

THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : *Médecine nucléaire et Radiopharmaceutique*

Par

Mylène SORIN

Développement de l'alphathérapie dans la leucémie aigüe myéloblastique

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 20/03/2026

Unité de recherche : CRCI²NA – Inserm U1307 – CNRS UMR6075 – Equipe 2 Oncologie Nucléaire

Rapporteurs avant soutenance :

Julie Constanzo Chargée de recherche, Université de Montpellier, IRCM UMR Inserm 1194

Catherine Ghezzi Professeure des Universités, Université Grenoble Alpes – UMR Inserm 1039

Composition du Jury :

Président : Prénom Nom Fonction et établissement d'exercice (8)(à préciser après la soutenance)

Examineurs : Patrice Chevallier Professeur des Universités, Nantes Université – CRCI²NA Inserm U1307
UMR CNRS 6075

Aurélie Rondon Chargée de recherche, Université de Clermont-Auvergne, IMOST UMR
Inserm 1240

Claire Vanpouille-Box Assistant professor, Weill Cornell Medicine, New York

Dir. de thèse : Joëlle Gaschet Professeure des Universités, Nantes Université – CRCI²NA Inserm U1307

Co-dir. de thèse : Ferid Haddad Professeur des Universités, Nantes Université – SUBATECH IN2P3 CNRS
UMR6457, GIP ARRONAX

Co-enc. de thèse : Mathilde Allard Maître de Conférence Universitaire, Nantes Université – CRCI²NA Inserm
U1307 UMR CNRS 6075

Titre : Développement de l'alphathérapie dans la leucémie aigüe myéloblastique

Mots clés : LAM, alphathérapie, actinium-225, astate-211

Résumé : L'alphathérapie est une stratégie thérapeutique prometteuse pour le traitement des tumeurs disséminées telles que la Leucémie Aigüe Myéloblastique (LAM) qui représente la forme de leucémie la plus fréquente et la plus létale chez l'adulte. Des résultats cliniques encourageants ont été obtenus avec cette approche utilisée seule ou en association avec des chimiothérapies conventionnelles. Jusqu'à présent, le ciblage tumoral s'est concentré sur le CD33, antigène exprimé dans 85 à 90% des LAM. Cependant, son expression sur les précurseurs et les cellules myéloïdes normales est associée à une toxicité significative. Ce projet de thèse avait pour objectif d'investiguer de nouvelles stratégies d'alphathérapie, afin d'améliorer l'efficacité thérapeutique tout en limitant la toxicité. Le premier objectif consistait à étudier plusieurs cibles thérapeutiques potentielles autres que le CD33, notamment le CD38, le CD44v6, le CD47, le CD123 et le CD243. Le second objectif était d'évaluer deux radionucléides émetteurs de particules α , l'actinium-225 et l'astate-211. L'ensemble de ces études a été

réalisé dans 2 modèles murins de LAM humaine disséminée, MOLM-14 et THP-1. Les études préliminaires au développement de l'alphathérapie avec l'actinium-225 ont conduit à restreindre l'évaluation de l'efficacité thérapeutique aux AcM anti-CD38 et anti-CD47, l'AcM anti-CD33 étant utilisé comme référence. Ces AcM radiomarqués ont démontré une efficacité thérapeutique significative dans les deux modèles murins de LAM disséminées. L'étude de la toxicité incluant les analyses hématologiques, l'équilibre ionique, les transaminases et l'urée n'a pas montré de toxicité majeure chez les animaux traités. Ces résultats indiquent que le ciblage du CD38 et du CD47 constituent des alternatives prometteuses dans le traitement de la LAM. Enfin, l'investigation de l'alphathérapie à l'astate-211 a permis de déterminer la dose maximale tolérée. La comparaison de l'efficacité thérapeutique entre l'actinium-225 et l'astate-211 est une perspective de recherche intéressante qui fera l'objet de futurs travaux dans l'équipe.

Title: Development of targeted alpha therapy for acute myeloblastic leukaemia

Keywords: AML, targeted alpha therapy, actinium-225, astate-211

Abstract: Targeted Alpha Therapy (TAT) is a promising treatment strategy for disseminated tumours, such as acute myeloid leukaemia (AML), the most common and lethal form of leukaemia in adults. Encouraging clinical results have been obtained with this approach when used alone or in combination with conventional chemotherapy. Until now, tumour targeting has focused on CD33, an antigen expressed in 85–90% of AML cases. However, its presence on precursor cells and normal myeloid cells is associated with significant toxicity. This thesis project aimed to investigate new TAT strategies to improve therapeutic efficacy while limiting toxicity. The first objective was to study several potential therapeutic targets other than CD33, including CD38, CD44v6, CD47, CD123 and CD243. The second objective was to evaluate two alpha-emitting radionuclides: actinium-225 and astatine-211. All of these studies were conducted in

two mouse models of disseminated human AML: MOLM-14 and THP-1. Preliminary studies on the development of TAT using actinium-225 resulted in the evaluation of therapeutic efficacy being limited to anti-CD38 and anti-CD47 mAbs, with anti-CD33 mAb used as a reference. These radiolabelled mAbs demonstrated significant therapeutic efficacy in both disseminated AML mouse models. A toxicity study, including haematological analyses, ion balance, transaminases and urea, showed no significant toxicity in the treated animals. These results suggest that targeting CD38 and CD47 are promising alternatives in the treatment of AML. Finally, investigating TAT using astatine-211 has enabled the determination of the maximum tolerated dose. Comparing the therapeutic efficacy of actinium-225 and astatine-211 is an interesting research prospect that will be the subject of future work by the team.