences correspondent aux recommandations françaises mentionnées précédemment. Bien que certains patients en troisième ligne de CPRCm reçoivent encore des switch d'HTNG, pratique désormais moins recommandée, la majorité sont traités par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, dont l'utilisation tend également à progresser en première et deuxième lignes⁵⁶.

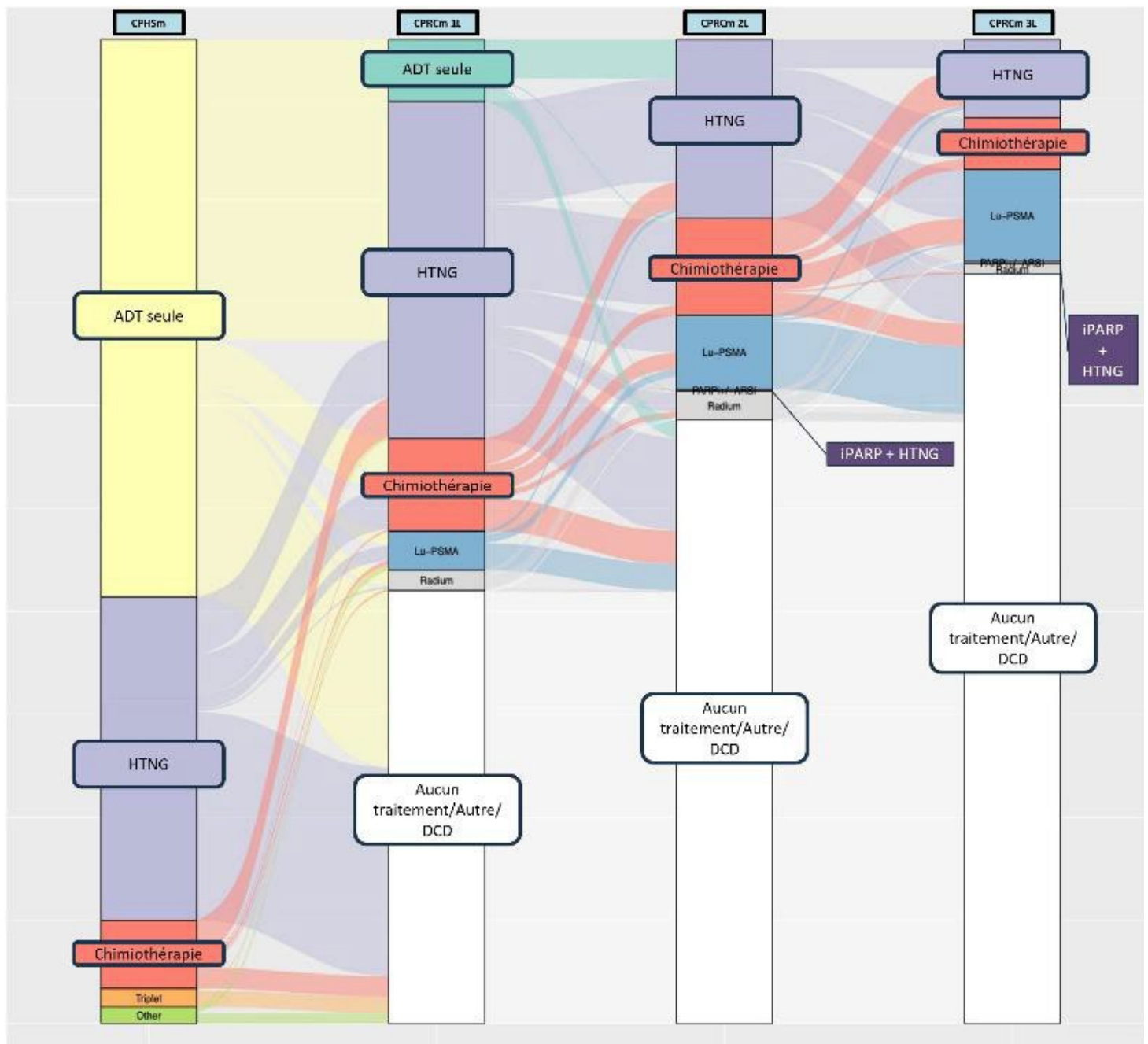


Figure 12 : Diagramme de Sankey illustrant les séquences de traitement reçues par les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique sensible aux hormones (CPHSm) et par ceux atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) de première, deuxième et troisième lignes.

Aujourd'hui, la RIV se fait une place de plus en plus large dans les recommandations françaises, européennes et internationales. Notamment, le fait que cette thérapie remonte les lignes de traitements du stade CPRCm démontre qu'elle est de plus en plus acceptée par la communauté scientifique, les sociétés savantes et les patients. Effectivement, aux Etats-Unis, l'autorité de santé nationale, la FDA, a accepté d'étendre l'indication du ^{177}Lu -PSMA-617 à la première ligne du CPRCm avant utilisation de la chimiothérapie⁵⁷. Cette extension s'appuie sur l'étude de phase 3, intitulée PSMAfore, comparant le ^{177}Lu -PSMA-617 à un changement d'HTNG et

démontrant une réduction du risque de progression radiographique ou de décès de 59% par rapport au changement d'HTNG⁵⁸. La proportion de patients américains concernés par la RIV a plus que triplé par cette extension d'indication⁵⁷.

Par cet arsenal thérapeutique très complet, il est naturel de se demander quelle sera la place de l'²²⁵Ac-PSMA dans la prise en charge du CaP. Les essais cliniques en cours placent cette dernière RIV en 4^{ème} ligne du CPRCm, après le ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, mais également en 1^{ère} ligne du CPRCm, avant la chimiothérapie.

D. Synthèse des études cliniques

Malgré la diversité des options thérapeutiques, certains patients ne répondent pas, ou très peu, au ^{177}Lu -PSMA-617. À l'inverse, d'autres, initialement très répondeurs, développent des mécanismes de résistance à ce traitement. Les thérapies à base d'Actinium-225 pourraient constituer une alternative efficace pour ces profils de patients⁵⁹.

En effet, en se concentrant sur ses propriétés, l'Actinium-225 semblerait conférer davantage d'efficacité tout en préservant l'environnement autour des cellules tumorales, en évitant d'atteindre les tissus sains, permettant alors de minimiser les effets secondaires. Plusieurs essais cliniques, à différents états d'avancement, sont en cours afin de démontrer les effets de l'Actinium-225 sur une plus grande cohorte d'hommes. La plupart de ces essais appartiennent à Novartis.

a. AcTION : évaluation de la dose de ^{225}Ac -PSMA-617

Une première étude de phase 1 est menée : AcTION. Cette étude a débuté en 2021 et prévoit d'être terminée en 2027. Aujourd'hui, elle est au stade de recrutement et ambitionne de recruter 99 patients. C'est une étude internationale, en ouvert, et en escalade de dose qui a pour objectif d'évaluer la sécurité et la tolérance de ^{225}Ac -PSMA-617.⁶⁰

Également, des objectifs secondaires ont été établis afin d'évaluer la biodistribution, la dosimétrie, la réponse biochimique (en dosant le PSA, les ALP et le LDH), la qualité de vie, mais aussi afin de déterminer la dose recommandée pour une éventuelle phase 2 (RP2D).

Elle est menée sur 18 à 24 mois, incluant environ 12 mois de traitement puis 12 mois de suivi. Les modalités de traitement sont d'administrer en IV jusqu'à 6 cycles de ^{225}Ac -PSMA-617 toutes les 8 semaines à des patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration métastatique, exprimant les récepteurs du PSMA⁶⁰.

Cette étude a la particularité d'avoir 3 groupes de patients à l'étude, comme illustré Figure 13 :

- Le groupe A : les patients sont naïfs de RIV au PSMA mais ont reçu une chimiothérapie et une HTNG antérieure⁶⁰.
- Le groupe B : les patients sont naïfs de RIV au PSMA mais également naïfs de chimiothérapie et d'HTNG⁶⁰.
- Le groupe C : les patients ont reçu un traitement antérieur par ^{177}Lu -PSMA-617 ou par

¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T mais sont naïfs de chimiothérapie et/ou d'HTNG⁶⁰.

Concernant les critères de jugement de cette étude, la RP2D a été définie comme le critère principal pour chacun des 3 groupes. Plusieurs critères de jugement secondaires sont également évalués dans les 3 groupes : la sécurité, le taux de réponse objective (ORR), la durée de réponse (DOR), le taux de contrôle de la maladie (DCR), la survie sans progression (radiologique, clinique, PSA), la réponse biochimique notamment via le PSA, l'ALP et la LDH, et enfin la qualité de vie par les tests FACT-P, BPI-SF, EQ-5D et XeQOLS⁶⁰.

Afin d'évaluer la dose à administrer, une escalade de dose a été mise en place sur 4 niveaux : 4 MBq, 6 MBq, 8 MBq et 10 MBq⁶⁰.

Pour chacun des 3 groupes, 3 patients, dit évaluable, testeront la dose du premier pallier, c'est-à-dire 4MBq. Après concertation entre les experts de l'étude, il sera décidé d'arrêter à cette première dose si la dose maximale tolérée a été atteinte, ou de passer au pallier suivant. Ainsi, 3 autres patients évaluable seront recrutés pour tester la dose du deuxième pallier, ici 6 MBq, et ainsi de suite⁶⁰.

Pour évaluer le traitement pendant la durée de la thérapie, une TEP initiale est réalisée au ⁶⁸Ga-PSMA-11, c'est-à-dire avant de débiter le traitement, puis pendant les semaines précédant les cycles 2 et 4. Une imagerie radiologique est également réalisée toutes les 8 semaines pendant les 24 premières semaines de thérapie, puis toutes les 12 semaines, permettant de déterminer la SSPr via les critères PCWG3⁶⁰.

Afin d'évaluer la réponse biologique, le PSA est mesuré toutes les deux semaines pour les deux premiers cycles de traitement, puis avant chaque cycle pour les cycles suivants. La qualité de vie est évaluée initialement puis à chaque cycle de traitement⁶⁰.

Le suivi de la sécurité dure au total 60 jours après administration de la dernière dose d'²²⁵Ac-PSMA-617 ou avant toute instauration d'un autre traitement anti-cancéreux.

Un suivi sur le long terme a également été mis en place : un test de qualité de vie, le XeQOLS, avec une mise à jour de la survie et du traitement tous les 3 mois pendant 1 an⁶⁰. Les résultats sont attendus pour 2027⁶⁰. En attendant, d'autres études sont en cours, notamment une étude phase 1/2, SatisfAction.

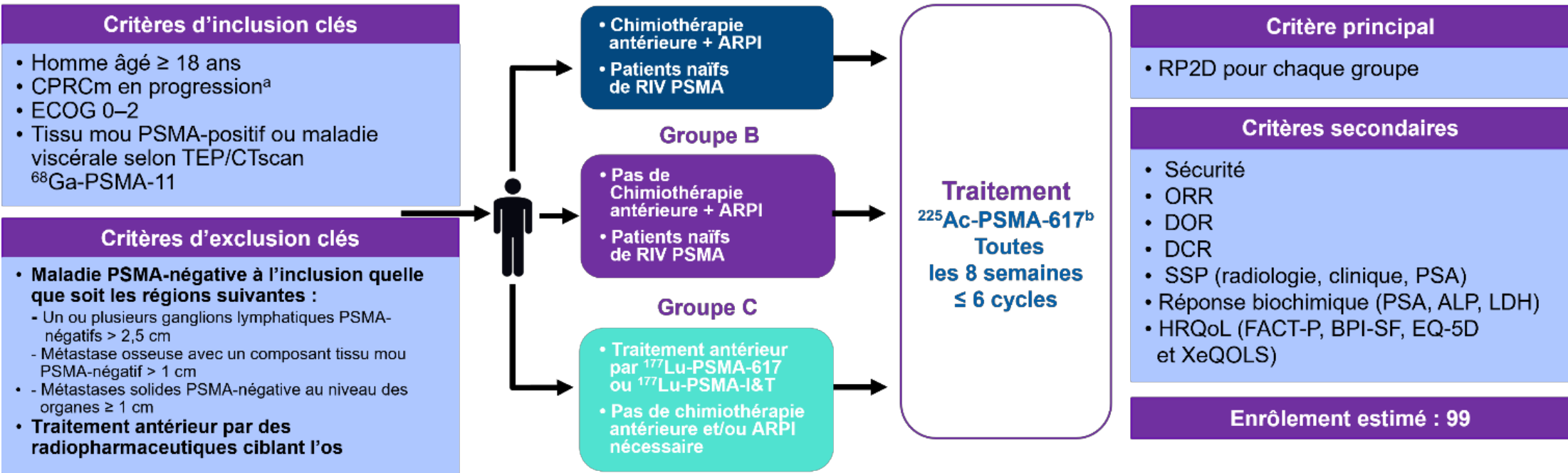


Figure 13 : Schéma du design de l'étude ACTION

b. SatisfACtion : évaluation de la dose de l'²²⁵Ac-PSMA-R2

Pour cette étude, de phase 1/2, c'est l'²²⁵Ac-PSMA-R2 qui est évalué. Cette étude prévoit d'abord, pour la phase 1, de déterminer la dose maximale tolérée (MTD) et la dose recommandée pour l'expansion (RDE). Puis, en phase 2, il s'agit d'évaluer la réponse biochimique, l'activité antitumorale, la qualité de vie et la tolérance de la dose déterminée en amont par la phase 1⁶¹.

C'est une étude multicentrique, en ouvert, et réalisée chez des patients atteints de CPRCm ou CPHSm, tous exprimant les récepteurs au PSMA. Cette étude a été élaborée pour réaliser une phase 1 et une phase 2, illustrées Figure 14. Les patients recrutés ont d'abord été répartis dans 2 groupes :

- Le groupe 1 : les patients sont atteints de CPRCm et ont reçu du ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ainsi qu'une chimiothérapie et une HTNG en traitement antérieur⁶¹.
- Le groupe 2 : les patients sont atteints de CPRCm et sont naïfs de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 mais ont reçu une HTNG antérieure avec ou sans chimiothérapie antérieure⁶¹.

Puis la stratégie a été repensée : un troisième groupe a été créé pour évaluer les patients au stade hormonosensible. En effet, comme le rappelle le Tableau 2, le PSMA-R2 a moins d'affinité pour le récepteur au PSMA que le PSMA-617 ; ce dernier, provoquant davantage d'événements secondaires (EIs), est à privilégier chez des patients ayant une maladie plus étendue, donc à un stade plus avancé. En revanche, le PSMA-R2, mieux toléré, aurait donc sa place à un stade plus précoce, préservant ainsi davantage le patient. Un avenant au protocole de l'étude a donc été créé :

Il inclut des patients dans un 3^{ème} groupe dans lequel les patients sont atteints de CPHSm et naïfs de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 avec ou sans chimiothérapie antérieure. Les patients peuvent n'avoir jamais reçu de traitement, avoir reçu une SAd, une orchidectomie bilatérale, un inhibiteur du CYP17, ou avoir été exposé à une HTNG⁶¹.

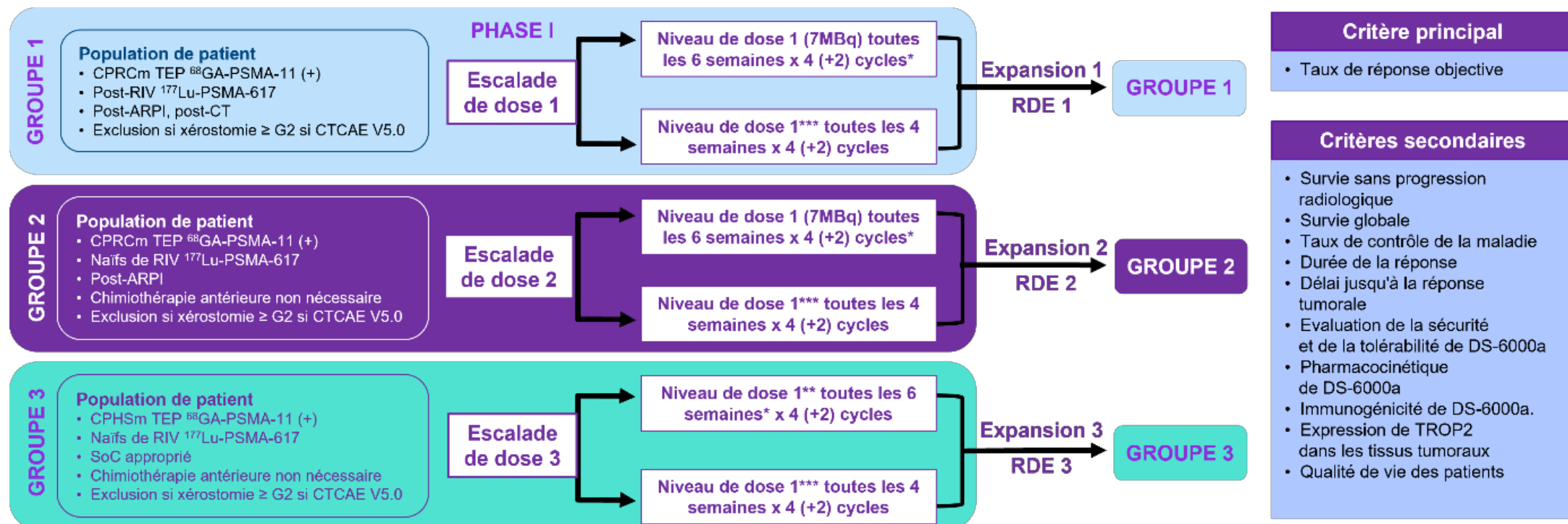


Figure 14 : Schéma du design de l'étude SatisfAction

Au même titre que l'étude ACTION, pour chacun des trois groupes, 3 patients évaluable sont recrutés pour réaliser l'escalade de dose en phase 1. La dose retenue à l'issue de cette phase pour chacun des groupes sera utilisée pour la phase 2 d'expansion.

i. Phase 1 : escalade de dose

La première phase permet d'escalader la dose pour déterminer la dose tolérée/dose recommandée pour l'expansion (MTD/RDE), en incluant la fréquence et la durée de traitement optimales⁶¹.

Les 3 premiers patients évaluable reçoivent la dose de départ qui est 7 MBq. Si le comité scientifique valide cette dose et souhaite poursuivre l'escalade de dose, 3 nouveaux patients considérés évaluable testeront 10 MBq, et ainsi de suite jusqu'à 12 MBq, 14 MBq et plus. Si la MTD est atteinte pour un palier de dose, la décision est de ne pas continuer ou de baisser à un palier inférieur⁶¹.

Dans le protocole d'origine, les cures devaient être administrées toutes les 6 semaines. Mais, pour le 3^{ème} groupe ajouté via l'amendement, une nouvelle durée d'intercure de 4 semaines a été définie⁶¹.

Sur le schéma du design de l'étude Figure 14, elle est visible pour chaque groupe mais utilisée, pour le moment, que pour le 3^{ème} groupe, groupe pour lequel elle a le plus grand intérêt. Quelle que soit la durée d'intercure, la fréquence d'administration de l'²²⁵Ac-PSMA-R2 ne change pas : 4 cycles avec l'ajout possible de 2 cycles⁶¹.

Pour cette phase, les critères de jugement principaux à évaluer sont :

- La toxicité limitant la dose environ 6 semaines après la première administration d'²²⁵Ac-PSMA-R2⁶¹.
- L'incidence et la gravité des EI évalués entre 30 jours et 15 mois après administration de la première dose d'²²⁵Ac-PSMA-R2⁶¹.
- La tolérance (les arrêts de traitement, les interruptions de traitement et les réductions de dose)⁶¹.

ii. Phase 2 : expansion de dose

Une fois la RDE déterminée pour les 3 groupes, la phase 2 se met en place en utilisant la RDE de la phase 1 pour évaluer l'efficacité de l'²²⁵Ac-PSMA-R2 chez ces 3 profils de patients. L'ORR

est le critère de jugement principal de cette phase 2. Il est évalué depuis la première administration jusqu'à la progression radiologique ou le décès du patient⁶¹.

Plusieurs critères de jugement secondaires sont évalués dans les deux phases comme la SSPr, la SG, la DCR, le délai jusqu'à la réponse tumorale, la qualité de vie et bien d'autres listés Figure 14⁶¹.

SatisfACtion a débuté en 2023 et devrait se clore en 2029. Elle prévoit de recruter 70 patients. Pour cette étude, les résultats d'une analyse primaire devraient sortir en 2026⁶¹.

c. PSMACTION

Cette étude est une phase 2/3, internationale, multicentrique, randomisée, en ouvert, qui évalue l'efficacité et la tolérance de l'²²⁵Ac-PSMA-617 chez des patients atteints de CPRCm et ayant reçu une chimiothérapie, une HTNG et une thérapie par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 antérieure. Cette étude placerait la thérapie par Actinium-225 en 4^{ème} ligne du CPRCm, ou 3^{ème} ligne si le patient a reçu un triplet au stade CPHSm⁶².

Cette étude a la particularité de comprendre une phase 2 et une phase 3. La phase 2 a pour objectif de confirmer la dose d'²²⁵Ac-PSMA-617 à administrer pour la phase 3 en collectant davantage de données pour évaluer la sécurité et la tolérance, en plus du PSA50. Le PSA50 correspond au taux de patients ayant obtenu une diminution $\geq 50\%$ du PSA par rapport à la valeur initiale, confirmée par une deuxième mesure⁶².

Lors de cette phase 2, les patients sont randomisés dans deux bras. Dans l'un, les patients reçoivent 10 MBq d'²²⁵Ac-PSMA-617 en IV toutes les 8 semaines sur 4 cures et 2 cures en plus si l'investigateur juge que le patient peut les recevoir⁶². Dans l'autre bras, les patients reçoivent 8 MBq d'²²⁵Ac-PSMA-617 en IV toutes les 8 semaines, entre 4 et 6 cures, de la même façon que le bras recevant 10 MBq d'²²⁵Ac-PSMA-617⁶².

Un suivi par TEP-PSMA est réalisé après la 2^{ème}, la 3^{ème} et la 4^{ème} cure afin d'évaluer les critères de jugement secondaires : la SG, la SSPr, la SSP, l'ORR, la DCR, à nouveau la sécurité, ainsi que la biodistribution⁶².

Quant à la phase 3, elle débute lorsque 12 patients de la phase 2 ont reçu au moins une dose d'²²⁵Ac-PSMA-617.

De nouveaux patients sont ensuite randomisés dans deux bras. Dans le premier, les patients reçoivent 10 MBq d'²²⁵Ac-PSMA-617 toutes les 8 semaines entre 4 et 6 cycles. Dans le deuxième bras, les patients se voient recevoir le traitement standard, selon le choix de l'investigateur. De même que pour la phase 2, un suivi est réalisé par TEP-PSMA après le 2^{ème}, le 4^{ème} et le 6^{ème} cycle afin d'évaluer la SSPr et la SG qui correspondent aux critères de jugement principaux. Les critères de jugement secondaires évalués sont listés Figure 15 ⁶².

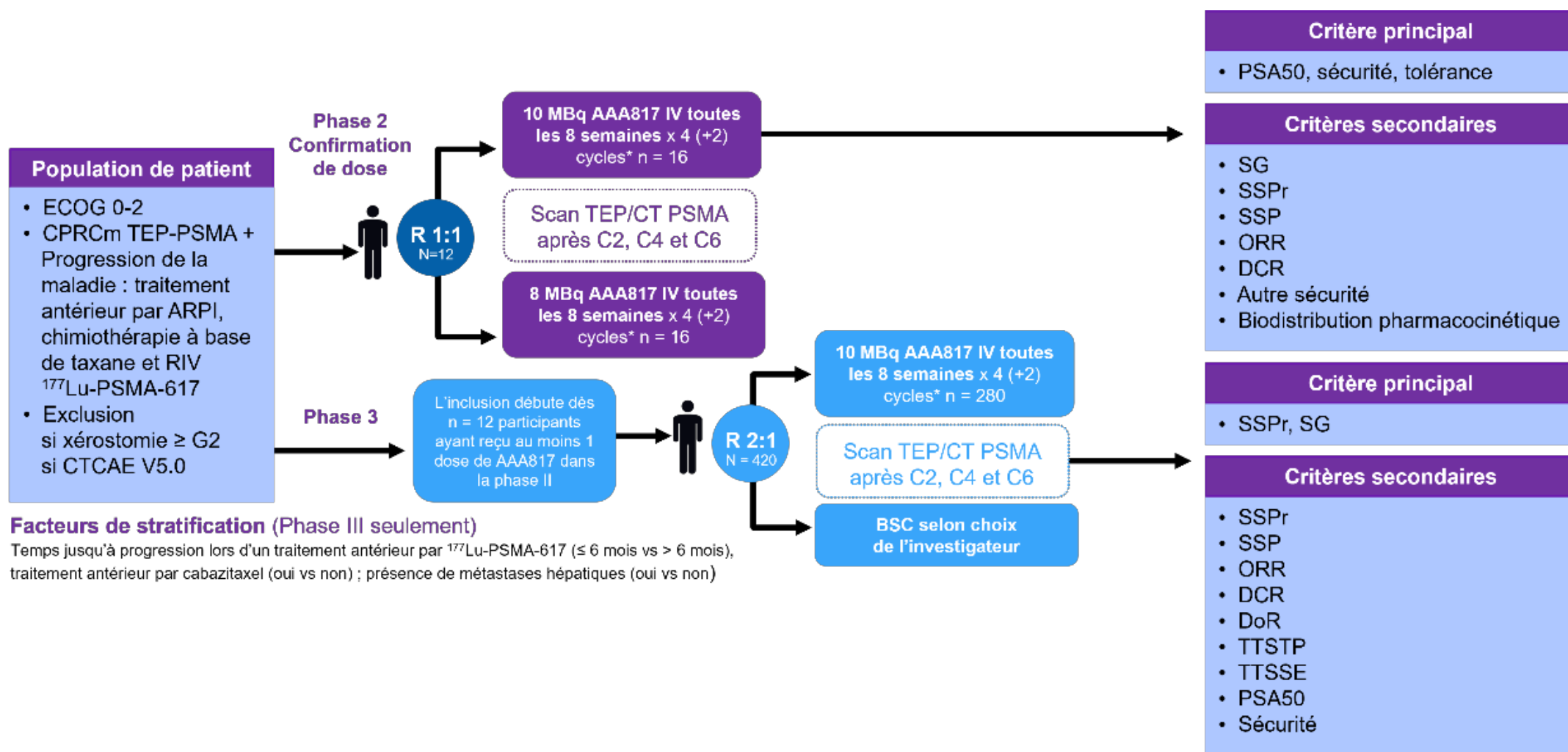


Figure 15 : Schéma du design de l'étude PSMaCTION

Cette étude prévoit de recruter 432 patients, 12 dans la phase 2 et 420 dans la phase 3. PSMAcTION a débuté en février 2025 et une première analyse intermédiaire devrait sortir en 2028 avec une date de fin en 2033⁶².

d. ActFIRST

Enfin, la dernière étude en cours sur l'Actinium concerne à nouveau la molécule d'²²⁵Ac-PSMA-617. En revanche, la population concernée est différente de celle de PSMAcTION. Les patients recrutés dans cette étude sont atteints de CPRCm, non mutés, ayant été traités par HTNG au stade CPHSm. La chimiothérapie était autorisée au stade CPHSm mais les patients devaient en être naïfs au stade CPRCm. Ces critères d'inclusion placent la RIV par Actinium en première ligne du CPRCm⁶³.

ActFIRST est la première étude de phase 3 internationale, multicentrique, randomisée, en ouvert, dans laquelle l'²²⁵Ac-PSMA-617 en association avec une HTNG est comparée au traitement standard⁶³.

Elle prévoit d'inclure 605 patients pour les randomiser dans 3 bras distincts :

- Le premier bras prévoit d'inclure 242 patients, chacun recevant 10 MBq d'²²⁵Ac-PSMA-617 toutes les 8 semaines, entre 2 et 6 cycles, en association avec soit l'Abiratérone, soit l'Enzalutamide, deux HTNG⁶³.
- Le deuxième bras prévoit d'inclure 121 patients, recevant la même posologie d'²²⁵Ac-PSMA-617 que le premier bras, sans l'association d'HTNG⁶³.
- Le troisième bras, représente le bras comparateur et prévoit d'inclure 242 patients qui recevront le traitement standard, une HTNG ou une chimiothérapie par taxane ; les molécules autorisées sont citées Figure 16⁶³.

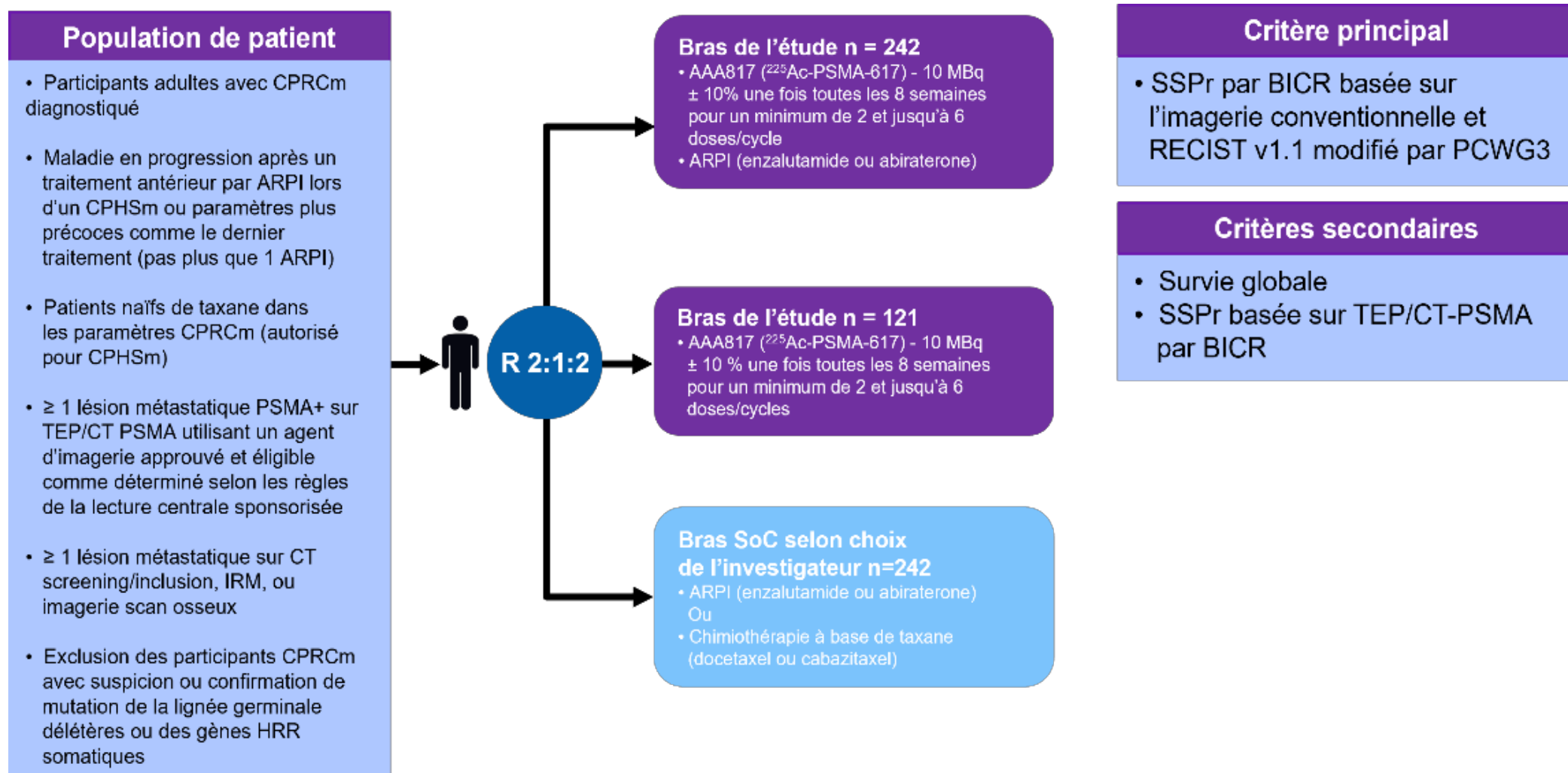


Figure 16 : Schéma du design de l'étude ActFIRST

Le critère de jugement principal évalué dans cette étude est la SSPr mesurée par imagerie conventionnelle, c'est-à-dire par IRM, scintigraphie osseuse et scan CT ou TDM.

- L'IRM est utilisée dans le diagnostic initial du CaP⁶³.
- La scintigraphie osseuse est utilisée dans le suivi des patients pour identifier d'éventuelles métastases osseuses⁶³.
- Le scan CT ou TDM (tomodensitométrie) est utilisé pour le suivi des patients et détecter d'éventuelles nouvelles lésions définissant ainsi la progression de la maladie⁶³.

De nombreux critères de jugement secondaires sont évalués, incluant la SSPr (basée sur la TEP-PSMA et permettant de définir la progression de la maladie), la SG, l'ORR, la DCR, la DOR, le TTSTP (le temps avant la première progression radiographique des tissus mous), le TTSSE (le temps avant l'apparition du premier événement squelettique), le PSA50, etc.⁶³

ActFIRST a démarré en juillet 2025 et prévoit la sortie de résultats d'une première analyse intermédiaire en 2028. L'étude devrait se terminer en 2032⁶³.

Novartis est le promoteur des 4 études présentées ci-dessus. ActION a la spécificité d'avoir été initiée par Endocyte, autre laboratoire pharmaceutique, qui a ensuite été racheté par Novartis.

Ce dernier adopte la stratégie d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la RIV par Actinium dans différents cas de figure afin de récolter un maximum de données pour tous les stades du CaP pour in fine définir la meilleure stratégie thérapeutique chez les patients atteints de CaP en trouvant pour chaque RIV la place la plus pertinente dans le schéma thérapeutique.

La France est très présente dans le domaine de la RIV, en ayant mis en place, dans ses centres, 28 études cliniques RIV sur les 30 existantes dans le monde. En effet, parmi les 4 études présentées ci-dessus, 3 d'entre elles sont développées en France, et plus précisément dans 16 centres français, experts de la RIV.

E. Autres études en cours utilisant une thérapie par Actinium-225 couplé au PSMA : l'arrivée de la concurrence

Plusieurs autres laboratoires se penchent sur le sujet de l'actinium, à des étapes de développement plus ou moins avancées. Il est essentiel de connaître les autres études en cours impliquant l'actinium-225 lié au PSMA et de disposer d'une vision globale du paysage concurrentiel afin de positionner au mieux Novartis.

Plusieurs laboratoires ou académiques sont à l'origine de ces études cliniques, notamment des laboratoires reconnus mondialement tels AstraZeneca et Lilly, mais aussi des laboratoires de plus petite envergure tels que Fusion Pharmaceuticals, Full-Life et Convergent Therapeutics.

a. Etude TATCIST

L'étude TATCIST pour "Targeted Alpha Therapy With ²²⁵Actinium-Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA)-I&T of Castration-resISTant Prostate Cancer", est sponsorisée par le laboratoire canadien Fusion Pharmaceuticals Inc.⁶⁴

Cette étude vise à évaluer l'efficacité et la tolérance de l'²²⁵Ac-PSMA-I&T, aussi appelé FPI-2265, chez les patients atteints de CPRCm. C'est une étude de phase 2, ouverte, non randomisée, à bras unique et mise en place uniquement aux Etats-Unis⁶⁴.

Le schéma posologique choisi pour cette étude est 4 cures de 100 kBq/kg, toutes espacées de 8 semaines⁶⁴.

Cette étude a débuté en 2021 et prévoit de terminer en 2026 avec un total de 115 patients recrutés. Les résultats de cette étude permettront à Novartis d'anticiper les tendances possibles pour ses futures recherches⁶⁴.

b. Etude ProTACT

L'étude ProTACT, ou FL-020 est sponsorisée par Full-Life Technologies GmbH, qui est un laboratoire allemand avec une activité à portée internationale. C'est une étude de phase 1/2, ouverte et multicentrique. Les objectifs de la phase 1 de cette étude sont de déterminer la dose maximale tolérée et la dose recommandée pour la phase 2. Cette phase 1 correspond à

l'escalade de dose, puis une deuxième partie suivra avec l'expansion de dose afin d'évaluer la tolérance et l'activité antitumorale de la molécule à l'essai⁶⁵.

Cette étude est une FIH, pour First-in-Human, car le ligand couplé à l'Actinium-225 est le FL-020 qui est un radioconjugué PSMA de nouvelle génération qui devrait améliorer la pharmacocinétique et la pharmacodynamique, puis permettre^{66,67} :

- Une haute captation tumorale,
- Une élimination systémique rapide,
- Une réduction de l'exposition des glandes salivaires.

Cette nouvelle molécule offrirait une alternative plus efficace et mieux tolérée que les radioligands bêta-émetteurs, avec un profil de sécurité optimisé^{66,67}.

Cette étude a débuté l'inclusion en 2024 et devrait se finaliser fin 2026, avec un total de 35 patients évalués⁶⁵.

c. Etude ACCEL

L'étude ACCEL est sponsorisée par le géant américain, Lilly. C'est une étude canadienne à bras multiples, de phases 1a, 1b et 2. L'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un ligand PSMA nouvelle génération, toujours couplé à de l'Actinium-225, à l'image de l'étude FL-020, dans le traitement du CPRCm et du cancer de la prostate oligométastatique. Ce nouveau ligand est le PSMA-62 et promet une meilleure délivrance tumorale de l'Actinium-225, avec des résultats précliniques prometteurs présentés lors de l'ASCO (American society of clinical oncology) 2025^{68,69}.

Le design de cette étude est particulier et se découpe en 3 phases :

- La phase 1a correspond à l'escalade de dose pour déterminer la dose maximale tolérée pour les patients atteints de CPRCm et, séparément, pour les patients atteints d'OMPC⁶⁸.
- La phase 1b représente la phase d'expansion. Elle inclut une randomisation en plusieurs bras et a pour but de déterminer la dose recommandée pour la phase 2⁶⁸.
- La phase 2 a pour objectif d'évaluer l'efficacité de la molécule chez les patients atteints de CPRCm. Son critère de jugement principal est la SSPr.⁶⁸

Cette étude a démarré en avril 2024 et devrait se finaliser en 2032, avec des premiers résultats en 2027. Environ 142 patients seront inclus dans ACCEL⁶⁸.

d. Etude Converge-01

L'étude Converge-01 est sponsorisée par Convergent Therapeutics, une biotech américaine qui se différencie des études précédentes car elle n'utilise pas le ligand PSMA mais un anticorps monoclonal anti-PSMA couplé à l'Actinium-225⁷⁰. L'utilisation de cet anticorps promettrait plusieurs bénéfices, notamment :

- Aucune captation détectable dans les glandes salivaires et lacrymales, ce qui permettrait une réduction du risque de xérostomie (El grandement retrouvé avec les thérapies par Lutécium-177)⁷¹.
- Une excrétion hépatobiliaire et non rénale⁷¹.
- Une meilleure rétention dans les lésions osseuses et de petit volume⁷¹.

C'est une étude de phase 2, ouverte, multicentrique qui évalue l'²²⁵Ac-rosopatamab tetraxetan chez des patients atteints de CPRC⁷⁰. Elle est également découpée en 3 parties :

- La première partie consiste en l'administration unique d'¹¹¹In-rosopatamab tetraxetan afin de déterminer la biodistribution⁷⁰.
- Puis les patients qui n'ont pas été prétraités par ¹⁷⁷Lu-PSMA sont randomisés soit dans un bras recevant 45 kBq/kg de la molécule à l'étude soit 60 kBq/kg⁷⁰.
- Enfin, la 3^{ème} partie concerne l'escalade de dose chez les patients prétraités par ¹⁷⁷Lu-PSMA, plus ou moins suivie d'une dose d'expansion⁷⁰.

Cette étude a démarré en 2024 et devrait se terminer en 2027 avec environ 90 patients inclus⁷⁰.

e. Etude AlphaBreak

L'étude AlphaBreak est la suite logique de l'étude TATCIST. Elle est sponsorisée par Fusion Pharmaceutical Inc. et évalue la même molécule, l'²²⁵Ac-PSMA-I&T. Cette fois-ci, l'étude est une phase 2, ouverte, multicentrique.⁷² La première partie de cette étude est constituée de 3 bras⁷² :

- Bras n°1 : les patients reçoivent 9 doses de 50 kBq/kg chacune, espacées de 4 semaines.
- Bras n°2 : les patients reçoivent 6 doses de 65 kBq/kg chacune, espacées de 6 semaines.
- Bras n°3 : les patients reçoivent 4 doses de 100 kBq/kg chacune, espacées de 8 semaines.

L'étude de ces 3 bras permettra d'optimiser le schéma thérapeutique. Pour la seconde partie, les patients seront randomisés en 1 pour 1 afin d'analyser l'efficacité de la molécule à l'étude⁷².

Elle a démarré en 2024 et prévoit de se finaliser en 2031⁷².

Dans un contexte concurrentiel de plus en plus fort, il est important de se différencier dès maintenant. Fort de son expérience avec le ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 et le ¹⁷⁷Lu-DOATATE, Novartis est

le premier laboratoire à avoir instauré la RIV dans des centres français, ce qui lui confère un avantage sur ses concurrents. Par sa connaissance du terrain, des professionnels de santé et des enjeux médicaux et organisationnels, acquis grâce à la mise en place des thérapies au lutécium-177, Novartis peut d'ores et déjà anticiper les résultats attendus dans la prochaine décennie. Il est donc nécessaire de préparer les centres experts à l'arrivée de la RIV par Actinium mais pas seulement : les centres périphériques doivent aussi être sensibilisés, notamment en leur présentant le parcours de soins des patients traités par RIV et le profil de patients concernés par chacune des RIV qui est, ou qui sera sur le marché pharmaceutique français.

III. Intégration de l'²²⁵Ac-PSMA dans les centres RIV experts : Enjeux médicaux et organisationnels

A. Accompagnement des professionnels de santé dans la mise en place de l'Actinium dans les centres RIV

La thérapie par Actinium tend à challenger les centres dans le monde et en France. Les essais déjà en place dans certains centres français peuvent permettre de détecter dès maintenant les freins à la mise en place de cette thérapie. Pour cela, 4 professionnels de santé jouant un rôle important dans les essais cliniques d'Actinium de 3 centres différents ont été interviewés dans l'optique de recueillir leurs avis et leurs expériences qu'ils ont acquis grâce à ces essais cliniques.

Parmi ces 4 professionnels de santé, 3 médecins nucléaires et un radiopharmacien experts ont été interrogés.

L'objectif, dans le cadre de cette thèse d'exercice, est de pouvoir déterminer les leviers sur lesquels l'industriel pharmaceutique peut agir afin d'accompagner au mieux les professionnels dans la mise en place de cette nouvelle thérapie.

Les questions posées ont été préalablement vérifiées et validées par la responsable médicale siège du ¹⁷⁷Lu-PSMA-617.

L'industriel pharmaceutique va s'interroger à propos de 3 grandes thématiques :

- La logistique qu'implique l'arrivée de cette nouvelle thérapie dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du cancer de la prostate et dans les centres.
- L'administration du produit, les précautions à prendre vis-à-vis de ce nouvel isotope.
- Le ressenti des professionnels de santé, aujourd'hui impliqués dans les essais. Ce ressenti est très important à prendre en compte pour évaluer leur conviction face aux produits à base d'Actinium, et donc pour estimer l'avenir prometteur ou non de ces derniers dans le traitement du cancer de la prostate.

Les 4 PdS ont été interviewés par visioconférence ou en présentiel, faisant de chaque interview, une interview originale. Le questionnaire est changé au fur et à mesure de

l'interview, des questions ont été rajoutées ou supprimées volontairement suivant le fil de la discussion.

Le questionnaire suivant constitue la base des 3 interviews.

Généralités sur la logistique :

- Combien (proportion Ac/Lu) d'études sur l' ^{225}Ac ?
- L'arrivée de l'Actinium-225 a-t-il un impact sur la logistique dans le centre ?
- Au niveau de la clinique, est-ce qu'il y a des changements ?

Administration du traitement :

- Même technique d'administration pour l' ^{225}Ac par rapport au ^{177}Lu ? Des difficultés particulières ?
- Quel serait votre souhait côté hospitalisation si vous pouviez faire ce que bon vous semble ?
- D'après-vous, y a-t-il une nécessité à former les équipes à l' ^{225}Ac ?
- Déchets radioactifs :
 - Comment gérer l'arrivée de l' ^{225}Ac ?
 - Comment faites-vous actuellement avec les essais ?

Radioprotection :

- L'utilisation des deux RIV dans le service pose-t-elle un problème ?
- Techniquement, est-ce compliqué vis-à-vis de la radioactivité ?
- Quelles règles de radioprotection différentes sont utilisées dans ces essais dans votre centre ?

Ressenti médecin :

- Comment anticiper les résultats positifs des études sur l' ^{225}Ac ?
- Avez-vous un avis sur les résultats obtenus par les cohortes allemandes avec l'Actinium ?
- Prévoyez-vous de traiter davantage de patients par ^{225}Ac que par ^{177}Lu si les résultats sont positifs ?
- Optimisation du parcours de soin possible par rapport au ^{177}Lu ?

- Et concernant les autres isotopes à venir, en cours d'essais ?

B. Changements et évolutions dans la logistique et les équipes médicales

Bien évidemment, la première interrogation concernait la logistique. Sachant la difficulté de mise en place la RIV dans les premiers centres avec le Lutathera® puis le Pluvicto®, l'arrivée d'un nouvel isotope peut nécessiter une certaine adaptation et entraîner divers changements organisationnels et logistiques.

En effet, La RIV est une innovation sans précédent, impliquant l'achat de nouveaux matériels, la mise en place de nouvelles pratiques, une nouvelle réglementation, une nouvelle organisation qui vont fortement perturber le quotidien des médecins, soignants, paramédicaux et de tous les acteurs impliqués dans la prise en charge des patients traités pour un CaP, mais aussi pour ceux traités pour une TNE.

Une enquête a été menée par la SFMN (société française de médecine nucléaire) et Esprimed, un indépendant, auprès de plusieurs centres. Le but était d'évaluer la capacité en France et l'activité en 2023, à la fois sur les centres déjà ouverts et sur les centres à ouvrir⁷³.

L'étude capacité permet de constater que les requis réglementaires et matériels constituent un obstacle pour les centres qui ambitionnent de se mettre à la RIV.

En 2023, sur les 79 services volontaires pour faire partie de l'étude capacité :

- 22% des services de médecine nucléaire ne sont pas encore en mesure de qualifier la livraison de radiopharmaceutique de manière sécurisée⁷³ ;
- 20% n'ont pas de circuit du radiopharmaceutique informatisé⁷³ ;
- 48% des services ont une activité de RIV protocolisée (de la préparation du produit à la prise en charge du médicament)⁷³ ;
- 57% des services seulement possèdent des locaux dédiés à l'administration et à la prise en charge de patients⁷³ ;

- 40% des services qui possèdent des locaux de stockage des déchets qui ne sont pas dimensionnés pour faire face à une augmentation des déchets et du nombre de patients⁷³ ;
- 29% des services qui possèdent des toilettes dédiées et reliées à des cuves de décroissance ne sont pas dimensionnés pour augmenter le nombre de patients pris en charge⁷³.

Il reste une partie des centres initiés et en devenir pour lesquels les requis cités ci-dessus, ne sont pas remplis. Pour mettre en place la RIV dans un centre ou dans un service de médecine nucléaire, des autorisations réglementaires sont à obtenir préalablement à tous travaux et/ou changements et achats de matériel.

Deux décrets encadrent l'activité de la RIV et « listent » les requis pour avoir une activité de RIV :

- Le décret du 30 décembre 2021 sur les conditions d'implantation de l'activité de médecine nucléaire⁷⁴ ;
- Le décret du 1^{er} février 2022 sur les conditions techniques de fonctionnement de l'activité de médecine nucléaire⁷⁵.

a. Les autorisations réglementaires

Le décret du 30 décembre 2021 stipule les conditions suivantes⁷⁴ :

- Une autorisation d'activité de médecine nucléaire sera délivrée par l'ARS.
- Une mention B est nécessaire au centre pour pratiquer la RIV et précise : « actes thérapeutiques pour pathologies cancéreuses réalisés par administration de médicaments radiopharmaceutiques », ce qui n'était pas autorisé par la mention A.
- L'établissement RIV classé mention B doit posséder une caméra SPECT et TEP, avoir un secteur d'hospitalisation permettant l'hospitalisation complète ainsi qu'une unité de soins intensifs ou une unité de réanimation.
- Un dossier spécifique d'autorisation doit être établi par le ministère de la santé.

Les démarches pour obtenir ces autorisations sont complexes et nécessitent un engagement de la part des professionnels de santé, de la direction du centre et des institutions locales et régionales, ainsi qu'une bonne coordination entre les acteurs. Ceci induit des délais assez longs avant d'obtenir les autorisations.

Ainsi, selon l'étude capacité, seulement 57% des établissements interrogés sont certifiés par une mention B en 2023⁷³.

b. Le matériel nécessaire à la pratique de la RIV

Le décret du 1^{er} février 2022 stipule les requis suivants pour les centres visant une mention B⁷⁵ :

- Une PUI,
- Un local de préparation et de reconstitution de médicament radiopharmaceutique,
- Un local dédié aux contrôles des médicaments radiopharmaceutiques préparés,
- Un local dédié à l'activité de marquage cellulaire des éléments figurés du sang,
- Une salle dédiée à l'administration,
- Un chariot d'urgence,
- Une salle dédiée à l'attente des patients après administration,
- Une salle dédiée aux examens réalisés après administration,
- Un secteur d'hospitalisation pour hospitalisation complète,
- Une chambre radioprotégée,
- Une unité de soins intensifs ou une unité de réanimation,
- Une procédure d'urgence formalisée,
- Un local dédié à l'entreposage des déchets solides contaminés et des effluents radioactifs,
- Un physicien médical présent dans le centre (non requis pour les établissements de mention A).

Cette liste témoigne de la lourdeur administrative et matérielle imposée aux centres qui ont l'ambition d'ouvrir une activité RIV. Beaucoup d'investissements sont nécessaires et ne sont

pas forcément abordables pour tous, ainsi que l'illustre l'étude capacité : 48% des services de médecine nucléaire, en 2023, n'ont pas de chambres radioprotégées et seulement 43% des services possèdent un générateur au Gallium, imagerie indispensable dans l'indication de la RIV.

Tous ces prérequis à la mise en place d'une activité RIV, freine l'accessibilité à la thérapie des patients qui en ont besoin.

Le département du market access joue un rôle dans la compréhension des services à l'ouverture des centres RIV et les accompagne dans leurs démarches de mise en place de la RIV.

Naturellement, toute nouvelle thérapie n'implique pas seulement du nouveau matériel et des travaux mais aussi de nouvelles pratiques avec une nouvelle organisation du personnel. Ceci, impliquant la nécessité, pour les professionnels de santé, de développer de nouvelles compétences en matière de RIV.

Une des problématiques des centres est aussi le manque de personnel qualifié et formé à la RIV. Ce manque entraîne l'impossibilité de mettre en place un roulement du personnel et, par conséquent, d'autoriser un flux de patients plus dense.

c. Personnel impliqué dans la prise en charge du patient traité par RIV

Comme mentionné plus haut, l'instauration de la RIV dans les services de médecine nucléaire amène de nouvelles pratiques, la modification de fiches de poste, voire la création de nouveaux postes.

Parmi ces postes, nous retrouvons les spécialistes tels le médecin nucléaire, l'oncologue, l'urologue et le gastro-entérologue (pour la PEC des TNE). Nous retrouvons aussi, les infirmiers(ères) du service de médecine nucléaire, les infirmiers(ères) de coordination, le

radiopharmacien, le physicien médical, le conseiller en radioprotection, les techniciens, les MERMs et les secrétaires médicales(aux).

Tous ces postes ont subi des changements majeurs ou mineurs avec l'arrivée de la RIV et nécessitent entre eux une bonne coordination⁷⁶.

Il est important de noter qu'avant le décret de février 2022, la présence sur site d'un radiopharmacien et d'un physicien médical n'était pas obligatoire (mention A). Depuis, la mention B requiert la présence de ces deux acteurs, essentiels au bon déroulement du circuit du produit de RIV⁷⁵.

Chacun de ces rôles est chargé des missions précises et indispensables suivantes :

- Les infirmiers(ères) du service de médecine nucléaire : Ils/elles veillent à la bonne gestion du service et au bon déroulement de la prise en charge des patients dans le service. Concernant les patients RIV, ils/elles leur expliquent le déroulé de la prise en charge pré-RIV, pendant la RIV et post-RIV.
- Quelques centres disposent d'un(e) infirmier(ère) de coordination, qui permet le bon agencement des consultations, des bilans pré-RIV, des prises de rendez-vous pour la réalisation d'imageries pour les patients. Ils/elles organisent aussi les chambres de thérapie, avec les patients hospitalisés et ceux en HDJ (hôpital de jour).
- Le radiopharmacien est présent dans le service de médecine nucléaire, et s'occupe de réaliser des contrôles qualité sur le produit radiopharmaceutique avant de le délivrer au patient, toujours dans le service de médecine nucléaire.
- Le physicien médical a la charge du réglage des appareils de mesure, des différentes caméras pour l'imagerie, en plus de mesurer l'activité des produits radiopharmaceutiques pour répondre à plusieurs requis de radioprotection.
- Le conseiller en radioprotection est une étiquette qui peut être portée par n'importe quel professionnel de santé habilité (i.e. : techniciens, physiciens, infirmière...). Son rôle est de faire adopter les règles de radioprotection en vigueur et peut être amené à les communiquer et les expliquer aux patients ayant été traités par RIV.
- Les techniciens ont une activité de garant du matériel utilisé pour le diagnostic ainsi que pour les thérapies.
- Les MERMs ont un rôle d'accompagnement, d'information et de réalisation de soins à visée diagnostique et thérapeutique⁷⁷.

- Les secrétaires médicales(aux) accueillent les patients et participent à l'organisation des différents rendez-vous de consultation, d'imagerie, etc.

La plupart de ces fonctions sont très spécifiques et nécessitent une formation bien particulière pour être expert dans ce domaine. Seules les infirmiers(ères) ou les MERMs possédant une formation complémentaire peuvent injecter le produit radiopharmaceutique, le tout, sous la supervision du médecin nucléaire ou du radiopharmacien.

d. L'arrivée de l'Actinium dans les centres

Premièrement, l'utilisation de l'Actinium-225 dans le cadre des essais cliniques est une première chez l'Homme et nécessite de constituer un dossier robuste auprès de l'ASNR (Agence de sûreté nucléaire et de radioprotection), dans lequel les caractéristiques radiochimiques de l'Actinium-225, son intérêt clinique, son impact sur les personnes manipulant le produit, la dose, etc., sont détaillés. Une fois ce dossier validé, « il est nécessaire de faire une demande d'autorisation supplémentaire [dite individuelle spécifique] alors que, pour le lutécium, il suffit d'avoir l'autorisation une fois pour le centre [dite générique] » (Annexe 3). Cette autorisation spécifique octroie aux centres la possibilité de traiter deux patients par ^{225}Ac -PSMA par jour soit l'administration de 100 MBq en une journée. Cette limite d'activité est assez stricte comparée aux quantités de Lutécium administrées par jour dans certains services de médecine nucléaire.

Deuxièmement, l'arrivée de l'Actinium, complexifie la formation de l'équipe paramédicale car cela nécessite une formation complémentaire pour les personnes manipulant le radiopharmaceutique. Effectivement, les 4 professionnels de santé impliqués dans les essais cliniques Actinium sont cohérents entre eux et considèrent qu'« une formation sur les isotopes à rayonnement alpha est nécessaire compte tenu du risque de contamination interne pour les manipulateurs en électro-radiologie médicale et les infirmières lorsqu'ils injectent le produit aux patients. Les radiopharmaciens sont aussi exposés aux risques de rayonnement mais possèdent des systèmes de protection pour éviter toute contamination lors des contrôles fait sur les flacons » (Annexe 1). Un médecin nucléaire considère aujourd'hui que « l'équipe de MERM est formée aux injections d'alpha et de bêta. » (Annexe 2).

Une des personnes interviewées propose d'impliquer davantage le physicien médical, qui a, aujourd'hui, seulement une activité en rapport avec la dosimétrie, et de capitaliser sur ses connaissances de la radioactivité « dans le but de former le personnel » (Annexe 1).

Cette formation est d'autant plus nécessaire pour manipuler les produits à base d'Actinium-225 car le risque d'extravasation, aussi rare soit-il, est potentiellement majoré par les propriétés conférées par les rayonnements alpha⁷⁸.

Il est intéressant de recueillir ces témoignages car si les thérapies par Actinium en cours d'essais cliniques viennent à obtenir une AMM, alors ces centres seront des exemples pour les centres moins experts. L'industriel pourra utiliser ces compétences et expériences pour former les centres qui souhaiteraient démarrer l'Actinium. Il est donc très important de former des partenariats solides avec ces centres.

Le besoin de former le personnel soignant a bien été exprimé, or, ce n'est pas le seul changement à prévoir. Un médecin nucléaire confie qu'il pense à une réorganisation de son centre afin d'accueillir davantage de patients Lutécium et Actinium, même si « des chambres alpha sont déjà existantes en hospitalisation conventionnelle. » En effet, ce centre pratiquait déjà le radium-223, qui est un émetteur alpha. « Actuellement, [ils ont] fait une demande d'HDJ avec une IDE dédiée ainsi qu'une augmentation de la capacité. Un ECORIV est en cours pour négocier l'HDJ et un MERM de coordination avec la direction de l'hôpital.

Aussi, un appel d'offre est en cours pour un logiciel de télésurveillance des patients, plus pratique pour l'HDJ » (Annexe 2).

Des investissements sont à prévoir par les centres. Pour cela, la direction de ces centres doit être impliquée et convaincue du retour sur investissement. L'industriel, et plus précisément, l'équipe du market access, a un important rôle à jouer en utilisant des outils qui permettent de calculer ce retour sur investissement. Comme cité en amont, il s'agit de l'outil ECORIV. Ce dernier est déjà utilisé pour la mise en place de la RIV dans les centres qui souhaitent se mettre à la thérapie par Lutécium.

Enfin, ce médecin nucléaire mentionne la mise en place future d'un logiciel de télésurveillance. En effet, aujourd'hui, avec la pénurie de personnel soignant, les centres se dotent de plus en plus de logiciels permettant la coordination des services et la surveillance des patients. L'industriel a tout intérêt à s'y intéresser, soit en créant son propre logiciel mais pour cela, il faut disposer d'une équipe de personnes avec les compétences permettant le développement de logiciels médicaux. Ou bien, il faut collaborer avec une start-up ou une entreprise ayant déjà développé un logiciel répondant aux besoins de ces centres.

Ensuite, la deuxième interrogation qui se démarque dans ces interviews concerne les changements de pratique tout au long du circuit de la thérapie, depuis sa réception à la radiopharmacie jusqu'à l'injection du patient.

C. Circuit du médicament par Actinium : nouveaux risques à prendre en considération

a. L'approvisionnement de l'Actinium-225 et son contrôle qualité

« On a aussi la question de l'approvisionnement de l'Actinium. Aujourd'hui, la production d'Actinium répond aux besoins des essais cliniques mais demain, est-ce qu'il répondra aux besoins industriels ? » (Annexe 1). « Bien évidemment, les médecins nucléaires qui pratiquent l'Actinium s'interrogent sur le radiopharmaceutique, sa production, par conséquent sur sa capacité d'approvisionnement » (Annexe 3).

Sur 3 interviews, 2 se sont conclues par la question de l'approvisionnement. Bien qu'aujourd'hui, la production d'Actinium-225 parvienne à répondre aux besoins des centres, il en est moins certains pour demain, lorsque la demande sera plus importante. En effet, l'actuelle demande provient uniquement des essais cliniques, le nombre de patients est donc limité. Si l'indication de l'étude ActFIRST obtient l'AMM avec l'²²⁵Ac-PSMA-617, alors la demande va fortement augmenter compte tenu de la population concernée (1^{ère} ligne du CPRCm).

Les principaux freins à la production à l'échelle industrielle des produits à base d'Actinium-225 sont la technique de production et les fournisseurs⁷⁸.

Pour lever ces freins, l'industriel peut :

- Changer la technique de production de l'Actinium-225 pour une technique ayant un meilleur rendement.
- Augmenter son nombre de sites de production, mais c'est un processus long, surtout en France.
- Trouver de nouveaux fournisseurs d'Actinium-225.

Cependant, les techniques de production explorées jusqu'aujourd'hui sont celles décrites dans la Partie I.A. et possèdent toutes des limites. En effet, la plupart demandent une machinerie coûteuse, que peu de sites possèdent. Également, pour toutes les techniques de production en plus ou moins grande quantité, la co-production de l'élément Actinium-227 représente un risque dans l'utilisation clinique et dans la gestion des déchets qui en découle, dû à sa longue demi-vie de 21,77 ans.

Aujourd'hui, les principales sources d'Actinium sont présentes aux États-Unis, en Russie et en Allemagne¹⁸.

Afin de mieux comprendre la situation en France, un collaborateur de Novartis, travaillant dans la Recherche et le développement technique sur le site d'Arronax a été sollicité dans le cadre de cette thèse.

Arronax est une communauté d'acteurs académiques nantais, parmi eux, le CHU de Nantes. Elle a des activités variées dont la production de radionucléides⁷⁹. Cette dernière activité est sous-traitée par le laboratoire Novartis notamment pour la production de Lutécium et plus récemment celle de l'Actinium pour l'essai SatisfACtion. Les doses d'²²⁵Ac-PSMA-R2 sont préparées une fois arrivées sur le site où sont réalisés les essais. Aujourd'hui, Arronax fournit l'Actinium purifié de manière régulière mais, à l'image de la problématique mondiale de l'approvisionnement en Actinium-225, Arronax permet de ne combler que les lacunes de la chaîne logistique en fournissant la matière première.

Aujourd'hui, le collaborateur Novartis interrogé pour cet exercice de rédaction recherche de nouvelles technologies qui seraient capables de dépasser les seuils de quantité d'Actinium des fournisseurs actuels, de nouveaux fournisseurs fiables, tout en maintenant sa collaboration avec Arronax, notamment, dans les méthodes de production.

Le contrôle qualité constitue de même un enjeu de taille. L'Actinium produit aujourd'hui ne contient pas d'impuretés, or certaines vont se développer, sans pouvoir prédire lesquelles, ce qui aura pour conséquence une requalification de l'Actinium sûrement dans les 2 prochaines années. Le premier médecin nucléaire interviewé corrobore en précisant : « dans un contexte de recherche, il faut investir dans le développement de protocoles dans lesquels le contrôle qualité occupe une place importante » (Annexe 1). Notamment, en donnant l'exemple de l'équilibre séculaire : lors de la production d'isotopes radioactifs, l'activité de l'isotope parent devient égale à celle de l'isotope fils au bout d'un certain temps. Elles sont identiques et stables, l'équilibre séculaire est atteint¹⁸. Il permet d'estimer l'activité des isotopes fils en mesurant celle de l'isotope parent, par conséquent cet équilibre simplifie les mesures de l'activité de l'isotope dans sa globalité. Ce contrôle qualité est particulièrement utilisé pour garantir la conformité des MRP et calibrer les instruments de mesure. On le retrouve dans le contrôle qualité des produits RIV⁷⁸.

Compte tenu de la complexité des chaînes de désintégration de l'Actinium-225 (Figure 3), l'atteinte de l'équilibre séculaire nécessiterait un délai beaucoup trop long, incompatible avec les exigences cliniques actuelles et, a fortiori, avec celles à venir^{18,78}.

b. Focus sur la réglementation : radioprotection liée aux produits RIV

i. Radioprotection à l'égard du Lutécium-177

Avant d'aborder le sujet de la radioprotection de l'Actinium, il est nécessaire de rappeler celle du Lutécium. Le lutécium émet des rayonnements β dont le transfert linéique d'énergie se trouve entre 0,2 et 0,5 keV/ μm (Tableau 1), reflétant la quantité d'énergie qui se dépose sur la cible lors de l'émission de la particule.

Concrètement, le patient pour lequel le ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 a été prescrit, se voit administrer sa première cure dans le service de médecine nucléaire. La radioactivité émise par le produit

radiopharmaceutique n'étant pas anodine pour le patient, son entourage et l'équipe médicale, l'ASNR préconise des règles de radioprotection. Elles sont à appliquer par le patient et par l'équipe médicale.

Depuis janvier 2022, « tout établissement détenant et/ou utilisant une source de rayonnement ionisant [...] doit désigner un Conseiller en Radioprotection »⁸⁵. Aujourd'hui, au sein de chaque service de médecine nucléaire, le conseiller en radioprotection est présent pour informer les patients et pour s'assurer de la sûreté des professionnels de santé. Pour cela, il s'appuie sur plusieurs documents, partagés par l'ASNR :

- Les principes de radioprotection qui précisent, notamment, les limitations d'exposition : la limite de la dose efficace (c'est-à-dire de la dose reçue par une personne pour estimer les dommages subis par le corps entier), pour le public, est de 1mSv/an. Pour les travailleurs, la limite de la dose efficace est de 20 mSv/an⁸⁴.
- Concernant les patients, il leur est recommandé de boire le plus de liquide et d'uriner le plus souvent possible pour minimiser l'exposition de la vessie aux rayonnements. Aussi, au moment de la sortie des patients traités par RIV, ils doivent immédiatement appliquer les règles de radioprotection dans le but de réduire au maximum l'exposition de leur entourage aux rayonnements¹⁴ (Tableau 5). Le nombre de jours pendant lesquels le patient doit respecter une certaine distance avec son entourage est précisé dans le résumé des caractéristiques du produit¹⁴.

	Autres personnes	Enfants	Femmes enceintes
Limiter contact proche (< 1m)	2 jours	7 jours	7 jours
Pas d'activité sexuelle	7 jours	/	7 jours
Dormir dans chambre séparée	3 jours	7 jours	15 jours

Tableau 5 : Précautions à respecter par les proches du patients traités par RIV

- Régulièrement, l'ASNR met à jour la réglementation concernant l'utilisation de la RIV, notamment dans la circulaire de l'ASNR du 12 juin 2020⁸³. En effet, avant la sortie de cette circulaire, les services de médecine nucléaire devaient être équipés

obligatoirement de chambres radioprotégées et l'hospitalisation était requise pour les patients traités par RIV.

La circulaire de juin 2020 réexamine beaucoup de requis et stipule que « l'hospitalisation d'au moins 24 heures n'est plus nécessairement requise »⁸³ et que « les traitements par ¹⁷⁷Lu ne nécessitent pas l'isolement du patient dans une chambre radioprotégée »⁸³.

Enfin, on retrouve dans cette circulaire de nouvelles recommandations émises par le GPMED, comme celle « de fixer une contrainte de dose pour les personnes participant au soutien des patients traités en médecine nucléaire à 3mSv sur 12 mois, pouvant correspondre à la durée d'un traitement [...] »⁸³. Cette recommandation a permis à des centres d'étudier la dose reçue par l'entourage du patient pendant une cure et pendant l'entièreté de son traitement.

L'impact du Lutécium est étudié depuis longtemps et les recommandations à son égard évoluent avec le temps. Aujourd'hui, une thérapie au Lutécium est peu contraignante. Pour ce faire, de nombreuses études ont été réalisées afin de démontrer la sécurité de la prise en charge de la RIV en mesurant l'exposition aux rayonnements du personnel hospitalier, des soignants et des membres du public.

ii. La radioprotection à l'égard de l'Actinium-225

Les mêmes questions se posent actuellement avec l'Actinium. Cependant, ce dernier possède une plus grande activité et les risques sont supposés plus importants. En effet, le transfert linéique d'énergie se trouve entre 80 et 100 keV/μm (Tableau 1) ; 400 fois plus d'énergie est déposée sur la cible comparativement au Lutécium. Le risque est donc aussi multiplié. Le travail réalisé pour le Lutécium est finalement à reproduire pour l'Actinium et les émetteurs alpha en général. Or, l'obtention de règles de radioprotection explicites est un processus qui s'étend sur une longue période.

Selon une des interviews, « L'ASNR, qui est l'autorité de sûreté nucléaire et de radioprotection, a un champ d'action régional et non national ce qui complique l'harmonisation des pratiques. Aujourd'hui, elle impose des règles d'habillage différentes pour l'Actinium. Mais peu de

changements pour les manipulateurs et les patients ont été constatés. Par exemple, on retrouve la même règle main-pied que pour le Lutécium » (Annexe 3).

La radioprotection reste à définir et à homogénéiser afin de :

- Fluidifier la mise en place de la thérapie par Actinium,
- Faciliter l'accès aux soins et le parcours de soins,
- Protéger le personnel soignant, le patient et ses proches.

Pour cela, l'ASNR a mis en place un groupe de travail chargé de définir, avec les experts de la RIV et en collaboration avec la SFMN et la SOFRA – deux sociétés savantes –, des recommandations, voire des règles explicites en matière de radioprotection. L'industriel sera sollicité pour partager les données récupérées dans ses essais cliniques. Le groupe de travail pourra se baser sur des données scientifiques pour émettre les règles de radioprotection de l'Actinium.

Si un parallèle est réalisé avec la création des règles de radioprotection du Lutécium, il est impératif de se baser sur le rapport du GPMED émis en 2016. Il a été écrit en se basant, notamment, sur les essais cliniques concernant le ^{177}Lu -PSMA-617 et le ^{177}Lu -DOTATATE, ainsi que sur l'expérience de l'utilisation de ces produits à l'international.⁸⁶ Un recueil de données a permis l'édification de recommandations de radioprotection claires, au nombre de 11 (Annexe 4).

Ces recommandations ont permis, en 2016, de guider les centres dans l'utilisation des radiopharmaceutiques qui étaient sur le marché au moment de la sortie de ce rapport. Aujourd'hui, les centres pratiquant de l'Actinium-225 peuvent se baser sur ces recommandations qui englobent les médicaments radiopharmaceutiques au sens large, actuels et futurs.

Actuellement, les centres réalisant les essais sur l'Actinium s'appuient sur les règles de radioprotection décrites dans les protocoles. Un des médecins nucléaires précise qu'« en routine [ils] appliqu[ent] les règles du protocole de SatisfACtion » (Annexe 1). Effectivement, les protocoles de radioprotection utilisés dans son centre correspondent aux règles éditées pour les essais cliniques et sont très semblables aux règles de radioprotection définies pour le

Lutécium, retrouvées aujourd'hui dans les RCP du ^{177}Lu -PSMA-617 et du ^{177}Lu -DOATATE (Partie III.C.b.i). Ce protocole est retrouvé Annexe 5.

D'autres centres ont créé leurs propres protocoles, comme le Centre Léon Bérard à Lyon et le CHU de Nancy qui seront détaillés dans la partie suivante.

c. Le circuit de l' ^{225}Ac -PSMA au sein des centres RIV

Le circuit de l' ^{225}Ac -PSMA se poursuit lorsqu'il arrive dans la radiopharmacie du centre accueillant les essais cliniques par Actinium. Plusieurs points critiques se distinguent⁸⁰ :

- La contamination externe,
- La contamination interne,
- La méthode d'injection,
- La gestion des déchets.

La contamination externe est due à la manipulation du produit radioactif, les centres s'interrogent sur les risques qui existent à chaque étape du circuit du médicament, jusqu'à son administration au patient. Comme mentionné dans le Tableau 1, l'Actinium-225 possède une courte portée, 70 μm seulement, le rendant faiblement irradiant. La contamination interne concerne la contamination de l'organisme à l'Actinium-225 par ingestion ou inhalation. Elle constitue un risque plus important. Le statut de nouvel isotope pour l'Actinium-225 implique tout de même de réaliser des études et des tests sur ces risques de contamination^{80,81}.

Le CHU de Nancy a soumis un poster lors de la SOFRA (société française de radiopharmacie) 2024 afin de partager son expérience et son organisation avec l'Actinium. Les PdS du CHU ont présenté les résultats de la qualification de leurs appareils de mesure ainsi que les mesures réalisées lors des études de postes. Une mesure de l'irradiation des opérateurs a été réalisée avec un dosimètre actif au niveau des extrémités du corps (doigts, mains ou poignets) et de la poitrine afin de déterminer leur exposition aux rayonnements pendant leur activité. Pour les opérateurs ayant manipulé de l'Actinium-225, la dose absorbée est inférieure à 1 μSv , que ce soit lors de la réception ou lors de la préparation du produit, ainsi que lors de l'administration du produit^{80,81}.

Les mesures réalisées sur le Lutécium ont donné des doses absorbées supérieures : 5 μSv et 12 μSv pour la réception/préparation et pour l'administration du produit, respectivement. Pour mesurer les contaminations éventuelles de l'environnement, un radiamètre a été utilisé pour mesurer le niveau de rayonnements ionisants dans l'air ambiant puis un contaminamètre a été utilisé pour mesurer une éventuelle contamination radioactive sur les surfaces. Parmi ces deux instruments, seul le contaminamètre peut détecter des traces d'Actinium-225. En revanche, la volatilité de l'Actinium-225, responsable de la contamination interne représente le risque le plus important de contamination^{80,81}.

Etant donné que le radiamètre ne peut détecter l'Actinium dans l'air ambiant, le Centre Léon Bérard (CLB), situé à Lyon, a réalisé des prélèvements atmosphériques dans les chambres des patients qui se sont vu administrer la thérapie par Actinium. Ces prélèvements ont été confiés à une entreprise pour analyse⁸².

Ces données ont été partagées lors de la SFRP (société française de radioprotection) par la personne conseillère en radioprotection du centre Léon Bérard. Elle a présenté le travail réalisé dans leur centre afin de partager leur expérience et leurs résultats avec le plus grand nombre de centres. Cette récolte de données a permis d'étayer le dossier de demande d'autorisation d'exercer l'activité de l'Actinium au sein du centre⁸².

Le CLB a commencé par faire une analyse des risques afin de cibler les actions à mener, le moment et les personnes sur qui il est nécessaire de les réaliser.

5 axes ont été déterminés⁸² :

- Les analyses des différents postes de travail,
- Formation sur l'Actinium-225,
- Simulation d'injections,
- S'assurer que les bonnes pratiques cliniques sont respectées,
- Supervision des PCR lors des premières injections d'Actinium-225.

En effet, chaque étape du circuit du MRP a bien été identifiée afin de mesurer la radioactivité et vérifier que le personnel soignant ne reçoive pas des doses excessives de rayonnement dues à l'utilisation de l'alphathérapie⁸².

Le circuit commence par la réception de la dose dans la radiopharmacie. Le radiopharmacien manipule le flacon afin de mesurer l'activité du flacon livré ; il est donc exposé aux rayonnements. Par l'utilisation de plusieurs outils de mesure, les valeurs d'exposition du corps entier du radiopharmacien manipulant le produit ont été déterminées. La même approche a été appliquée pour les autres étapes du circuit du MRP : le transport, la préparation de l'injection, l'injection, la gestion des déchets⁸².

De même que pour le CHU de Nancy, les mesures réalisées n'ont pas dépassé les valeurs seuils fixées par les autorités qui sont, pour rappel :

- 1mSv par an pour la population générale⁸³,
- 3mSv par an pour les accompagnants des personnes traitées⁸³,
- 20mSv par an pour les personnes travaillant dans le secteur du nucléaire, y compris dans le domaine de la médecine⁸⁴.

Les personnes ayant travaillé en manipulant le produit et étant restées dans la chambre 8h d'affilée ont seulement reçu une dose efficace inférieure à 1 μ Sv. Cette dernière est majoritairement due à l'inhalation d'Actinium-225⁸².

Ces mesures permettent de préciser le parcours du médicament au sein du service de médecine nucléaire et ainsi de commencer à définir certaines règles de radioprotection.

Le second médecin nucléaire interviewé rappelle les précautions matérielles et plus particulièrement l'équipement nécessaire à l'administration de la thérapie par Actinium afin de réduire au maximum l'exposition aux rayonnements alpha : « Protection du sol avec un champ, [un] dosimètre main pieds spécial alpha avant de quitter le service, [une] protection de contact à usage unique pour le personnel entrant dans la chambre du patient injecté en alpha : surblouse, gants, surchaussure » (Annexe 2). Ces matériels de protection sont confirmés par l'étude faite par le CLB.

Les données récoltées par ces deux centres vont servir aux autorités et aux sociétés savantes pour l'édition de recommandations valables sur tout le territoire.

Concernant la méthode d'injection, sur l'ensemble des centres étudiés et des médecins nucléaires interrogés, un consensus semble s'être installé. En effet, tous utilisent une pompe permettant de réaliser l'injection de manière automatisée, de façon à éviter au maximum la contamination du manipulateur. Les manipulateurs administrent via la méthode « imposée par le protocole de l'étude SatisfACtion. Aucune difficulté pour l'administration de l'Actinium-225 » (Annexe 1), d'après l'un des médecins nucléaires interrogés.

De surcroît, toujours dans une logique d'optimiser le circuit du médicament, en considérant que la thérapie par Actinium va se développer, il y aura sûrement des règles de sécurité à renforcer dans le circuit, notamment pour éviter les confusions entre les différents flacons contenant les produits de RIV. « Aujourd'hui, nous avons 3 personnes pour vérifier l'étiquette pour qu'il n'y ait pas d'erreur de confusion » (Annexe 1). L'arrivée d'une troisième thérapie augmente ce risque. Davantage de précautions seront à prendre. L'industriel a un rôle à jouer en différenciant davantage les flacons pour éviter le risque de confusion. Dans la troisième interview, les PdS interrogés proposent de « mettre en place des étiquettes patient propres à chaque essai pour aider à l'organisation dans les centres » (Annexe 3). C'est en se nourrissant de l'expérience des médecins présents dans les essais cliniques que le laboratoire pourra éviter certaines difficultés, comme la confusion des flacons qui peut être évitée en différenciant bien leurs étiquettes.

Les Figure 17 et Figure 18 montrent la ressemblance entre les deux flacons, en particulier au niveau de leur bouchon. C'est pourtant la première chose que les manipulateurs voient lors du déballage des flacons. D'où l'importance d'une double, voire triple vérification des étiquettes.



Figure 17 : Flacon du Pluvicto®



Figure 18 : Flacon du Lutathera®

Enfin, le dernier point critique est la gestion des déchets. En effet, avec les enjeux écologiques mondiaux actuels, les effluents radioactifs doivent être impérativement pris en charge. Le Lutécium possède, aujourd'hui, un protocole précis de collecte des déchets. Les urines des patients traités par ^{177}Lu -PSMA-617 sont récoltées pendant 6h dans des cuves de décroissance, stipulée par la recommandation n°1 du rapport du GPMED datant de 2016 (Annexe 4). Le protocole des études par Actinium stipule de faire de même avec les patients traités par ^{225}Ac -PSMA, puisque les demi-vies des deux isotopes sont proches (6,7 jours pour le ^{177}Lu et 9,9 jours pour l' ^{225}Ac). En effet, un des médecins nucléaires interviewé précise que « la gestion des déchets Actinium ne diffère pas de celle des déchets du Lutécium » (Annexe 1). Son confrère corrobore en mentionnant que le « circuit de déchets [est] déjà existant avec le radium-223 (période de 11 jours) [...] » (Annexe 2), ce qui simplifie la mise en place de la thérapie par Actinium, notamment dans le circuit du médicament.

Les centres pratiquant la RIV ont pour habitude de conserver les flacons et les pots plombés pendant 100 jours dans une pièce dédiée avant de les rendre aux transporteurs qui se chargent de recycler ou de réutiliser tous les éléments qui constituent le colis livré avec le flacon du produit RIV.

Le CLB a décidé de conserver tous les déchets produits par l'administration de l'Actinium-225, une fois triés, dans un local de décroissance, également pendant 100 jours, ce qui correspond à 10 périodes de désintégration, réduisant le risque de contamination de manière importante. Ils se sont appuyés sur la 8^{ème} recommandation émises par le GPMED en 2016 (Annexe 4). En revanche, dans cette gestion des déchets liés à l'administration de l'Actinium-225, la problématique de l'Actinium-227 persiste car cet isotope à longue durée de vie est co-produit avec l'Actinium-225. C'est pourquoi investir dans le contrôle qualité et dans la recherche de nouvelles techniques de production est indispensable car les répercussions sont présentes sur une majorité du circuit du médicament.

d. Place de la thérapie par Actinium dans la stratégie thérapeutique : une compétition avec le Lutécium ?

L'éventualité de l'obtention d'une AMM pour une des molécules d'²²⁵Ac-PSMA en cours d'essai clinique donne lieu à certains questionnements soulevés par un des médecins nucléaires interviewé : « La question qui va se poser c'est surtout la question de la séquence de traitement par RIV. Quelle sera la meilleure, comment sera-t-elle tolérée ? » (Annexe 1).

La réponse à la question de la séquence de traitement dépend de la stratégie du laboratoire Novartis. En effet, les deux isotopes ne répondent pas tout à fait au même besoin car leurs caractéristiques diffèrent.

C'est en se basant sur les résultats d'efficacité et de tolérance de l'Actinium-225 et du Lutécium-177, que Novartis va pouvoir déterminer quelle place correspond le mieux à la thérapie par Actinium-225.

Pour ce faire, des études vont se multiplier pour comparer ces deux RIV et déterminer la meilleure séquence de traitement. Aujourd'hui, PSMACTION permet déjà de recruter des patients ayant reçu préalablement une thérapie par ¹⁷⁷Lu-PSMA avant de recevoir, dans le cadre de l'essai, l'²²⁵Ac-PSMA-617⁶². Lors de l'analyse des résultats, des investigations seront réalisées par sous-groupe afin d'avoir des données d'efficacité et de sécurité sur une population ayant reçu les deux RIV.

De surcroît, deux autres études se distinguent, NeoPSMA et LUTACT. Toutes les deux ne sont pas encore ouvertes au recrutement. L'une est initiée par Novartis, tandis que l'autre est un essai clinique initié par un investigateur (IIT), dans le cas présent, par un universitaire de San Francisco, Thomas Hope.

NeoPSMA

NeoPSMA est une étude de phase 1/2, qui sera amenée à ouvrir en juin 2026 avec pour objectif d'étudier l'efficacité et la tolérance des molécules de RIV chez les patients atteints d'un cancer de la prostate localisé à haut risque, avant de recourir à la chirurgie. Cette étude place la RIV en traitement néoadjuvant d'une prostatectomie radicale et dissection des ganglions lymphatiques pelviens, c'est-à-dire une chirurgie qui vise à retirer la prostate et les ganglions lymphatiques se situant dans la région pelvienne⁸⁷.

Dans ce contexte, le rationnel scientifique de l'étude repose sur l'hypothèse que, compte tenu de l'efficacité des molécules de RIV au stade mCRPC, leur utilisation pour réduire la masse tumorale et éliminer d'éventuelles micro-métastases indétectables à l'imagerie pourrait constituer une stratégie pertinente pour limiter le risque de récurrence biochimique⁸⁷.

Pour ce faire NeoPSMA a été divisé en deux parties :

- La phase 1 va permettre d'évaluer la tolérance ainsi que la sécurité d'injection en augmentant la dose jusqu'à atteindre la dose maximale tolérée (MTD) et déterminer la dose recommandée pour la phase 2 (RP2D). Ceci vaut pour les deux molécules de RIV. Donc, les patients vont être assignés soit dans la cohorte d'escalade de dose de l'²²⁵Ac-PSMA-R2 soit dans la cohorte d'escalade de dose du ¹⁷⁷Lu-PSMA-R2⁸⁷.
- Dans la phase 2, les patients seront randomisés dans un des trois bras constituant cette phase. Soit dans le bras contrôle, dans lequel les patients se verront administrer le traitement standard, soit dans le bras dans lequel les patients seront traités par la RP2D de l'²²⁵Ac-PSMA-R2, soit dans le bras dans lequel les patients seront traités par la RP2D du ¹⁷⁷Lu-PSMA-R2.⁸⁷

L'efficacité de ces deux molécules RIV ainsi que leur tolérance seront étudiées via les critères de jugement principaux, qui sont l'incidence et la sévérité de la toxicité limitant la dose (étudiés lors de la phase 1), ainsi que la survie sans récurrence biochimique (étudiée lors de la

phase 2). D'autres critères seront étudiés mais de manière secondaire afin de préciser les données d'efficacité, de qualité de vie et de tolérance. Une première analyse sera publiée en 2030 et l'analyse finale en 2033⁸⁷. Cette étude va permettre d'évaluer la meilleure thérapie par RIV à instaurer à un stade précoce du cancer de la prostate en évaluant le bénéfice/risque de chacune des deux molécules⁸⁷.

En attendant les premiers résultats de NeoPSMA, LUTACT va pouvoir sortir des résultats plus rapidement. Le début du recrutement est prévu prochainement et prévoit une analyse des résultats finaux en 2028.

LUTACT

LUTACT est une étude de phase 1 qui, au même titre que NeoPSMA, cible les patients atteints d'un CaP au stade précoce. Plus précisément, il s'agit des patients atteints de cancer de la prostate localisé à bas ou au risque, ou locorégional dont la prostatectomie est planifiée. Cette fois-ci, c'est l'²²⁵Ac-PSMA-617 qui est comparé au ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, notamment par l'évaluation de la dose absorbée par la tumeur ainsi que par l'évaluation de la sensibilisation immunologique⁸⁸.

Les patients seront distribués dans 3 cohortes⁸⁸ :

- Le bras ²²⁵Ac-PSMA-617,
- Le bras ¹⁷⁷Lu-PSMA-617,
- Le bras contrôle (aucune RIV ne sera administrée).

Concernant les bras recevant le traitement, les patients se verront administrer 1 à 2 cycles de RIV, puis 4 semaines après la dernière cure, ils subiront une prostatectomie.

Une période de suivi débutera et permettra d'évaluer, en plus des objectifs primaires (ci-dessus), l'efficacité et la tolérance des deux RIV au PSMA en tant que traitement néoadjuvant à la prostatectomie, le taux de réponses aux deux traitements, ainsi que le taux de réponses pathologiques⁸⁸.

Cette étude va également permettre de définir la place des deux RIV dans la prise en charge du cancer de la prostate à un stade précoce⁸⁸. Lors de l'intégration du ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 dans

la stratégie thérapeutique du CPRCm, les données de l'étude pivot, VISION, positives et prometteuses appuyaient la légitimité de cette nouvelle thérapie. Or, les données récoltées grâce à l'accès précoce (AP) pré-AMM puis suivi par l'AP post-AMM ont permis de placer le ^{177}Lu -PSMA-617 comme traitement de référence dans le CPRCm. Pareillement, ces deux AP, à l'origine de données de vraie vie ont permis d'avoir davantage d'information sur des sous-groupes de patients et des séquences de traitement, pas forcément évalués avec l'étude VISION.

Il serait donc intéressant, lors de l'analyse finale de PSMAcTION, de déposer un dossier à la haute autorité de santé (HAS) pour obtenir un AP1 ou accès précoce pré-AMM.

Ainsi, des patients ayant reçu le ^{177}Lu -PSMA-617 puis l' ^{225}Ac -PSMA-617 existeront et l'analyse de la séquence de RIV optimale pourra être déterminée.

En attendant tous ces résultats, les laboratoires pharmaceutiques peuvent, pour l'instant, sensibiliser les médecins aux thérapies par Actinium. Cette sensibilisation peut se faire via différentes actions, pour la plupart, menées par l'équipe des affaires médicales.

e. Communication sur les données sur l'Actinium

i. Les supports scientifiques

Des actions ont déjà été menées par l'équipe médicale RIV de Novartis France et ont été corroborées par le dernier médecin nucléaire interrogé : « Il faudra faire un important travail de communication pour rassurer les équipes médicales dédiées à la RIV afin de faciliter le passage à l'Actinium ainsi que l'acceptation de ce dernier dans les pratiques. Il sera important de ne pas oublier les centres périphériques. Il faudra sensibiliser ces centres pour faciliter la mise en place de l'Actinium et son adoption sur tout le territoire » (Annexe 3).

Pour ce faire, la thérapie par Actinium doit faire partie intégrante des supports scientifiques utilisés par les responsables médicaux régionaux lors de présentations faites aux médecins. Le support principal utilisé est un support qui contient toutes les études complètes, en cours et à venir, menées sur le cancer de la prostate avec pour traitement à l'étude la RIV.

Ce support contient, notamment, le détail des études par Actinium présentées plus haut dans ce document (Partie II.D) : AcTION, SatisfAcTION, PSMAcTION et ActFIRST. De surcroît, une page

du support est dédiée à la présentation du pipeline, c'est-à-dire, toutes les études en cours ou à venir et dont les résultats sont attendus dans les prochaines années. On y retrouve notamment les études NeoPSMA et LUTACT.

Aujourd'hui, les responsables médicaux de chaque secteur, ou MSL pour medical science liaison, ne sont amenés qu'à décrire et expliquer la méthodologie des différentes études.

Avec l'arrivée des premiers résultats, il sera sûrement nécessaire de construire un support scientifique dédié aux thérapies par Actinium. Un temps de présentation plus important devra être consacré à l'Actinium afin d'embarquer et de sensibiliser un maximum de professionnels de santé.

En effet, ce support, qui regroupe l'ensemble des informations sur la RIV, particulièrement dans le cancer de la prostate, est souvent présenté de manière très rapide par les MSL, compte tenu du temps limité dont ils disposent pour leurs interventions.

Il est vrai, après avoir demandé à plusieurs MSL, que le temps de présentation dédié à l'Actinium par réunion, représente environ 10%. Le pipeline est systématiquement présenté, donc l'Actinium est toujours mentionné devant les médecins. Or, le détail des études ne l'est pas forcément. Par ailleurs, les consignes qui découlent de la stratégie décidée, encouragent les MSL à se concentrer davantage sur l'Actinium. Effectivement, sensibiliser les PdS aux différentes études Actinium permet d'augmenter le recrutement de patients, particulièrement pour l'étude SatisfAction, mise en place en France ainsi que pour les études PSMACTION et ActFIRST, prochainement ouvertes au recrutement en France.

Récemment, l'équipe médicale RLT a proposé un autre format de support pour sensibiliser à la RIV dont l'Actinium. Une vidéo a été réalisée par intelligence artificielle et est diffusée soit lors de congrès, soit lors de présentations faites aux médecins directement dans leurs centres. Cette vidéo permet de balayer, en 3 minutes et 15 secondes l'historique de la radioactivité et par conséquent de la RIV en terminant par les perspectives de Novartis dans la RIV et dans l'innovation en général.

Elle explique le mécanisme d'action de la RIV et rappelle ses indications, tout en mettant en avant la position de Novartis dans l'accompagnement des médecins et faire de Novartis un référent de confiance dans le domaine de la RIV. Ce dernier message est important car d'autres

concurrents arrivent avec de nouvelles études en RIV. Il faut savoir se démarquer de ces autres laboratoires pharmaceutiques.

ii. Les symposiums

Un autre canal de communication largement utilisé par les laboratoires pharmaceutiques pour diffuser les données sur la thérapie par Actinium existe, c'est le symposium.

Lors de congrès d'intérêt, le laboratoire peut décider de payer un temps pour communiquer sur des thématiques pertinentes pour le laboratoire. L'objectif étant de faire passer les messages clés de l'entreprise. Le laboratoire engage alors des médecins qui exercent plutôt une importante influence dans la communauté scientifique ou du moins dans leur aire thérapeutique respective afin d'élaborer ensemble le discours et le support de présentation du symposium.

Pour illustrer ce canal de diffusion des données, voici un symposium, tenu par Novartis en septembre 2025, lors du congrès des cours Saint-Paul. Ce congrès rassemble majoritairement des oncologues, mais des urologues et des radiothérapeutes y participent également. Les sujets et les discours des symposiums sont adaptés au public du congrès. Ce dernier n'étant pas un public expert dans la RIV, il a fallu élaborer un programme adapté pour partager les dernières données en RIV, notamment celles concernant l'Actinium tout en rappelant la prise en charges du cancer de la prostate à différents stades, et cela en 1h00.

La vidéo mentionnée plus haut a été diffusée en début de symposium, introduisant la RIV. Ensuite les 4 orateurs ont pris la parole, parmi eux, un oncologue expert de la RIV et habitué à recruter beaucoup de patients pour les études cliniques, dont SatisfACtion, a présenté son design. Puis la présentation s'est terminée par une médecin nucléaire experte et reconnue dans le domaine de la RIV qui a présenté les dernières innovations thérapeutiques en médecine nucléaire appliquée au cancer de la prostate. Parmi ces données, 11 essais cliniques sur l'Actinium, en cours et dans le monde, ont été cités.

Ces symposiums permettent de toucher un maximum de professionnels de santé en une présentation, permettant cette sensibilisation cherchée depuis le départ. Pour des thérapies niches telle que l'Actinium, c'est un des meilleurs canaux de communication à utiliser pour préparer l'arrivée de ce type de thérapie.

iii. Evènement scientifique organisé par l'équipe médicale RIV de Novartis

Enfin, le dernier canal de communication envers les médecins, utilisé jusqu'à lors par Novartis, se fait via l'organisation d'évènements scientifiques.

Chaque année, depuis 2022, l'équipe médicale RIV organise un évènement scientifique à portée nationale. Toutes les sessions sont pensées et élaborées par l'équipe médicale en collaboration avec le comité scientifique et les médecins orateurs, laissant au laboratoire Novartis la liberté de diffuser ses messages stratégiques.

Cette année, il a été décidé de diviser cet évènement scientifique en 4 évènements régionaux. Pour l'un d'eux, l'entièreté d'une session a été dédiée à l'Actinium. Elle s'est révélée très intéressante car les deux oratrices exercent au sein d'un centre expert qui accueille l'étude SatisfAcTION. L'une est cheffe du service de médecine nucléaire tandis que l'autre est oncologue médicale, un duo dont la collaboration est indispensable pour une prise en charge optimale des patients traités par RIV. Le public visé étant constitué de différentes spécialités médicales, il a été nécessaire de construire un programme permettant d'intéresser un maximum de personnes. Le duo a commencé par expliquer l'intérêt d'utiliser les émetteurs alpha en pratique clinique en illustrant rapidement par un cas clinique, celui du 1^{er} patient traité par de l'²²⁵Ac-PSMA-617 pour son cancer de la prostate⁸⁹.

Puis la présentation s'est poursuivie par une méta-analyse, qui interpelle car elle recense 18 études, se traduisant par l'inclusion de 1155 patients. La majorité des patients de cette méta-analyse étaient atteints de CPRCm et traités par de l'²²⁵Ac-PSMA-617 (thérapie étudiée dans PSMAcTION et ActFIRST). Bien que ces données ne soient pas les plus robustes, la présentation de cette méta-analyse permet de montrer le potentiel de l'Actinium-225 dans le traitement du

CPRCm par son taux de réponses au traitement dépassant largement les traitements standards actuels et par son efficacité qui en découle.⁹⁰

Bien évidemment, lors de cette session, les études dont Novartis est le promoteur ont été présentées à travers l'explication des différents designs de PSMACTION, SatisfACtion et ActFIRST. Puis, la problématique déjà relevée dans les interviews incluses dans cette rédaction a été exposée : celle de la place que va occuper l'²²⁵Ac-PSMA versus celle du ¹⁷⁷Lu-PSMA actuelle. Pour cela, le duo d'oratrices s'est basé sur une autre méta-analyse publiée dans le journal de l'EAU qui compare l'efficacité et la tolérance des deux RIV à l'étude⁹¹.

Cette présentation est un très bon moyen de sensibiliser les PdS, voire de susciter de l'intérêt pour cette nouvelle RIV, ce qui constitue l'objectif principal du laboratoire car jusqu'à présent, aucun résultat, aucune donnée clinique n'est publiée ou communicable.

Conclusion

Cette rédaction a permis de mettre en évidence les défis et les besoins des professionnels de santé ainsi que des centres spécialisés pour intégrer la thérapie par ^{225}Ac -PSMA, actuellement en phase d'essais cliniques. Les traitements utilisant l'Actinium-225 soulèvent aujourd'hui plusieurs questions, notamment en matière de radioprotection et d'organisation logistique. Il est donc essentiel de structurer davantage cette activité, sans pour autant alourdir la charge administrative des équipes médicales. L'industrie pharmaceutique a un rôle majeur à jouer dans les échanges avec les autorités réglementaires et les sociétés savantes afin de faciliter cette intégration.

Cette anticipation est cruciale au regard des nouvelles molécules de radiothérapie interne vectorisée (RIV) en cours de développement et dont la commercialisation est prévue dans les prochaines années. Trouver un modèle permettant d'intégrer ces innovations de manière fluide est primordial. Les thérapies radiomarquées au Lutécium-177 ont ouvert la voie, mais le modèle actuel reste perfectible. Il devra être amélioré, adapté et optimisé pour limiter les obstacles à la mise en place des traitements RIV.

Ce travail s'est concentré sur les thérapies à base d'Actinium-225 couplées au ligand PSMA dans le cancer de la prostate. Cependant, d'autres indications, ligands et isotopes sont en cours d'évaluation, ce qui annonce une explosion du nombre de molécules RIV dans la prochaine décennie. C'est notamment le cas des tumeurs neuroendocrines (TNE), indication historique pour Novartis, pour lesquelles une étude évaluait dès 2019 un petit groupe de patients traités par ^{225}Ac -DOTATATE ⁹².

Par ailleurs, une avancée majeure suscite l'intérêt de la communauté de médecine nucléaire : l'utilisation des électrons Auger, qui promettent des concentrations de rayonnement plus élevées sur des distances ultra-courtes. L'étude VIOLET explore cette approche en associant le ligand PSMA-I&T au Terbium-161⁹³.

Comme l'a résumé un médecin nucléaire interrogé : « Nous assistons à une révolution technologique importante, mais pour l'instant les résultats d'efficacité ne traduisent pas une

rupture dans la prise en charge des patients en oncologie, comme ce fut le cas avec l'Imatinib dans la leucémie myéloïde chronique (LMC) » (Annexe 1). Cette rupture semble toutefois imminente : le paysage thérapeutique en oncologie s'oriente résolument vers la médecine nucléaire et la théranostique.

Bibliographie

- (1) Dunleavy, K. 2025 Forecast: As Companies Rush to Radiopharmaceuticals for Oncology, What's Next? *Fierce Pharma*. January 10, 2025.
<https://www.fiercepharma.com/pharma/2025-forecast-companies-rush-radiopharmaceuticals-oncology-whats-next>.
- (2) Turner, J. H. An Introduction to the Clinical Practice of Theranostics in Oncology. *Br. J. Radiol.* **2018**, 91 (1091), 20180440.
- (3) Okamoto, S.; Shiga, T.; Tamaki, N. Clinical Perspectives of Theranostics. *Molecules* **2021**, 26 (8), 2232.
- (4) *TheranosticTrials*. TheranosticTrials. <https://www.theranostictrials.org/>. (accessed 2025-08-15).
- (5) *SatisfACtion: Phase I/II, Open-Label, Multi-Center Study of [225Ac]Ac-PSMA-R2 in Men With mHSPC and Heavily Pre-Treated PSMA-Positive mCRPC, With/Without Prior 177Lu-Labelled PSMA-Targeted Radioligand Therapy*; Clinical trial registration NCT05983198; clinicaltrials.gov, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05983198> (accessed 2025-01-06).
- (6) *L'histoire de la radioactivité*. <https://www.andra.fr/les-dechets-radioactifs/la-radioactivite/lhistoire-de-la-radioactivite> (accessed 2025-11-27).
- (7) *Histoire de la radiothérapie et des applications biologiques de la radioactivité*. <https://musee.curie.fr/blog/histoire-de-la-radiotherapie-et-des-applications-biologiques-de-la-radioactivite> (accessed 2025-06-25).
- (8) *La radioactivité*. CEA/Découvrir & Comprendre. <https://www.cea.fr/comprendre/Pages/radioactivite/radioactivite.aspx> (accessed 2025-11-27).
- (9) Ansquer, C. Radiothérapie Interne Vectorisée; Elsevier, 2025; Vol. 86, p 101818.
- (10) *LUTATHERA (177Lutécium oxodotréotide), radiopharmaceutique*. Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2864194/fr/lutathera-177lutecium-oxodotreotide-radiopharmaceutique (accessed 2025-11-27).
- (11) ANSM. RCP Lutathera, 2020.
- (12) *Liste des spécialités en accès dérogatoire - Lutathera*. ANSM. <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/lutathera> (accessed 2025-11-28).

- (13) Singh, S.; Halperin, D.; Myrehaug, S.; Herrmann, K.; Pavel, M.; Kunz, P. L.; Chasen, B.; Tafuto, S.; Lastoria, S.; Capdevila, J. [177Lu] Lu-DOTA-TATE plus Long-Acting Octreotide versus High-dose Long-Acting Octreotide for the Treatment of Newly Diagnosed, Advanced Grade 2–3, Well-Differentiated, Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumours (NETTER-2): An Open-Label, Randomised, Phase 3 Study. *The lancet* **2024**, *403* (10446), 2807–2817.
- (14) ANSM. RCP Pluvicto, 2022.
- (15) Sartor, O.; De Bono, J.; Chi, K. N.; Fizazi, K.; Herrmann, K.; Rahbar, K.; Tagawa, S. T.; Nordquist, L. T.; Vaishampayan, N.; El-Haddad, G. Lutetium-177–PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *385* (12), 1091–1103.
- (16) *PLUVICTO [177Lu] - Cancer de la prostate*. Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3453321/fr/pluvicto-177lu-cancer-de-la-prostate (accessed 2025-11-28).
- (17) MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE LA SANTÉ, DES SOLIDARITÉS ET DES FAMILLES. Journal Officiel de La République Française : Arrêté Du 24 Avril 2025 Modifiant La Liste Des Spécialités Pharmaceutiques Agréées à l’usage Des Collectivités et Divers Services Publics, 2025.
- (18) Hooijman, E. L.; Radchenko, V.; Ling, S. W.; Konijnenberg, M.; Brabander, T.; Koolen, S. L.; de Blois, E. Implementing Ac-225 Labelled Radiopharmaceuticals: Practical Considerations and (Pre-) Clinical Perspectives. *EJNMMI Radiopharm. Chem.* **2024**, *9* (1), 9.
- (19) *IBA et SCK CEN s’associent pour produire de l’Actinium-225 | SCK CEN*. <https://www.sckcen.be/fr/nouvelles/iba-et-sck-cen-sassocient-pour-produire-de-lactinium-225> (accessed 2025-11-28).
- (20) Pouget, J.-P.; Navarro-Teulon, I.; Bardiès, M.; Chouin, N.; Cartron, G.; Pèlegri, A.; Azria, D. Clinical Radioimmunotherapy—the Role of Radiobiology. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2011**, *8* (12), 720–734.
- (21) Ménager, J.; Gorin, J.-B.; Fichou, N.; Gouard, S.; Morgenstern, A.; Bruchertseifer, F.; Davodeau, F.; Kraeber-Bodéré, F.; Chérel, M.; Gaschet, J.; Guilloux, Y. Radio-immunothérapie alpha - Principes et intérêts en immunité antitumorale. *médecine/sciences* **2016**, *32* (4), 362–369. <https://doi.org/10.1051/medsci/20163204014>.

- (22) Wild, D.; Frischknecht, M.; Zhang, H.; Morgenstern, A.; Bruchertseifer, F.; Boisclair, J.; Provencher-Bolliger, A.; Reubi, J.-C.; Maecke, H. R. Alpha-versus Beta-Particle Radiopeptide Therapy in a Human Prostate Cancer Model (213Bi-DOTA-PESIN and 213Bi-AMBA versus 177Lu-DOTA-PESIN). *Cancer Res.* **2011**, *71* (3), 1009–1018.
- (23) Engle, J. W. The Production of Ac-225. *Curr. Radiopharm.* **2018**, *11* (3), 173–179.
- (24) Tosato, M.; Favaretto, C.; Kleynhans, J.; Burgoyne, A. R.; Gestin, J.-F.; van der Meulen, N. P.; Jalilian, A.; Köster, U.; Asti, M.; Radchenko, V. Alpha Atlas: Mapping Global Production of α -Emitting Radionuclides for Targeted Alpha Therapy. *Nucl. Med. Biol.* **2025**, *142*, 108990.
- (25) Energy, U.-B. L. for the U. D. of. *Tri-Lab effort makes strides toward increasing supply of Ac-225*. <https://www.ornl.gov/news/tri-lab-effort-makes-strides-toward-increasing-supply-ac-225-0> (accessed 2025-11-28).
- (26) ANSM. Résumé Des Caractéristiques Du Produit, 2022.
- (27) Pomykala, K. L.; Czernin, J.; Grogan, T. R.; Armstrong, W. R.; Williams, J.; Calais, J. Total-Body 68Ga-PSMA-11 PET/CT for Bone Metastasis Detection in Prostate Cancer Patients: Potential Impact on Bone Scan Guidelines. *J. Nucl. Med.* **2020**, *61* (3), 405–411.
- (28) El Fakiri, M.; Geis, N. M.; Ayada, N.; Eder, M.; Eder, A.-C. PSMA-Targeting Radiopharmaceuticals for Prostate Cancer Therapy: Recent Developments and Future Perspectives. *Cancers* **2021**, *13* (16), 3967.
- (29) Zhang, H.; Koumna, S.; Pouliot, F.; Beauregard, J.-M.; Kolinsky, M. PSMA Theranostics: Current Landscape and Future Outlook. *Cancers* **2021**, *13* (16), 4023.
- (30) Lindenberg, M. L.; Hope, T.; Lin, F.; Rowe, S.; Pucar, D.; Gilbert, N.; Chicco, D.; He, B.; Dalal, D.; Solnes, L. Safety and Tolerability of 68Ga-PSMA-R2 as an Imaging Agent in Patients with Biochemical Recurrence or Metastatic Prostate Cancer. **2021**.
- (31) Giraudet, A.-L. Radiothérapie interne vectorisée appliquée aux synoviosarcomes: mise en place d’une étude de phase 1. **2019**.
- (32) Gallant, K. Développement d’un Chélateur Bifonctionnel Polyazoté Macrocyclique Pour La Préparation de 225Ac-CB-PSMA. **2023**.
- (33) Alam, M.; Singh, S.; Thapaliya, S.; Shrestha, S.; Deo, S.; Khanal, K. A Review of 177Lutetium-PSMA and 225Actinium-PSMA as Emerging Theranostic Agents in Prostate Cancer. *Cureus* 2022; *14* (9): E29369.

- (34) Bidkar, A. P.; Zerefa, L.; Yadav, S.; VanBrocklin, H. F.; Flavell, R. R. Actinium-225 Targeted Alpha Particle Therapy for Prostate Cancer. *Theranostics* **2024**, *14* (7), 2969.
- (35) Institut National du Cancer, I. Panorama Des Cancers de France 2025, 2025.
- (36) *Cancer Tomorrow*. <https://gco.iarc.who.int/today/> (accessed 2025-11-28).
- (37) James, N. D.; Tannock, I.; N'Dow, J.; Feng, F.; Gillessen, S.; Ali, S. A.; Trujillo, B.; Al-Lazikani, B.; Attard, G.; Bray, F. The Lancet Commission on Prostate Cancer: Planning for the Surge in Cases. *The Lancet* **2024**, *403* (10437), 1683–1722.
- (38) Association française d'Urologie, A. Note de Cadrage - Pertinence Des Soins - Cancer de La Prostate, 2020.
- (39) Haute Autorité de Santé, H. Avis de La Commission de Transparence Du Pluvicto, 2023.
- (40) *Le développement du cancer dans la prostate*. <https://www.cancer-de-la-prostate.fr/comprendre-cancer-prostate/developpement-cancer-objectif-chirurgical.html> (accessed 2025-11-28).
- (41) *Cancer de la prostate : Mécanismes et Origine*. prostate.fr. <http://www.prostate.fr/cancer-de-la-prostate/mecanismes-origine/> (accessed 2025-11-28).
- (42) *PSMA dans le diagnostic et la thérapie : où va-t-on ? - Medizinonline*. <https://medizinonline.com/fr/psma-dans-le-diagnostic-et-la-therapie-ou-va-t-on/> (accessed 2025-11-28).
- (43) *Urofrance | Recommandations - Urofrance*. <https://www.urofrance.org/publications/recommandations/> (accessed 2025-11-28).
- (44) Ploussard, G.; Baboudjian, M.; Barret, E.; Brureau, L.; Fiard, G.; Fromont, G.; Olivier, J.; Dariane, C.; Mathieu, R.; Rozet, F. Recommandations Françaises Du Comité de Cancérologie de l'AFU—Actualisation 2024–2026: Cancer de La Prostate—Diagnostic et Prise En Charge de La Maladie Localisée. *Prog. En Urol.-FMC* **2024**, *34* (7), F394–F441.
- (45) Ploussard, G.; Dariane, C.; Mathieu, R.; Baboudjian, M.; Barret, E.; Brureau, L.; Fiard, G.; Fromont, G.; Olivier, J.; Rozet, F. Recommandations Françaises Du Comité de Cancérologie de l'AFU—Actualisation 2024–2026: Cancer de La Prostate—Traitement de La Récidive et de La Maladie Métastatique. *Prog. En Urol.-FMC* **2024**, *34* (7), F442–F479.
- (46) Kyriakopoulos, C. E.; Chen, Y.-H.; Carducci, M. A.; Liu, G.; Jarrard, D. F.; Hahn, N. M.; Shevrin, D. H.; Dreicer, R.; Hussain, M.; Eisenberger, M. Chemohormonal Therapy in

- Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J. Clin. Oncol.* **2018**, *36* (11), 1080–1087.
- (47) Tosoian, J. J.; Gorin, M. A.; Ross, A. E.; Pienta, K. J.; Tran, P. T.; Schaeffer, E. M. Oligometastatic Prostate Cancer: Definitions, Clinical Outcomes, and Treatment Considerations. *Nat. Rev. Urol.* **2017**, *14* (1), 15–25.
- (48) Alerasool, P.; Zhou, S.; Miller, E.; Anker, J.; Tsao, B.; Kyprianou, N.; Tsao, C.-K. A Personalized Approach for Oligometastatic Prostate Cancer: Current Understanding and Future Directions. *Cancers* **2025**, *17* (1), 147.
- (49) Ploussard, G.; Baboudjian, M.; Barret, E.; Brureau, L.; Dariane, C.; Fiard, G.; Fromont, G.; Mathieu, R.; Olivier, J.; Neuzillet, Y. French Recommendations from the AFU Cancer Committee for Prostate Cancer 2025 Summary of Changes. *Fr. J. Urol.* **2025**, 103010.
- (50) *EAU Guidelines on Prostate Cancer - TREATMENT - Uroweb*.
<https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/chapter/treatment> (accessed 2025-11-29).
- (51) Eastham, J. A.; Auffenberg, G. B.; Barocas, D. A.; Chou, R.; Crispino, T.; Davis, J. W.; Eggener, S.; Horwitz, E. M.; Kane, C. J.; Kirkby, E.; Lin, D. W.; McBride, S. M.; Morgans, A. K.; Pierorazio, P. M.; Rodrigues, G.; Wong, W. W.; Boorjian, S. A. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO Guideline, Part II: Principles of Active Surveillance, Principles of Surgery, and Follow-Up. *J. Urol.* **2022**, *208* (1), 19–25.
<https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002758>.
- (52) Parker, C. C.; James, N. D.; Brawley, C. D.; Clarke, N. W.; Hoyle, A. P.; Ali, A.; Ritchie, A. W.; Attard, G.; Chowdhury, S.; Cross, W. Radiotherapy to the Primary Tumour for Newly Diagnosed, Metastatic Prostate Cancer (STAMPEDE): A Randomised Controlled Phase 3 Trial. *The Lancet* **2018**, *392* (10162), 2353–2366.
- (53) DUPONT, C. *Cancer de la prostate et hormonothérapie de seconde génération : un nouvel accompagnement personnalisé au Centre Baclesse*. Centre François Baclesse.
<https://www.baclesse.fr/cancer-de-la-prostate-et-hormonotherapie-de-seconde-generation-un-nouvel-accompagnement-personnalise-au-centre-baclesse/> (accessed 2025-11-29).
- (54) Lowrance, W.; Dreicer, R.; Jarrard, D. F.; Scarpato, K. R.; Kim, S. K.; Kirkby, E.; Buckley, D. I.; Griffin, J. C.; Cookson, M. S. Updates to Advanced Prostate Cancer: AUA/SUO

- Guideline (2023). *J. Urol.* **2023**, 209 (6), 1082–1090.
<https://doi.org/10.1097/JU.0000000000003452>.
- (55) Zerbib, M. De La Physiopathologie Aux Nouvelles Approches Thérapeutiques Hormonales Dans Les Cancers de Prostate Résistants à La Castration, 2012.
- (56) Wenzel, M.; Siech, C.; Hoeh, B.; Koll, F.; Humke, C.; Tilki, D.; Steuber, T.; Graefen, M.; Banek, S.; Kluth, L. A. Contemporary Treatment Patterns and Oncological Outcomes of Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer and First-to Sixth-Line Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients. *Eur. Urol. Open Sci.* **2024**, 66, 46–54.
- (57) US, N. *FDA approves Novartis radioligand therapy Pluvicto® for earlier use before chemotherapy in PSMA-positive metastatic castration-resistant prostate cancer.*
<https://www.prnewswire.com/news-releases/fda-approves-novartis-radioligand-therapy-pluvicto-for-earlier-use-before-chemotherapy-in-psma-positive-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer-302414516.html> (accessed 2025-11-29).
- (58) Morris, M. J.; Castellano, D.; Herrmann, K.; de Bono, J. S.; Shore, N. D.; Chi, K. N.; Crosby, M.; Piulats, J. M.; Fléchon, A.; Wei, X. X. 177Lu-PSMA-617 versus a Change of Androgen Receptor Pathway Inhibitor Therapy for Taxane-Naïve Patients with Progressive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (PSMAfore): A Phase 3, Randomised, Controlled Trial. *The Lancet* **2024**, 404 (10459), 1227–1239.
- (59) Rosar, F.; Hau, F.; Bartholomä, M.; Maus, S.; Stemler, T.; Linxweiler, J.; Ezziddin, S.; Khreish, F. Molecular Imaging and Biochemical Response Assessment after a Single Cycle of [225Ac] Ac-PSMA-617/[177Lu] Lu-PSMA-617 Tandem Therapy in mCRPC Patients Who Have Progressed on [177Lu] Lu-PSMA-617 Monotherapy. *Theranostics* **2021**, 11 (9), 4050.
- (60) *AcTION: A Phase I Study of [225Ac]Ac-PSMA-617 in Men With PSMA-Positive Prostate Cancer With or Without Prior [177Lu]Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy*; Clinical trial registration NCT04597411; clinicaltrials.gov, 2025.
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04597411> (accessed 2025-11-29).
- (61) *SatisfAcTION: Phase I/II, Open-Label, Multi-Center Study of [225Ac]Ac-PSMA-R2 in Men With mHSPC and Heavily Pre-Treated PSMA-Positive mCRPC, With/Without Prior 177Lu-Labelled PSMA-Targeted Radioligand Therapy*; Clinical trial registration NCT05983198; clinicaltrials.gov, 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05983198> (accessed 2025-11-29).

- (62) *PSMACTION: A Phase II/III, Open-Label, International, Multicenter, Randomized Study of AAA817 Versus Standard of Care in the Treatment of Adult Participants With PSMA Positive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Progressed on or After [177Lu]Lu-PSMA Targeted Therapy*; Clinical trial registration NCT06780670; clinicaltrials.gov, 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06780670> (accessed 2025-11-29).
- (63) *A Phase III, Open-Label, Multi-Center, Randomized Study Comparing AAA817+ARPI Versus Standard of Care in Adult Participants With PSMA-Positive Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer*; Clinical trial registration NCT06855277; clinicaltrials.gov, 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06855277> (accessed 2025-11-29).
- (64) *PSMA-Directed Targeted Alpha Therapy With FPI-2265 (225Ac-PSMA-I&T) for the Treatment of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (TATCIST). A Phase II Clinical Trial.*; Clinical trial registration NCT05219500; clinicaltrials.gov, 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05219500> (accessed 2025-11-29).
- (65) *A Phase 1, First-in-Human, Open-Label Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of [225Ac]Ac-FL-020 in Participants With mCRPC.*; Clinical trial registration NCT06492122; clinicaltrials.gov, 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06492122> (accessed 2025-11-29).
- (66) Iagaru, A.; Cardaci, G.; Hansen, A. R.; Wong, J. Y.; Artigas, C.; Goffin, K.; Villanueva-Vázquez, R.; Castellano, D.; Mottaghy, F.; Robert, A. A First-in-Human, Phase 1 Dose Escalation and Expansion Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Anti-Tumor Activity of [225Ac] Ac-FL-020, an Anti-PSMA Radioconjugate, in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC). **2025**.
- (67) Clarke, H. *FDA grants fast track designation to 225Ac-FL-020 in mCRPC | Urology Times*. <https://www.urologytimes.com/view/fda-grants-fast-track-designation-to-225ac-fl-020-in-mcrpc> (accessed 2025-11-29).
- (68) *[Ac-225]-PSMA-62 Phase I/II Clinical Trial to Characterize Efficacy, Safety, Tolerability, and Dosimetry in Oligometastatic Hormone Sensitive and Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (ACCEL)*; Clinical trial registration NCT06229366; clinicaltrials.gov, 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06229366> (accessed 2025-11-29).
- (69) Saleh, R.; Chi, K. N.; Jiang, D. M.; Castonguay, V.; Abbaspour, F.; Metser, U.; Wilson, D.; Ma, J.; Cioci, R.; Nacerddine, K.; Beauregard, J.-M. ACCEL: [Ac-225]-PSMA-62 Phase

- la/Ib/II Clinical Trial to Characterize Efficacy, Safety, Tolerability, and Dosimetry in Oligometastatic Hormone-Sensitive and Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J. Clin. Oncol.* **2025**, 43 (5_suppl). https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.TPS282.
- (70) *A Phase 2, Open-Label Study Evaluating Dosimetry, Randomized Dose Optimization, Dose Escalation and Efficacy of Ac-225 Rosopatamab Tetraxetan in Participants With PSMA PET-Positive Castration-Resistant Prostate Cancer*; Clinical trial registration NCT06549465; clinicaltrials.gov, 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06549465> (accessed 2025-11-29).
- (71) Morris, M. J.; Kiess, A. P.; Nordquist, L.; Gupta, S.; George, D. J.; Messmann, R. A.; Kantoff, P. W.; Nauseef, J. T.; Bander, N. H.; Antonarakis, E. S. CONVERGE-01: Dosimetry, Randomized Dose Optimization, Dose Escalation, and Efficacy of Ac-225 Rosopatamab Tetraxetan in Participants with PSMA-Positive Castration-Resistant Prostate Cancer. **2025**.
- (72) *A Phase 2, Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of FPI-2265 (225Ac-PSMA-I&T) in Patients With PSMA-Positive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC)*; Clinical trial registration NCT06402331; clinicaltrials.gov, 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06402331> (accessed 2025-11-29).
- (73) Société française de Médecine Nucléaire, S. Étude Capacité Théranostique 2023-2024 : Modélisation Sur La Base de La RIV-PSMA, 2024.
- (74) MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ. Journal Officiel de La République Française - Décret No 2021-1930 Du 30 Décembre 2021 Relatif Aux Conditions d'implantation de l'activité de Médecine Nucléaire, 2021.
- (75) MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ. Journal Officiel de La République Française - Décret No 2022-114 Du 1er Février 2022 Relatif Aux Conditions Techniques de Fonctionnement de l'activité de Médecine Nucléaire, 2022.
- (76) Ladrière, T.; Faudemer, J.; Levigoureux, E.; Peyronnet, D.; Desmonts, C.; Vigne, J. Safety and Therapeutic Optimization of Lutetium-177 Based Radiopharmaceuticals. *Pharmaceutics* **2023**, 15 (4), 1240.
- (77) *Manipulateur(trice) en électro-radiologie médicale (MERM)*. Ministère de la Santé, de la Famille, de l'Autonomie et des Personnes handicapées. <https://sante.gouv.fr/metiers-et-concours/les-metiers-de-la-sante/le-repertoire-des-metiers-de-la-sante-et-de-l-autonomie-fonction-publique/soins/sousfamille/soins-medico->

- techniques/metier/manipulateur-trice-en-electro-radiologie-medicale-merm (accessed 2025-11-29).
- (78) IAEA. *Production and Quality Control of Actinium-225 Radiopharmaceuticals*; International Atomic Energy Agency, 2024.
- (79) *Qui sommes-nous ?*. Arronax Nantes. <https://www.arronax-nantes.fr/qui-sommes-nous/> (accessed 2025-02-03).
- (80) Lombard, A.; Mathieu, A.; Veran, N.; Citerne, Q.; Demore, B. De La Réception à l'administration d'Actinium-225: Retour d'expérience d'une Radiopharmacie. *Médecine Nucl.* **2025**, *49* (1), 23.
- (81) Lombard, A. L'alpha et l'oméga de La Manipulation Clinique de l'actinium-225 : Retour d'expérience, 2024.
- (82) AYACHI, T. Alphathérapie à l'Actinium 225 : Évaluation Des Risques et Mesures de Radioprotection, 2024.
- (83) Autorité Nationale de sureté nucléaire et de radioprotection, A. Circulaire : Évolution Des Conditions d'autorisation Des Services de Médecine Nucléaire Par l'ASN Pour La Détention et l'utilisation Du Lutétium-177, 2020.
- (84) *Limites annuelles d'exposition*. <https://reglementation-contrôle.asnr.fr/reglementation/la-reglementation/le-cadre-general-de-la-legislation-et-de-la-reglementation-des-activites-nucleaires/les-bases-de-la-reglementation-des-activites-nucleaires/limites-annuelles-d-exposition-contenues-dans-le-code-de-la-sante-publique-et-dans-le-code-du-travail> (accessed 2025-11-29).
- (85) *Conseiller en Radioprotection (PCR ou OCR)*. Bureau PCR. <https://www.bureau-pcr.fr/nos-domaines-de-competence/radioprotection-pcr/> (accessed 2025-11-29).
- (86) GEPMED. Avis Sur Les Recommandations Du Groupe de Travail Pour La Mise à Jour Du Programme d'actions En Vue de La Maîtrise Des Doses Délivrées Aux Patients En Imagerie Médicale, 2016.
- (87) *NeoPSMA: A Phase I/II, Open-Label, Multi-Center Study of Neoadjuvant Treatment With [177Lu]Lu-PSMA-R2 (AAA602) and [225Ac]Ac-PSMA-R2 (AAA802) in Adults With Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) Positive High-Risk Localized Prostate Cancer (HRLPC) Prior to Radical Prostatectomy and Pelvic Lymph Node Dissection*; Clinical trial

- registration NCT06881823; clinicaltrials.gov, 2025.
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT06881823> (accessed 2025-11-29).
- (88) Hope, T. *Comparison of 177Lu-PSMA-617 and 225Ac-PSMA-617 in a Prostatectomy Model (LUTACT Trial)*; Clinical trial registration NCT07054346; clinicaltrials.gov, 2025.
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT07054346> (accessed 2025-11-29).
- (89) Kratochwil, C.; Bruchertseifer, F.; Giesel, F. L.; Weis, M.; Verburg, F. A.; Mottaghy, F.; Kopka, K.; Apostolidis, C.; Haberkorn, U.; Morgenstern, A. 225Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted α -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J. Nucl. Med.* **2016**, *57* (12), 1941–1944.
- (90) Ninatti, G.; Scilipoti, P.; Pini, C.; Barletta, F.; Longoni, M.; Gelardi, F.; Sollini, M.; Gandaglia, G.; Sathekge, M.; Montorsi, F. Time for Action: Actinium-225 PSMA-Targeted Alpha Therapy for Metastatic Prostate Cancer-a Systematic Review and Meta-Analysis. *Theranostics* **2025**, *15* (8), 3386.
- (91) Dai, Y.-H.; Chen, P.-H.; Lee, D.-J.; Andrade, G.; Vallis, K. A. A Meta-Analysis and Meta-Regression of the Efficacy, Toxicity, and Quality of Life Outcomes Following Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy Utilising Lutetium-177 and Actinium-225 in Metastatic Prostate Cancer. *Eur. Urol.* **2025**, *87* (4), 398–408.
- (92) Sanjana, B.; Yadav, M. P.; Chandrasekhar, B.; Sahoo, R. K.; Madhavi, T. Broadening Horizons with 225Ac-DOTATATE Targeted Alpha Therapy for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumour Patients Stable or Refractory to 177Lu-DOTATATE PRRT: First Clinical Experience on the Efficacy and Safety. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2020**, *47* (4), 934–946.
- (93) Buteau, J. P.; Kostos, L.; Jackson, P. A.; Xie, J.; Haskali, M. B.; Alipour, R.; McIntosh, L. E.; Emmerson, B.; MacFarlane, L.; Martin, C. A. First-in-Human Results of Terbium-161 [161Tb] Tb-PSMA-I&T Dual Beta–Auger Radioligand Therapy in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (VIOLET): A Single-Centre, Single-Arm, Phase 1/2 Study. *Lancet Oncol.* **2025**.

Annexes

Annexe 1 : Interview du premier médecin nucléaire

Généralités sur la logistique :

- Combien (proportion Ac/Lu) d'études sur l'²²⁵Ac ?

Actuellement 1 étude sur l'Actinium puis ActFISRT qui va ouvrir dans notre centre. En 2026, on devrait sûrement mettre en place 3 études de plus, c'est en attente de confirmation. Actuellement on a deux essais cliniques sur le Lutécium-177 et 1 essai sur l'Actinium-225.

Organisation du personnel dans notre centre : on a une personne responsable de la partie des patients atteints de TNE, traités par RIV et une responsable côté traitement des patients atteints de cancer de la prostate et traités par RIV.

- L'arrivée de l'Actinium-225 a-t-il un impact sur la logistique dans le centre ?

Dans l'organisation, peu de changement entre l'Actinium-225 et le Lutécium-177. Des mesures de radioprotection minimales se rajoutent pour l'utilisation de l'Actinium mais n'impactent pas le trajet du produit jusqu'à son administration au patient. En revanche, dans un contexte de recherche, il faut investir dans le développement de protocoles dans lesquels le contrôle qualité occupe une place importante. Ces contrôles qualité ne seront pas nécessaires en routine.

- Au niveau de la clinique, est-ce qu'il y a des changements ?

Ça ne change rien par rapport au Lutécium. En revanche, il n'y pas d'imagerie post-traitement réalisée avec l'Actinium.

Administration du traitement :

- Même technique d'administration pour l'²²⁵Ac par rapport au ¹⁷⁷Lu ?

Celle imposée par le protocole de l'étude SatisfAction. Aucune difficulté pour l'administration de l'Actinium-225.

- Quel serait votre souhait côté hospitalisation si vous pouviez faire ce que bon vous semble ?

Utopie : pouvoir garder le patient sous surveillance 2-3h dans le service puis le faire sortir. Mais aujourd'hui, on garde le patient 6h dans le service dans le cadre du protocole, afin de récolter les urines des patients.

- D'après-vous, il y a-t-il une nécessité à former les équipes à l' ^{225}Ac ?

Oui, une formation sur les isotopes à rayonnement alpha est nécessaire au vu du risque de la contamination interne qu'il existe pour les manipulateurs en électro-radiologie médicale et les infirmières lorsqu'ils injectent le produit aux patients. Les radiopharmaciens sont aussi exposés aux risques de rayonnement mais possèdent des systèmes de protection pour éviter toute contamination lors des contrôles fait sur les flacons. Afin de minimiser les risques, la présence de personne compétente en radioprotection (PCR) et de radiophysicien dans chaque centre serait intéressant dans le but de former le personnel.

- Déchets radioactifs :
 - Comment gérer l'arrivée de l' ^{225}Ac ?
 - Comment faites-vous actuellement avec les essais ?

La gestion des déchets Actinium ne diffère pas de celle des déchets du Lutécium.

Les protocoles des essais cliniques en cours n'impliquent pas la production d'une quantité importante de déchets d'Actinium. Ils ne constituent pas un problème pour le moment. Peut-être qu'à terme, avec une éventuelle commercialisation et un éventuel remboursement, la quantité de déchet engendrée deviendra un problème mais je ne suis pas inquiet pour l'instant.

Ressenti médecin :

- Comment anticiper les résultats positifs des études sur l' ^{225}Ac ?

La question qui va se poser c'est surtout la question de la séquence de traitement par RIV. Quelle sera la meilleure, comment sera-t-elle tolérée ? Aujourd'hui ces questions se posent avec les RIV à base de ^{177}Lu et d' ^{225}Ac .

Des études sont en cours pour lesquelles des combinaisons de RIV sont testées afin de déterminer la meilleure association, la meilleure séquence, le meilleur choix d'isotope pour traiter les patients en fonction de la taille de la tumeur, de l'hétérogénéité de cette dernière ainsi qu'en fonction des traitements antérieurs.

- Avez-vous un avis sur les résultats obtenus par les cohortes allemandes avec l'actinium ?

Ce sont des études rétrospectives et la toxicité salivaire est importante. En revanche les résultats sur l'efficacité sont intéressants.

- Prévoyez-vous de traiter davantage de patients par ^{225}Ac que par ^{177}Lu si les résultats sont positifs ?

Oui si l' ^{225}Ac ressort avec de meilleurs résultats d'efficacité mais une tolérance égale. Je prendrai le meilleur traitement pour mes patients.

- Optimisation du parcours de soin possible par rapport au ^{177}Lu ?

Le schéma thérapeutique des thérapies à base d' ^{225}Ac n'est pas encore très bien défini. En cours d'essai dans les études cliniques.

Radioprotection :

- L'utilisation des deux RIV dans le service, un problème ?

C'est compliqué de savoir, notamment au moment de l'injection, la sécurité des manipulateurs est importante. Aujourd'hui, nous ne réalisons pas les injections de ^{177}Lu -DOTATATE et de ^{177}Lu -PSMA-617 le même jour.

Aujourd'hui, nous avons 3 personnes pour vérifier l'étiquette pour qu'il n'y est pas d'erreur de confusion.

Nous avons assez de chambres pour éviter de faire de l'Actinium et du Lutécium le même jour : il est nécessaire de renforcer les règles de sécurité.

- Quelles règles de radioprotection différentes utilisées dans ces essais dans votre centre ?

En routine on applique les règles du protocole de SatisfAction.

- Et concernant les autres isotopes à venir, en cours d'essais ?

Les résultats sont moyens. Nous assistons à une révolution technologique importante mais pour l'instant les résultats d'efficacité ne reflètent pas une rupture dans la prise en charge des

patients en oncologie comme on a pu le voir avec l'Imatinib dans la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique (LMC).

Discussion :

Si on ambitionne de placer les thérapies à base d'Actinium en pré-taxane, on risque davantage de toxicité.

On peut se poser la question de la toxicité à long terme, notamment sur les zones les plus touchées par la RIV : la moelle et les glandes salivaires.

On a aussi la question de l'approvisionnement de l'Actinium. Aujourd'hui, la production d'Actinium répond aux besoins des essais cliniques mais demain, est-ce qu'il répondra aux besoins industriels ?

Généralités :

- Combien (proportion Ac/Lu) d'études sur l' ^{225}Ac ?

50% des études sont dédiées au Lutécium-177 et 50% sont dédiées à l'Actinium-225.

- L'arrivée de l'Actinium-225 a-t-il un impact sur la logistique dans le centre ?

Des chambres alpha sont déjà existantes en hospitalisation conventionnelle. Actuellement, nous avons fait une demande d'HDJ avec une IDE dédiée ainsi qu'une augmentation de la capacité. Un ECORIV est en cours pour négocier l'HDJ et un MERM de coordination avec la direction de l'hôpital.

Aussi, un appel d'offre est en cours pour un logiciel de télésurveillance des patients, plus pratique pour l'HDJ.

Aujourd'hui, 14 chambres sont dédiées aux traitements RIV or seulement 7 chambres sont utilisées car il existe un manque de personnels paramédicaux.

Administration du traitement :

- Même technique d'administration pour l' ^{225}Ac par rapport au ^{177}Lu ?

Nous injectons le Lutécium sur PAC et l'Actinium sur VVP, avec la même pompe PLUM. L'équipe de MERM est formée aux injections d'alpha et de bêta.

- Avez-vous eu des difficultés ?

Non.

- Quel serait votre souhait côté hospitalisation si vous pouviez faire ce que bon vous semble ?

Instaurer l'HDJ, actuellement le patient reste une nuit avant l'injection et sort le jour même pour éviter de contaminer la chambre.

- D'après-vous, il y a-t-il une nécessité à former les équipes à l' ^{225}Ac ?

Oui afin d'éviter au maximum la contamination interne.

Déchets radioactifs :

- Comment gérer l'arrivée de l' ^{225}Ac ?

La demi-vie de l'Actinium-225 est proche de celle du Lutécium, 10 jours (Actinium-225) au lieu de 7 jours (Lutécium-177), les règles de radioprotection au retour à domicile sont données aux patients pour une période de 10j post injection au lieu de 7 jours pour le lutécium.

- Comment faites-vous actuellement avec les essais en cours dans votre centre ?

Circuit de déchets déjà existant avec le radium-223 (période 11 jours), équipes déjà formées pour l'injection et la radioprotection des rayonnements alpha.

Ressenti médecin :

- Comment anticiper les résultats positifs des études sur l' ^{225}Ac ?

Nous pouvons encore augmenter notre capacité d'accueil des patients de RIV avec l'HDJ.

- Avez-vous un avis sur les résultats obtenus par les cohortes allemandes avec l'actinium ?

J'ai le retour d'expérience des patients inclus dans SatisfAcTion, le traitement a bien fonctionné pour 3 patients sans trop de toxicité en post-Lutécium-177, j'ai hâte que PSMAcTION commence.

- Prévoyez-vous de traiter davantage de patients par ^{225}Ac que par ^{177}Lu si les résultats sont positifs ?

Je ne pense pas pour le moment (arrivée du FAPI), l'Actinium s'utilise uniquement en recherche clinique pour le moment.

- Optimisation du parcours de soin possible par rapport au ^{177}Lu ?

Oui même optimisation.

Radioprotection :

- L'utilisation des deux RIV dans le service, un problème ?

Même contrainte qu'utiliser différents radiopharmaceutiques en RIV et des traceurs diagnostiques dans un même centre : identitovigilance, circuits et PIU différents, double vérification nécessaire.

- Techniquement, est ce compliqué vis à vis de la radioactivité ?

Non les centres de médecine nucléaire ont l'habitude.

- Quelles règles de radioprotection différentes utilisées dans ces essais dans votre centre ?

Protection du sol avec un champ, dosimètre main pieds spécial alpha avant de quitter le service, protection de contact à usage unique pour le personnel entrant dans la chambre du patient injecté en alpha : surblouse, gants, surchaussure.

Radioprotection :

- L'ASNR semble prendre beaucoup de précautions quant à l'utilisation de l'Actinium dans les services de médecine nucléaire. Est-ce que vous ressentez déjà des freins avec les essais cliniques en cours ?

L'ASNR, qui est l'autorité de sûreté nucléaire et de radioprotection, a un champ d'action régional et non national ce qui complique l'harmonisation des pratiques.

Aujourd'hui, elle impose des règles d'habillage différentes pour l'Actinium. Mais peu de changement pour les manipulateurs et les patients ont été constaté. Par exemple, on retrouve la même règle main-pied que pour le Lutécium.

Ce qu'il faut avoir en tête, c'est que la radioprotection est un principe de protection, elle peut donc être différente suivant les isotopes.

Pour éviter des règles de radioprotection hétérogènes sur le territoire, un groupe de travail Médecins nucléaires-Radiopharmaciens s'est créé à l'ASNR afin de rédiger un livre blanc dont l'objectif est d'éditer des règles de radioprotection valables sur tout le territoire.

- Concernant la gestion des déchets générés par la thérapie par Actinium, pensez-vous que cela va nécessiter la mise en place de nouveaux processus ?

Aujourd'hui, l'activité injectée se trouve entre 7 et 15 MBq, le risque n'est pas important donc il y a peu de problème rencontré.

En revanche, c'est la réglementation actuelle qui bloque. Par exemple, pour gérer les déchets issus des urines des patients, l'ASNR demande la création de filiales dédiées à la gestion des déchets alpha (rayonnements issus du radium et de l'Actinium). Les centres s'adaptent individuellement.

Radium-223 a une demi-vie de 11,4 jours et l'Actinium-225 a une demi-vie de 9,92 jours.

Aujourd'hui, pour faire de l'Actinium, il est nécessaire de faire une demande d'autorisation supplémentaire car l'injection de l'Actinium se fait dans le cadre d'essais cliniques First-in-Human. Alors que pour le Lutécium, il suffit d'avoir l'autorisation une fois pour le centre.

Si un accès précoce se met en place à la suite des résultats des essais cliniques, l'hospitalisation sera imposée par l'ASNR mais aussi par les industriels afin de déterminer si une surveillance post-administration est nécessaire et combien de temps. Problème capacitaire à venir.

Ressentis médecins :

- Si je vous demande de comparer les deux thérapies, Lutécium vs Actinium, en pratique, quelles-sont points de vigilances à avoir en tête ?
 - *La dosimétrie du Lutécium est connue et correcte, qu'elle soit quantitative ou qualitative.*
 - *La dosimétrie de l'Actinium est différente*
 - *Le temps d'acquisition d'une image propre à l'Actinium est de 30-40min*
 - *Le protocole lié à l'Actinium est d'1h-1h30*

Bien évidemment, les médecins nucléaires qui pratiquent l'Actinium s'interrogent sur le radiopharmaceutique, sa production, par conséquent sur sa capacité d'approvisionnement. Aujourd'hui, il n'existe pas de parcours du médicament organisé, de gestion propre à l'Actinium dans la PUI. Il faudra faire attention aux étiquettes car risque de confusion entre les doses (Lutathera®/Pluvicto®/Actinium). Circuit logistique précis à prévoir. Mettre en place des étiquettes patient propre à chaque essai pour aider à l'organisation dans les centres serait une bonne idée.

Il faudra faire un important de travail de communication pour rassurer les équipes médicales dédiées à la RIV afin de faciliter le passage à l'Actinium ainsi que l'acceptation de ce dernier dans les pratiques. Il sera important de ne pas oublier les centres périphériques, il faudra sensibiliser ces centres pour faciliter la mise en place de l'Actinium et son adoption sur tout le territoire.

« **R 1 : Utiliser un dispositif de cuves de stockage pour recueillir les urines éliminées suite à traitement par Lutathera®.** Ce dispositif doit permettre de collecter au moins 80 % de l'activité administrée de Lu-177.

R 2 : Fixer le critère de débit d'équivalent de dose ambiant retenu pour autoriser la sortie d'un patient hospitalisé à 20 $\mu\text{Sv/h}$ à 1 m.

R 3 : Adapter l'information écrite délivrée au patient traité par RIV aux enjeux de radioprotection. Dans le cas du Lutathera®, le GT recommande que ces restrictions s'appliquent durant les 24 h suivant la sortie du patient.

R 4 : Mettre à disposition des utilisateurs de Lutathera® plusieurs conditionnements d'activités différentes.

R 5 : Demander au fournisseur d'un nouveau MRP de préconiser les modalités d'injection. En l'absence de cette préconisation les sociétés scientifiques concernées doivent analyser le REX national et international afin d'harmoniser ces modalités.

R 6 : Proposer au plus vite une solution d'acides aminés adaptée à la protection rénale, sans les inconvénients émétiques actuels.

R 7 : Faire précéder toute nouvelle technique de RIV d'une formation en radioprotection, adaptée à tous les personnels concernés et aux tâches à réaliser, et qu'elle soit effectuée, si nécessaire, avec la participation du fournisseur.

R 8 : Gérer les déchets de radionucléides présentant des impuretés de période supérieure à 100 jours selon les mêmes critères que ceux de période inférieure à 100 jours (stockage pendant au moins 10 périodes et élimination lorsque la mesure du débit d'équivalent de dose ambiant au contact des déchets est inférieure à 2 fois le bruit de fond).

En cas de présence d'un risque biologique associé, la gestion des déchets doit s'effectuer sur la base de la période du Lu-177.

R 9 : Inciter les fournisseurs à proposer aux utilisateurs un produit prêt à l'emploi marqué avec du Lu-177 présentant le plus faible taux d'impuretés possible.

R 10 : Réviser la réglementation notamment en ce qui concerne la libération des déchets de médecine nucléaire, les valeurs limites d'activité volumique des effluents en sortie de cuve, ainsi que la compléter vis à vis des critères d'hospitalisation et de débit de dose autorisant la sortie des patients.

R 11 : Initier une réflexion sur la radioprotection dès que l'utilisation d'un nouveau concept de MRP est prévue, surtout à des fins de thérapie. »

FORMULAIRE/ ENREGISTREMENT		
Consultation i-adioprotection M + R avant traitement par 225		
Vérification du DO 001	Date d'application 15/12/2023	Pagination 1/1

Lors de votre hospitalisation :

- Bien boire abondamment (**1 verre par heure**) avant, pendant et après l'administration du traitement. Vous serez isolé des autres patients qui ne reçoivent pas ce traitement.

Lors de votre retour à domicile :

Pendant 7 à 10 jours, pour faciliter l'élimination du radio pharmaceutique de votre organisme:

- Boire beaucoup (**1 verre par heure**) et utiliser si nécessaire un laxatif pendant les 2 Jours suivant le traitement.
- Uriner fréquemment en position assise, tirer la chasse 2 fois et se laver les mains systématiquement après pour éviter la contamination des poignées de portes pendant les 2 jours suivant le traitement.
- Garder les jeunes enfants éloignés des toilettes du patient.

► **Pendant 7 jours:**

- Prenez une douche tous les jours
- Laver votre linge (sous-vêtements, vêtements, draps...) 2 fois et séparément du linge des autres membres de la famille.

Préférez utiliser des mouchoirs et serviettes en papier

- Aucun rapport sexuel

► Pour les personnes en mobilité réduite ou alitées, pendant 2-3 jours:

- L'aide-soignant doit porter des gants pour tout geste susceptible de toucher des sécrétions corporelles.
- Les équipements médicaux spéciaux type poches de colostomie, vases de nuit, buse d'eau doivent être vidés immédiatement dans les toilettes avant d'être nettoyés.

,- En ce qui concerne vos déchets qui contiennent des sécrétions corporelles:

- Evacuez dans les toilettes dès que possible, pendant au moins 2 jours après le traitement.
- Pour les autres types de déchets (pansements, mouchoirs, serviettes hygiéniques...), les jeter dans un sac poubelle à l'écart des autres ordures pendant au moins **les 10 premiers jours** suivant le traitement. Ce sac sera mis de côté (hors portée des enfants, animaux) et stocké **pendant 15 jours** avant d'être remis dans le circuit habituel des déchets.

- Portez votre lettre de sortie de l'hôpital sur vous pendant au moins **les 3 premiers mois** qui suivent le traitement pour qu'en cas de soins d'urgence les médecins soient au courant du traitement et de la dose radioactive que vous avez reçue.

Date de l'entretien : / /

MER (Nom, signature):

Signature du patient:

Étiquette

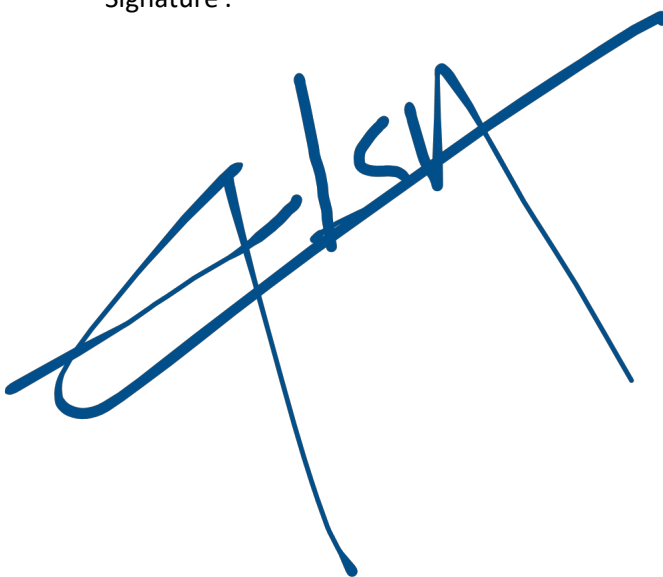
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Lassin Alix

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21701305

N° Thèse : 122

Nom et Prénom : Lassin Alix

Sujet : La thérapie par ligand de l'antigène membranaire spécifique de la prostate marqué à l'Actinium-225 : défis, opportunités et impacts sur la pratique

Tours, le :

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

Nom(s) et signature(s)

Chene
Stephanie

Signature numérique de Chene
Stephanie
Nom unique sdc=com, dc=univ-tours,
ou=people, ou=IM,
serialNumber=2280285, cn=Chene
Stephanie
Date: 2026.01.11 15:04:49 +01'00'

Nicolas ARUCOT

Vu et Transmis :

Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denis BRAND

Alix Lassin

N°122

TITRE DE LA THÈSE

La thérapie par ligand de l'antigène membranaire spécifique de la prostate marqué à l'Actinium- 225 : défis, opportunités et impacts sur la pratique

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La radiothérapie interne vectorisée (RIV) est une innovation majeure des dix dernières années et occupe une place grandissante au sein des services de médecine nucléaire. Actuellement, le ^{177}Lu -DOTATATE, dédié aux tumeurs neuroendocrines, et le ^{177}Lu -PSMA-617, destiné au traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm), sont les principales molécules commercialisées. Le laboratoire Novartis poursuit le développement de cette modalité thérapeutique avec un nouvel isotope : l'Actinium-225. Ce radioélément se distingue du Lutécium-177 historiquement utilisé, grâce à ses caractéristiques physico-chimiques et à une énergie bien supérieure, conférant à l'Actinium un potentiel d'innovation considérable dans la prise en charge du cancer de la prostate. Cette pathologie représente le premier cancer masculin selon l'INCA, avec une évolution par stades nécessitant des stratégies thérapeutiques adaptées et régulièrement actualisées par les sociétés savantes françaises.

L'introduction du ^{177}Lu -PSMA-617 a profondément modifié l'algorithme thérapeutique du cancer de la prostate, poussant à reconsidérer les options de prise en charge et à anticiper l'arrivée de nouveaux traitements. L'intégration des RIV, notamment du ^{177}Lu -PSMA-617, a représenté un défi organisationnel et médical pour les équipes françaises, en raison de la technicité et des spécificités réglementaires liées à ces produits. Face à l'arrivée imminente de l'Actinium-225, les centres experts en RIV devront relever de nouveaux défis en matière de logistique, de formation des équipes et de conformité réglementaire.

Novartis coordonne actuellement quatre études cliniques portant sur l'Actinium-225 au niveau international, dont certaines sont menées dans des centres français. Au sein de ce travail de thèse, quatre professionnels de santé impliqués dans ces essais – trois médecins nucléaires et un radiopharmacien – ont été interrogés afin d'identifier et d'analyser les obstacles rencontrés dans la mise en œuvre de la thérapie par ^{225}Ac -PSMA. L'objectif est de proposer des leviers d'action, permettant d'anticiper et de faciliter l'intégration de l'Actinium-225 sur le marché français, en optimisant l'accompagnement des équipes et l'organisation des circuits de médicament.

Ce travail propose une synthèse des enjeux médicaux et organisationnels liés à l'adoption de cette innovation, en soulignant l'importance du soutien aux professionnels de santé et de l'adaptation des infrastructures pour garantir l'excellence de la prise en charge des patients atteints de cancer de la prostate. Les perspectives offertes par l'Actinium-225 laissent entrevoir des avancées thérapeutiques majeures, tout en posant la nécessité d'une réflexion approfondie sur la sécurité, la qualité et la communication autour de cette nouvelle classe de médicaments.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Actinium, PSMA, Radiothérapie interne vectorisée (RIV), Affaires médicales

JURY

PRÉSIDENT :

Pr Nicolas Arlicot, PU-PH Professeur d'Université Praticien Hospitalier

MEMBRES :

Stéphanie Chêne, pharmacien au laboratoire pharmaceutique Novartis

Enzo Guyot, pharmacien au laboratoire pharmaceutique Novartis

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Le mercredi 17 décembre 202, à la Faculté de pharmacie de Tours.