



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année : 2023

Thèse N°: 73

APPORT DU THERANOSTIC DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DE LA PROSTATE RESISTANT A LA CASTRATION

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Madame Nadine MAHRSI
Née le 30 Octobre 1997 à Sfax (Tunisie)

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Radiopharmaceutique; PSMA; 68-Gallium; 177-lutétium; Théranostic

Membres du Jury :

Madame Nozha BEN RAIS

Professeur de Biophysique

Monsieur Imad GHFIR

Professeur de Biophysique

Monsieur Yassine NOUNI

Professeur d'Urologie

Monsieur Hassan ER-RIHANI

Professeur d'Oncologie Médicale

Présidente & Rapportrice

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ
الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ ﴾ ﴿٣٢﴾

[سُورَةُ الْبَقَرَةِ: ٣٢]

صِدْقَ اللَّهِ الْعَظِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

**Enseignant militaire*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne –Doyen de la FMPR

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Mat.

Orangers Rabat

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- Dir. du Centre National

PV Rabat

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie

**Enseignant militaire*

Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Rabat

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Rabat

Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

**Enseignant militaire*

Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Dir. HMI Mohammed V*

Gynécologie-Obstétrique
Ne Urologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Dir. Hôp.Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*

Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-ptisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation
Médecine interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Ne Urologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Anesthésie-Réanimation
Ne Urologie
Néphrologie
Pneumo-physiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-chirurgie
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D.**
Aff Acad. Est.
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek

Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*

Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie

****Enseignant militaire***

Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik

Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad

Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*

**Enseignant militaire*

Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Ne Urologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique

Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie

Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*

**Enseignant militaire*

Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. *Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.*
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie Clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie Médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale

Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir

Rabat

Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Mars 2010

Pr. Karim FILALI *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram

**Enseignant militaire*

Traumatologie-Orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Dir. Hôp. Spécialités](#)

Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation [Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire](#)

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie

Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSCHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie

**Enseignant militaire*

Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes

Pharmacie

Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. FILALI Karim*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*

****Enseignant militaire***

Radiologie
Médecine interne
Pharmacologie ***Directrice du Méd. Phar.***
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique ***Vice-Doyen à la***

Génétique
Ne Urologie
Ophtalmologie
Ne Urologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Anesthésie-Réanimation ***Dir. ERSSM***
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie

Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*
Hyg.

Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie réparatrice et plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Hyg.
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et

Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et

Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et

Radiologie

**Enseignant militaire*

Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI Amal*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*
Pr. ATOUF OUAFA

Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Génycologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et

Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

Chirurgie réparatrice et plastique
Oncologie Médicale
Immunologie

**Enseignant militaire*

Pr. BAKALI Youness
 Pr. BAMOUS Mehdi*
 Pr BELBACHIR Siham
 Pr. BELKOUCH Ahmed*
 Catastrophes
 Pr. BENNIS Azzelarab*
 Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham
 Pr. DOUMIRI Mouhssine
 Pr. EDDERAI Meryem*
 Pr. EL KTAIBI Abderrahim*
 Pr. EL MAAROUFI Hicham*
 Pr. EL OMRI Noual*
 Pr. ELQATNI Mohamed*
 Pr. FAHRY Aicha*
 Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*
 Pr. IKEN Maryem
 Pr. JAAFARI Abdelhamid*
 Pr. KHALFI Lahcen*
 Faciale
 Pr. KHEYI Jamal*
 Pr. KHIBRI Hajar
 Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
 Pr. LABOUDI Fouad
 Pr. LAHKIM Mohamed*
 Pr. MEKAOUI Nour
 Pr. MOJEMMI Brahim
 Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
 Pr. SATTE AMAL*
 Pr. SOUHI Hicham*
 Pr. TADLAOUI Yasmina*
 Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
 Pr. ZAHID Hafid*
 Pr. ZAJJARI Yassir*
 Pr. ZAKARYA Imane*

Chirurgie Générale
 CCV
 Psychiatrie
 Médecine des Urgences et des

 Traumatologie-Orthopédie
 Génétique
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Anatomie Pathologique
 Hématologie Clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Pharmacie Galénique
 Néphrologie
 Parasitologie
 Anesthésie-Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-

 Cardiologie
 Médecine interne
 Radiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Chimie Analytique
 Neurochirurgie
 Neurologie
 Pneumo-physiologie
 Pharmacie Clinique
 Virologie
 Hématologie
 Néphrologie
 Pharmacognosie

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Chimique
Pr. BARKIYOU Malika
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. DAKKA Taoufiq
Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. RIDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie
Biochimie-Chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie

Histologie-Embryologie
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Physiologie *Vice-Doyen chargé de la*

Pharmacologie
Biologie moléculaire/Biotechnologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik
Pr. BENZEID Hanane
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. CHERGUI Abdelhak
végétales
Pr. DOUKKALI Anass
Pr. EL BAKKALI Mustapha
Pr. EL JASTIMI Jamila
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. LAZRAK Fatima
Pr. LYAHYAI Jaber
Pr. OUADGHIRI Mouna
Pr. RAMLI Youssef
Pr. SERRAGUI Samira
Pr. TAZI Ahnini
Pr. YAGOUBI Maamar

Microbiologie et Biologie moléculaire
Chimie
Biochimie-Chimie
Botanique, Biologie et physiologie

Chimie Analytique
Physiologie
Chimie
Histologie-Embryologie
Chimie
Génétique
Microbiologie et Biologie
Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pharmacologie
Génétique
Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

**Enseignant militaire*



Dédicaces

A Mon très cher père Dr Majdi Nourredine Mahersi:

Que dire ?

Que dire à l'homme qui m'a aimé depuis ces 25 ans d'un amour sincère, profond et infini ?

Que dire à l'homme qui depuis le premier jour de ma vie, n'a pas cessé de m'aider, de m'épauler et de m'encourager à réaliser mes rêves ?

Que dire à l'homme qui a sacrifié sa vie pour moi ?

Que dire à l'homme qui a travaillé jour et nuit pour m'offrir la vie que j'ai aujourd'hui ?

Aucun mot ne peut décrire l'amour, la gratitude et le respect que j'ai envers toi Majdi Mahersi n'est pas seulement un homme extraordinaire et un père dévoué mais c'est aussi un excellent médecin. Un médecin de renommé dans sa spécialité, un médecin respecté par ses confrères et admiré pour son parcours.

Sache Papa que ce petit travail ne représente qu'une infime partie de ce que je compte t'offrir dans ta vie, mon objectif sera toujours de te rendre fier.

J'espère que je suis à la hauteur de ton amour et de tes sacrifices. Je t'aime papa du profond de mon cœur, que Dieu te garde

A ma très chère mère Nadia Ben Romdhane :

A cette mère qui a su être à la fois douce et ferme.

A celle qui aime ses enfants d'un amour inconsidérable, qui les protège au dépens de sa vie, qui leur donne tous les moyens de réussir, qui les pousse à dépasser leurs limites et à être une meilleure version d'eux même.

A la femme qui nous a inculqué les principes de la vie et la valeur des choses,

A celle qui m'a rendue forte, persévérante et confiante.

J'espère que tu es fière de moi et de mon parcours

Je t'aime, que Dieu te garde

A mes très chers frères Majd et Mahdi Mahersi

*A mes petits frères, á la lumière de ma vie , á mes amours,
j'espère que vous êtes fier de votre grande sœur, j'espère que j'ai été à la hauteur
de ce rôle
je vous aime d'un amour inconditionnel et je ne vois pas ma vie sans vous
j'espère pouvoir vous guider à réaliser vos rêves*

***A mes très chers grands parents Abdelwaheb Ben Romdhane, Ali Mahersi,
Douja Mahersi***

A vous mes papis et mamie qui m'ont quittés, je ne peux jamais vous oublier .

*J'aurais voulu que vous soyez présent aujourd'hui pour me voir réussir et devenir
une femme mais malheureusement la vie a décidé autrement.*

*Merci pour tout l'amour que vous m'avez donné, merci pour les beaux souvenirs
sachez que vous avez laissé un grand vide dans cœur.*

Que Dieu vous accorde la paix éternelle et vous accueille dans son paradis

A ma très chère grand-mère Sofia Ben Romdhane

A Sofia,

A la femme de ma vie

A mon amoureuse

*A la femme qui m'as élevée et celle qui a fait de moi la femme que je suis
aujourd'hui*

*Saches que mon amour pour toi est indescriptible et tellement profond, que dieu
te garde et te préserve*

Je suis heureuse de réaliser ton rêve ; me voir médecin

***A mes très chers oncles Hassen ben Romdhane, Bassem ben Romdhane et
Salmen ben Romdhane***

*A vous mes grands frères, á vous mes protecteurs,
je ne peux exprimer á travers ce modeste travail tout l'amour que j'éprouve pour
vous, ni vous remercier de votre soutien et votre présence dans ma vie .*

Sachez que votre amour m'a rendu meilleure.

A mon très cher Soufyane Jaouhari

*A l'homme de ma vie, á mon confident, á mon meilleur ami, á l'homme qui a
toujours été á mes côtés dans le meilleur et le pire, á mon futur mari et futur père
de mes enfants*

*Je ne peux ne pas te remercier pour toutes ces années passées ensemble , pour la
joie et l'amour qu'on a partagé. je te dédie ce travail comme témoignage de ma
gratitude et de mon amour.*

Que dieu nous garde l'un pour l'autre.

***A mes très chers amis Oumaima, Rahma, Aziz, Mahmoud, Fatma,
Yasmine, Zeineb, Ayoub, Mohamed, Mayssa...***

*A ma deuxième famille, qui partage ma vie depuis des années, qui est présente
pour partager mon bonheur et mes peines.*

Merci pour tout

Je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur



Remerciements

A notre Maitre Présidente et rapportrice de thèse

Madame le Professeur BEN RAIS Nozha

***Professeur de biophysique au service de médecine nucléaire au CHU Ibn
Sina-Rabat***

Nous vous adressons nos sincères remerciements de l'honneur que vous nous faites de présider cette thèse. Nous sommes reconnaissants pour votre temps, votre patience, votre bienveillance, votre encouragement, votre encadrement et votre aide sans fin.

Ce travail n'aurait pas pu voir le jour sans vous.

Veillez croire cher maitre à nos sentiments respectueux et cordiaux.

A notre Maitre Président et juge de thèse

Monsieur le Professeur GHFIR Imad

***Professeur de biophysique au service de médecine nucléaire au CHU Ibn
Sina-Rabat***

*Nous vous exprimons nos vifs remerciements pour l'intérêt que vous avez
apporté à notre travail en acceptant de l'examiner et de l'enrichir par vos
remarques malgré vos charges académiques et professionnelles.*

A notre Maitre Président et juge de thèse
Monsieur le Professeur NOUINI Yassine
Professeur en Urologie au service d'urologie au CHU Ibn Sina-Rabat

C'est un grand honneur de vous avoir comme membre du jury.
Votre présence nous ravit. Nous espérons être à la hauteur de vos attentes.
Veillez recevoir cher maitre l'assurance de notre considération distinguée

A notre Maitre Président et juge de thèse

Monsieur le Professeur ER-RIHANI Hasan

*Professeur d'oncologie au service d'oncologie médicale à l'institut national
d'oncologie-Rabat*

*Nous sommes reconnaissants que vous acceptiez de siéger parmi notre honorable
jury*

Nous vous prions d'agréer cher maitre l'expression de notre profond respect.

A decorative rectangular border with ornate floral and scrollwork designs in each corner, framing the central text.

Liste des Abréviations

Abréviations

AA	: Anti androgène
ACR	: American College of Radiology
ACT	: L'alpha-1-antichymotrypsine
ADC	: Coefficient de diffusion apparent
ADN	: L'acide désoxyribonucléique
ADT	: Une thérapie de privation d'androgènes
AFU	: La société française d'urologie
AR	: Récepteur des androgènes
ARE	: Eléments de réponse aux androgènes
ARN	: L'acide ribonucléique
BPSA	: Benign PSA
CP	: Cancer de la prostate
CPRC	: Le cancer de la prostate résistant à la castration
CPSA	: Forme de PSA complexe
DALA	: Déficit androgénique lié à l'âge
DBD	: Le domaine de liaison à l'ADN
DCE	: Dynamic contrast enhanced
DHEA	: La déhydroépiandrostérone
DHEAS	: Le sulfate de déhydroépiandrostérone
DHT	: Dihydrotestostérone
DTPA	: L'acide diéthylènetriaminepentaacétique
DWI	: Imagerie pondérée par diffusion

EGF	: Le facteur de croissance épidermique
F	: Fluor
FDA	: Food and drug administration
FDG	: Le fluorodésoxyglucose
fPSA	: Forme libre de PSA
FSH	: Follicle-stimulating hormone ou hormone folliculostimulante
Ga	: Gallium
GnRH, LH-RH	: Gonadotrophin Releasing Hormone
GSC	: Score de Gleason
HER 2	: Les antigènes du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain
hK1	: La kallikréine 1
hk2	: La kallikréine 2
hk3	: La kallikréine 3
HTNG	: Hormonothérapie de nouvelle génération
IGF	: Facteurs de croissance
IGF1	: Le facteur de croissance analogue à l'insuline-1
IGF-BPs	: Insulin-like Growth Factor Binding Protein
iPSA	: Le PSA mature Intact
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
IRMm	: Imagerie par résonance magnétique multiparamétrique
ISUP	: L'international Society of Uro-Pathology
KGF	: Le facteur de croissance des kératinocytes
LBD	: Le domaine de liaison au ligand

LH	: Luteinizing hormone ou hormone lutéinisante
Lu	: Lutétium
MAPK	: La protéine kinase activée par des agents mitogènes
mcrpc	: Cancer de la prostate résistant à la castration métastatique
MEC	: La matrice extracellulaire
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NCoR	: Nuclear receptor co-repressor
NLS	: Le signal de localisation nucléaire
nmCRPC	: Cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique
nPSA	: Nicked PSA
NTD	: Le domaine de transactivation NH2-terminal
PAP	: Phosphates acides prostatiques
PIN	: La néoplasie intraépithéliale prostatique
PI-RADS	: Prostate imaging-Reporting and Data System
PR	: Prostatectomie radicale
PSA	: L'antigène prostatique spécifique
PSAD	: La densité du PSA
PSADT	: Le temps de doublement du PSA
PSA-L	: Le PSA libre
PSAV	: La vélocité du PSA
PSMA	: L'antigène de la membrane spécifique de la prostate
RECIST	: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RLT	: La radio-ligo-thérapie

SA	: Surveillance active
SC	: Sous cutané
SHBG	: Sex hormone binding globulin
SMRT	: Silencing mediator of retinoid and thyroid hormone receptor
SO	: Scintigraphie osseuse
SRM	: Les molécules modulatrices spécifiques des récepteurs nucléaires
SSTR	: Les récepteurs de la somatostatine
TDM TAP	: Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne
TeBG	: Testosterone binding-globulin
TEMP/TDM	: La tomographie par émission monophotonique couplée à la tomodensitométrie
TEP/TDM	: La tomographie par émission de positons/tomodensitométrie
TGF-b	: Le facteur de croissance transformant-b
TNE	: Les tumeurs neuroendocrines
TR	: Toucher rectal
TRUS	: L'échographie transrectale
WI	: Imagerie pondérée
ZC	: Une zone centrale
ZP	: Une zone périphérique
ZT	: Une zone de transition
%fPSA	: la mesure du pourcentage de PSA libre par rapport au PSA total

A decorative rectangular border with ornate floral and scrollwork designs in each corner, framing the central text.

Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1: Représentation schématique de l'appareil génital mâle.	6
Figure 2: Zones anatomiques de la prostate selon le modèle de MC NEAL.	8
Figure 3: Aspect histologique normal mettant en évidence l'épithélium prostatique	9
Figure 4: Description de la stéroïdogénèse	13
Figure 5: Contrôle de l'activité testiculaire par le complexe hypothalamo-hypophysaire	15
Figure 6: Le gène et la protéine du récepteur des androgènes.	17
Figure 7: Structure protéique d'un domaine de liaison à l'ADN.....	18
Figure 8: Structure du domaine de liaison au ligand du récepteur des androgènes.....	20
Figure 9: Mode d'action génomique du récepteur des androgènes	22
Figure 10: Le mode d'action non génomique du récepteur des androgènes (RA)	25
Figure 11: Les formes moléculaires du PSA	28
Figure 12: Les formes de PSA libre associés à leurs pathologies	32
Figure 13: image évoquant le toucher rectal	39
Figure 14: Images d'une échographie transrectale montrant une masse hyperéchogène mesurant 2,5 cm de diamètre au niveau de la zone postérieure gauche de la prostate, en rapport avec un cancer	41
Figure 15: Les deux voies de biopsie prostatique (la voie Trans périnéale et la voie transrectale).....	42
Figure 16: Biopsie ciblée avec guidage visuel. Hyposignal T2 (A) [flèche] avec diffusion restreinte, attestée par une valeur basse du coefficient de diffusion(B) [flèche]. À l'échographie, bonne visibilité de la lésion (C) [flèche], localisée grâce à l'IRM, permettant de réaliser la biopsie sous guidage échographique simple	43
Figure 17: Biopsie ciblée avec fusion d'images 2D en temps réel (fusion par navigation). Lésion hypoéchogène antérieure peu spécifique (*) [A]. La fusion 2D en temps réel permet de superposer l'anomalie échographique et l'hyposignal IRM, visible sur la séquence T2 (*), évocateur de tumeur antérieure (B).	44
Figure 18: Système manuel pour l'IRM In-Bore-TBx	45
Figure 19: PIRADS VERSION 2 (American College of Radiology) (DWI :imagerie pondérée par diffusion, DCE: dynamic contrast enhanced, WI :imagerie pondérée, ADC: coefficient de diffusion apparent)	47
Figure 20: PIN de haut grade Figure 21: PIN de bas grade	48
Figure 22: un adénocarcinome prostatique.....	50
Figure 23: IRM endorectale et extension extra prostatique a : envahissement du pédicule neurovasculaire droit, en hyposignal franc comparativement au côté opposé (flèche). b : envahissement débutant des vésicules séminales. Hyposignal dans la racine de la vésicule droite (flèche) correspondant à un envahissement débutant par la tumeur (*).	52

Figure 24: La scintigraphie osseuse corps entier. Patient âgé de 51 ans avec un carcinome prostatique et PSA à 35 ng/ml. La scintigraphie osseuse corps entier a montré de multiples foyers d'hyperfixation touchant le crâne, l'axe rachidien, le bassin, le gril costal, le sternum, l'extrémité proximale du fémur droit, l'ensemble du fémur gauche, l'extrémité supérieure des deux humérus et les deux omoplates en rapport avec une dissémination métastatique osseuse	55
Figure 25: La supériorité de TEP/TDM a la choline face à la scintigraphie dans le bilan d'extension du cancer de la prostate ; a : scintigraphie osseuse planaire normale, b : métastases osseuses en TEP-choline	58
Figure 26: Les 5 voies possibles vers l'indépendance androgénique (a : la voie hypersensible, b : la voie de la promiscuité, c : la voie hors la loi, d : la voie du contournement, e : la voie cellulaire)	68
Figure 27: Les différents variants du RA (Les variants constitutivement actifs du RA peuvent provenir d'une mutation ponctuelle non-sens conduisant à un codon stop prématuré au niveau de l'exon 4 (étoile rouge) ou d'un exon cryptique (CE) pouvant être généré lors d'un épissage aberrant des pré-ARNm. La séquence nucléotidique de cet exon cryptique « CE » conduit à un codon stop prématuré)	70
Figure 28: Structure moléculaire de l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA). Le monomère de l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) possède trois domaines. Le domaine extracellulaire qui compte 707 acides aminés. Le domaine intracellulaire qui compte 19 acides aminés et une région transmembranaire. La forme homodimérique du PSMA a une activité enzymatique en tant que glutamate carboxypeptidase II ou folate hydrolase	76
Figure 29: Les différents composants structurels des ligands PSMA à base d'urée.....	77
Figure 30: Structures de la (a) PSMA-617 et la (b) PSMA-11.	79
Figure 31: Exemple d'une répartition normale de l'absorption du PSMA dans le corps.....	81
Figure 32: TEP/TDM au 68Ga-PSMA montrant un foyer hypermétabolique prostatique gauche en faveur de rechute locale	83
Figure 33: La différence entre la TEP au 18F-fluorométhylcholine et la TEP au 68Ga-PSMA chez deux patients	85
Figure 34: Aspect de métastase entre TEP choline et TEP PSMA	86
Figure 35: La différence entre TEP/TDM au 68Ga-PSMA-11 et TEP/TDM au18F-fluciclovine chez le même patient. Patient de 65 ans avec un Gleason de 7 et un taux de PSA de 7,8ng/ml qui a reçu comme traitement initial une radiothérapie, une curiethérapie et une thérapie par privation d'androgène. Il présentait des résultats négatifs à la TEP/TDM au18F-fluciclovine mais des résultats positifs à la TEP/TDM au 68Ga-PSMA-11. Les flèches jaunes montrent un foyer intense de captation au niveau de la 8 -ème vertèbre dorsale , au niveau du ganglion lymphatique iliaque externe droit et le ganglion lymphatique rétropéritonéal. Il n'y avait pas de captation dans les structures correspondantes sur la TEP/TDM au18F-fluciclovine.	88

Figure 36: Projection d'intensité maximale de la TEP au 18F-fluciclovine (A) et de la TEP au 68Ga-PSMA-11 (B) chez un Patient de 63 ans avec un Gleason de 8 et un taux de PSA de 20,6ng/ml qui a reçu comme traitement initial une radiothérapie, une curiethérapie et une thérapie par privation d'androgène. La flèche bleue indique une captation faible et limitée dans la prostate gauche. Les flèches jaunes indiquent une captation diffuse et intense dans la glande prostatique et dans le ganglion lymphatique extra pelvien.	89
Figure 37: La différence entre TEP/TDM au 68Ga-PSMA-11 et TEP/TDM au18F-fluciclovine chez le même patient . Patient de 76 ans avec un Gleason de 7 et un taux de PSA de 7,17ng/ml qui a reçu comme traitement initial une prostatectomie radicale en 2009 et en 2012 une radiothérapie de sauvetage et une thérapie par privation d'androgène. Il avait des résultats négatifs à la TEP/TDM au 18F-fluciclovine et des résultats positifs à la TEP/TDM au 68Ga-PSMA-11. Les flèches montrent une captation au niveau de la 11 -ème vertèbre dorsale, des micronodules pulmonaires, une captation au niveau des ganglions pré sacré et iliaque commun. Il n'y avait pas de captation dans les structures correspondantes sur la TEP/TDM au18F-fluciclovine.	90
Figure 38: Projection d'intensité maximale de la TEP au 18F-fluciclovine (A) et de la TEP au 68Ga-PSMA-11 (B) chez un Patient de 74 ans avec un Gleason non défini et un taux de PSA de 5ng/ml qui a reçu comme traitement initial une prostatectomie radicale avec une radiothérapie adjuvante en 2008. Par la suite il a été mis sous thérapie par privation d'androgène de 2013 jusqu'à 2017. Les flèches indiquent une captation intense au niveau des ganglions lymphatiques pelviens, abdominaux, thoraciques et supra claviculaires. Les ganglions lymphatiques correspondants sur la TEP au 68Ga-PSMA-11 n'ont pas montré de captation sur la TEP au18F-fluciclovine.	91
Figure 39: Ensemble d'images d'un patient de 75 ans avec un statut post-prostatectomie radicale (2000, Score de Gleason 5), radiothérapie (09/2011) et augmentation de la valeur du PSA à 1,09 ng/mL (10/2013).	93
Figure 40: Ensemble d'images d'un patient de 73 ans avec un statut post-prostatectomie radicale (9/2013, Score de Gleason 9, nadir du PSA sous la limite de détection).	94
Figure 41: Examen a la TEP 68Ga-PSMA montrant des ganglions lymphatiques de neuf millimètres et des métastases osseuses au niveau de la région pelvienne malgré un niveau de PSA de seulement 0,37ng/ml.	95
Figure 42: Patient de 63 ans présentant une récurrence biochimique (PSA de 0,21 ng/mL) après une prostatectomie radicale (score de Gleason de 7), une radiothérapie locale et une thérapie anti androgène.	96
Figure 43: Un patient de 78 ans présentant une récurrence biochimique (PSA de 0,54 ng/mL) après une prostatectomie radicale et une thérapie anti androgène.	96
Figure 44: PET 68Ga-PSMA montrant un adénocarcinome prostatique peu différencié et fortement métastasé	97
Figure 45: L'imagerie du scanner montre une corticale intacte alors que de nombreuses lésions au niveau de la moelle osseuse sont clairement visibles sur l'imagerie PSMA TEP/TDM	97

Figure 46: le mécanisme d'action de l'enzalutamide (R, récepteur d'androgène ; T, testostérone ; C, coactivateurs)	99
Figure 47: NUBEQA	101
Figure 48: Mode d'action de L'acétate d'abiratéron	102
Figure 49: Effet du docétaxel sur la fonction des microtubules	104
Figure 50: solution injectable JEV TANA 40MG/ML (60MG/1,5ML) solution à diluer et solvant	105
Figure 51: Le mécanisme d'action du dénosumab : Le dénosumab se lie à la cytokine RANKL, l'empêchant de se lier à son récepteur RANK.	107
Figure 52: La solution injectable de dénosumab	107
Figure 53: Le mécanisme d'action du Radium 223	109
Figure 54: Le principe du traitement par le Sipuleucel-T. CPA : cellule présentatrice d'antigène ; PAP : phosphatases acides prostatiques ; GM-CSF : granulocyte-monocyte colony stimulating factor.	111
Figure 55 : Les options thérapeutiques devant un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration d'après la société française d'urologie	114
Figure 56: Le concept général des produits radiopharmaceutiques théranostic.....	117
Figure 57: Le DOTA-TATE du lutétium Lu 177, Le DOTA-TATE peut être mis en réaction avec les radionucléides gallium-68 (T1/2 = 68 min), lutétium-177 (T1/2 = 6,65 d) et cuivre-64 (T1/2 = 12,7 h) pour former des produits radiopharmaceutiques destinés à l'imagerie par tomographie par émission de positons (TEP) ou à la thérapie par radionucléides.	121
Figure 58: Structure chimique du PSMA 617	122
Figure 59: Mécanisme d'action de l'antigène membranaire spécifique de la prostate marqué au lutécium-177	125
Figure 60: Le déroulement de la thérapie,	128
Figure 61: Images représentatives de la projection antérieure du corps entier d'un patient masculin de 72 ans atteint de mCRPC à différents moments après l'administration intraveineuse de 177Lu-PSMA-617.	130
Figure 62: TEP/TDM 68Ga-PSMA avant et après la RLT,.....	132
Figure 63: TEP/TDM 68Ga-PSMA avant et après la RLT ,	133
Figure 64: TEP/TDM 68Ga-PSMA avant et après la RLT ,.....	134
Figure 65: TEP/TDM 68Ga-PSMA avant et après la RLT.....	135
Figure 66: TEP/TDM 68Ga-PSMA avant et après la RLT.....	136
Figure 67: TEP/TDM 68Ga-PSMA avant et après la RLT.....	137
Figure 68: TEP/TDM 68Ga-PSMA avant et après la RLT.....	138
Figure 69: TEP/TDM au 68Ga-PSMA-11 avant et après le traitement par le 225 actinium.	140
Figure 70: TEP/TDM au 68Ga-PSMA-11 avant et après le traitement par le 225 actinium.	141

Liste des tableaux

Tableau 1: Les probabilités d'un cancer de la prostate en fonction du taux du PSA.....	29
Tableau 2: Les différents facteurs de variation sur le dosage du PSA	30
Tableau 3: La relation entre le dosage PSA libre/total et l'indication de biopsie prostatique.....	31
Tableau 4: La classification PI-RADS	46
Tableau 5: Tableau illustrant le garde tumoral	50
Tableau 6: Le score de Gleason du cancer de la prostate validé par the International Society of Urological Pathology	51
Tableau 7: Tableau illustrant la classification d'Amico	58
Tableau 8: Tableau illustrant la classification TNM du cancer de la prostate	59
Tableau 9: Les modalités de castration	63
Tableau 10: Les recommandations de la société française d'urologie dans la prise en charge du cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique	113
Tableau 11: Des Exemples de paires théranostiques approuvées ou en cours de développement	118



Sommaire

I. Introduction	2
II. Présentation de la prostate	6
A. Rappel anatomique	6
1) Situation de la prostate	6
2) Description de la prostate.....	7
B. Rappel histologique	8
1) L'Épithélium glandulaire	8
a) Les cellules basales	8
b) Les cellules épithéliales	9
2) Le stroma prostatique.....	10
a) Le stroma sain	10
b) Le stroma réactif	10
C. Rappel physiologique.....	11
1) Les androgènes	11
a) Généralités	11
b) La synthèse des androgènes	12
c) La testostérone et son métabolite	13
2) Récepteur des androgènes	16
a) Définition	16
b) Les différents domaines du récepteur	17
c) Mode d'action des récepteurs	20
D. Rappel biochimique.....	26
1) L'antigène spécifique de la prostate (PSA)	26
a) Définition	26
b) Découverte du PSA	26
c) Rôle physiologique du PSA	27
d) Dosage du PSA	27

2) Les formes moléculaires du PSA	30
a) Ratio PSA libre/PSA total	30
b) Les précurseurs du PSA : formes immatures.....	31
c) Les dérivés du PSA : les formes matures	32
3) Autres utilités du PSA	33
a) La densité du PSA (PSAD)	33
b) La vélocité du PSA (PSAV)	33
c) Le temps de doublement du PSA	34
III. Le cancer de la prostate	36
A. Définition	36
B. Epidémiologie	36
C. Diagnostic du cancer de la prostate	37
1) Les circonstances de découverte	37
a) La forme asymptomatique	37
b) La forme symptomatique	37
2) Le diagnostic positif	38
a) L'examen clinique	38
b) L'examen biologique.....	40
c) Les examens radiologiques	40
3) L'anatomopathologie	47
a) La néoplasie intraépithéliale prostatique (PIN)	48
b) L'adénocarcinome prostatique	49
c) Le système de Gleason	50
4) Bilan d'extension.....	51
a) Scanner thoraco-abdomino-pelvien	51
b) L'IRM	52
c) La scintigraphie osseuse (SO).....	53
d) PET SCAN	56

5) La classification des tumeurs	58
a) La classification AMICO	58
b) La classification TNM	59
6) Les stratégies thérapeutiques	59
a) L'abstention thérapeutique	59
b) La surveillance active	60
c) La chirurgie	60
d) La radiothérapie externe	61
e) Curiethérapie	61
f) L'hormonothérapie	62
7) Le suivi	65
IV. Le cancer de la prostate résistant à la castration	67
A. Définition	67
B. Les mécanismes de la résistance	67
1. La voie hypersensible.....	68
2. La voie de la promiscuité	69
3. la voie hors-la-loi	71
4. la voie de contournement	72
5. La voie cellulaire	73
C. Conduite à tenir : 77-87.....	73
D. Le 68 Gallium PSMA-11	75
1. Le PSMA : 88-89.....	75
2. Les différents ligands du PSMA: 91-92.....	77
3. Le PSMA-11	78
4. Le 68 Gallium	79
E. L'examen par La tomographie par émission de positons couplée au scanner (TEP/TDM) au 68Ga-PSMA-11	79
1. Préparation du patient	79
2. Acquisition TEP/TDM	80

3. Les Résultats.....	82
a) La supériorité diagnostique de la TEP au 68Ga-PSMA-11 par rapport à la TEP 18F-choline	82
b) La supériorité diagnostique de la TEP au 68Ga-PSMA-11 par rapport a la TEP au 18F-Fluciclovin	87
c) La corrélation entre taux de PSA et sensibilité de la TEP au 68Ga-PSMA-11 et sa supériorité face au TDM	92
d) Discordance entre taux de PSA et sites métastatiques fixant le 68Ga-PSMA-11	94
e) Les autres avantages de la TEP/TDM au 68Ga-PSMA-11	96
F. Les options thérapeutiques	98
1. L'hormonothérapie de nouvelle génération	98
a) L'enzalutamide	98
b) L'apalutamide.....	99
c) Darolutamide	100
d) L'acétate d'abiratérone	101
2. La chimiothérapie	103
a) Le docétaxel (DTX ou DXL) : 111-112	103
b) Le cabazitaxel	104
3. Traitement des métastases osseuses	106
a) Le denosumab	106
b) Radium 223.....	108
4. L'Immunothérapie	109
G. Les indications thérapeutiques	112
1. Cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique	112
2. Cancer de la prostate résistant à la castration métastatique	113
V. Apport du theranostic dans la prise en charge du cancer de la prostate résistant à la castration	116
A. Définition	116
B. Le début du theranostic	117

C. L'évolution du PSMA comme cible théranostique	119
D. Le PSMA-617 marqué au ¹⁷⁷ Lutétium.....	120
1. Le ¹⁷⁷ Lutétium	120
2. Le PSMA-617	122
3. La préparation du ¹⁷⁷ lutétium-PSMA-617	122
a) Formulation des kits PSMA-617 lyophilisés	123
b) Préparation du ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 à l'aide de la trousse PSMA-617 lyophilisée	124
4. Le mécanisme d'action du ¹⁷⁷ -Lu-PSMA-617	125
E. La thérapie par lutétium- ¹⁷⁷ PSMA.....	126
1. Le choix du patient	126
2. La préparation du patient	127
3. Le déroulement de RLT	127
4. La dosimétrie	129
5. Les effet secondaires	130
6. Les résultats	131
7. Les limites	139
VI. Conclusion	143
VII. Résumés	145
VIII. Bibliographie.....	149



I. Introduction :

Le cancer de la prostate est le deuxième cancer le plus fréquent chez l'homme à l'échelle internationale avec une incidence de 1 414 259 en 2020 d'après l'INTERNATIONAL AGENCY FOR REASERCH ON CANCER (GLOBOCAN) (1)

Depuis des années, la prise en charge primaire du cancer de la prostate a connu un rebondissement, d'une part grâce à la précocité du diagnostic par l'amélioration de la sensibilité des techniques diagnostiques et la diffusion du dépistage (par le dosage de l'antigène prostatique spécifique (PSA) et le toucher rectal) et d'autre part par le développement de nouvelles lignes thérapeutiques à type d'hormonothérapie.

En effet le développement et le fonctionnement de la prostate sont sous la dépendance des hormones sexuelles masculines, également appelées les androgènes. De ce fait ces dernières permettent également le maintien de la multiplication des cellules cancéreuses.

Toutefois le cancer de la prostate en récurrence biochimique après un traitement primaire reste un gros défi pour le médecin traitant. La décision thérapeutique dans cette situation repose largement sur une re stadification aussi exhaustive que possible de la maladie avec des approches curatives de sauvetage (la radiothérapie/ le curage ganglionnaire) réservées aux formes de rechutes localisées et des traitements systémiques (la chimiothérapie ou l'hormonothérapie de deuxième ligne) plutôt proposées aux formes de rechutes extensives.

Et malgré le développement de moyens thérapeutiques de deuxième lignes de plus en plus performants et précis dans le ciblage tumoral (chimiothérapie et hormonothérapie de deuxième ligne), le résultat thérapeutique reste largement tributaire d'une re stadification de la maladie pouvant être imprécise avec des limites diagnostiques de l'imagerie conventionnelle dans ce cas.

Les nouvelles techniques d'imagerie nucléaire ont rapidement émergé ainsi en apportant une meilleure précision diagnostique dans un premier temps puis une possibilité thérapeutique en deuxième temps pour les formes extensives de cancer de la prostate résistant à la castration

Il s'agit du théranostic qui est un néologisme construit à partir des termes thérapie et diagnostic qui s'intéresse au ciblage de l'antigène de la membrane spécifique de la prostate également appelée le PSMA. Le PSMA est une glycoprotéine transmembranaire qui est surexprimée dans le cancer de la prostate, principalement dans les tumeurs avancées.

De ce fait le PSMA peut être ciblé sélectivement à l'aide des ligands PSMA marqués aux différents radiopharmaceutiques (68 gallium, 177 lutétium) utile pour l'imagerie moléculaire et la radiothérapie moléculaire ciblée, en vue d'une oncologie de précision.

La plateforme théranostique comprend deux composants ; le premier est un composant d'imagerie émetteur de rayonnement β^+ comme le 68 Gallium qui détecte les lésions exprimant le PSMA et le deuxième est un composant thérapeutique émetteur de rayonnement β^- comme le 177 Lutétium ou α comme le 225 Actinium qui quant eux traitent ces lésions. Les deux temps de l'approche théranostique reposent sur l'imagerie du ligand du PSMA

Jusqu'à récemment, la chimiothérapie et les hormonothérapies de deuxième ligne étaient les seules options de traitement possible pour les patients avec un cancer de la prostate résistant à la castration, sauf qu'aujourd'hui l'avènement de la radiothérapie moléculaire ciblée appelée également la thérapie par radio-ligand a révolutionné la prise en charge du patient.

Les radio-ligands fonctionnent de la même manière que les missiles anticancéreux : le ligand recherche les cellules tumorales et s'y attache, et la molécule radioactive détruit l'ADN des cellules tumorales.

Dans cette revue de littérature, nous allons présenter une nouvelle technique de Médecine nucléaire qui a fait ses preuves durant ces 10 dernières années dans le diagnostic et la thérapie du cancer de prostate résistant à la castration.

A decorative rectangular border with ornate floral and scrollwork designs in the corners and along the sides, framing the central text.

Présentation de la prostate

II. Présentation de la prostate :

A. Rappel anatomique : (2)

1) Situation de la prostate :

La prostate est un organe pelvien et médian, situé dans l'espace sous péritonéal entre la symphyse pubienne, en avant, et le rectum en arrière. Elle comprend une base en rapport avec le col vésical et un apex reposant sur le plancher pelvien en contact avec le muscle élévateur de l'anus.

La prostate est de forme conique, d'environ 3cm de hauteur et 4cm de largeur, pour un poids entre 20 et 25 grammes.

La prostate occupe la position centrale du bas appareil urinaire en entourant l'urètre prostatique dont ses limites proximales et distales sont entourées chacune d'un sphincter ; le sphincter lisse à visée génitale et le sphincter strié responsable de la continence.

La glande a une consistance ferme et régulière, elle peut être plus indurée chez les sujets âgés, elle est de couleur gris blanchâtre et facilement accessible au toucher rectal.

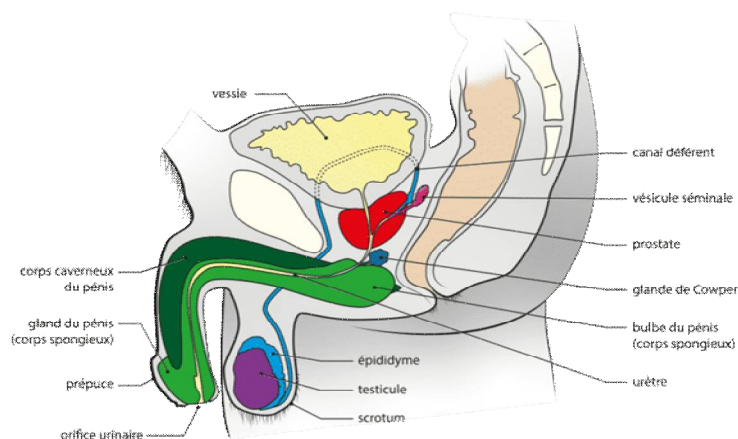


Figure 1: Représentation schématique de l'appareil génital mâle. (3)

2) Description de la prostate: (2)

La glande prostatique est essentiellement constituée de tissu glandulaire. Elle est entourée d'une pseudo-capsule composée d'une couche interne musculaire lisse et d'une couche externe de collagène.

Sur le plan anatomique, le modèle de référence est celui proposé par Mc Neal en 1968, établissant une anatomie zonale de la prostate. Il remplace le modèle lobaire décrit en 1915 par Lowsley.

La prostate est formée d'une :

Une zone périphérique (ZP) : représente la paroi postéro-latérale et inférieure, entoure la zone centrale et constitue l'intégralité de l'apex prostatique. Elle est constituée à 70 % de tissu glandulaire et représente la zone de prédilection des cancers (70%) et des prostatites.

Une zone centrale (ZC) : représente la paroi postéro-basale, elle entoure les canaux éjaculateurs et forme la majeure partie de la base prostatique. Elle comporte des glandes de grande taille et irrégulières, qui sont appelées glandes principales, entourées par un stroma très dense . Elle constitue 25 % de la masse glandulaire, rarement intéressée par la pathologie tumorale (10%).

Une zone de transition (ZT), entourant l'urètre prostatique proximal, est constituée de deux lobes. Elle est faite de 5 % de tissu glandulaire. Elle est le siège du développement de l'hyperplasie bénigne de la prostate et peut être responsable de 20% des cancers.

Un stroma fibromusculaire antérieur : il est situé en avant de l'urètre prostatique, cette zone est constituée essentiellement de fibres musculaires lisses et striées et elle est complètement dépourvue de tissu glandulaire.

Cette description détaillée de la prostate est souvent simplifiée en une zone interne (zone de transition) et une zone externe (zone centrale et périphérique)

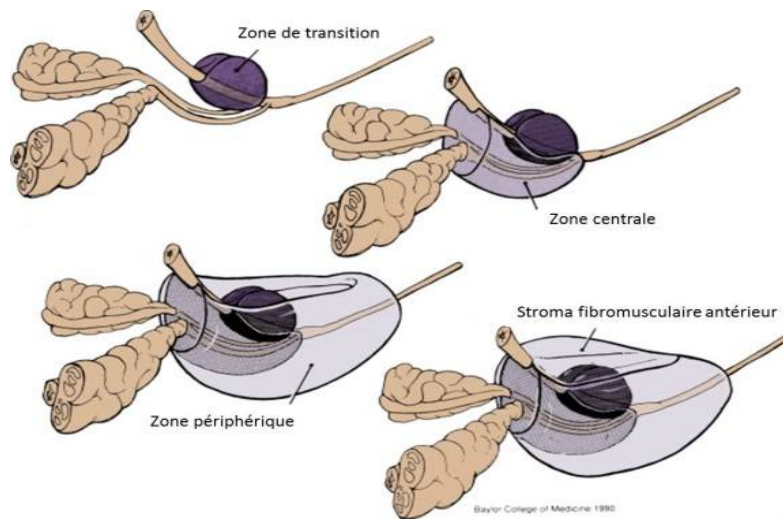


Figure 2: Zones anatomiques de la prostate selon le modèle de MC NEAL. (4)

B. Rappel histologique: (5)

La prostate est un organe musculo-glandulaire, elle est formée d'une cinquantaine de glandes tubulo-alvéolaires logées dans un stroma conjonctif riche en fibres musculaires lisses, en fibres élastiques, en vaisseaux et en nerfs. Le tout est entouré par une capsule fibro-élastique

1) L'Épithélium glandulaire : (6)

Ces glandes alvéolo-tubulaires sont tapissées par un épithélium bistratifié qui est constitué de deux couches de cellules ; les cellules basales et les cellules épithéliales:

a) Les cellules basales :

Elles reposent sur la lame basale, sont aplaties à noyaux sombres. Elles sont indépendantes des androgènes pour leur survie avec une capacité proliférative importante et un faible niveau apoptotique, c'est pour cela que la thérapie par

privation androgénique ne provoque en aucun cas la mort de ces cellules. Elles n'expriment pas l'AR, mais sont sensibles à l'action des estrogènes.

b) Les cellules épithéliales :

Elles sont également appelées lumentales, sont des cellules sécrétrices et cylindriques avec un cytoplasme clair et spumeux qui tapissent la lumière glandulaire.

Ces cellules fonctionnent en lien étroit avec le stroma prostatique et sont dépendantes de l'action des stéroïdes sexuels ; leur volume et leur fonction sont très affectés par la castration.

Sur le plan immunohistochimique, elles présentent une forte expression de l'antigène spécifique de la prostate (PSA), des phosphatases acides prostatiques (PAP) et des cytokératines de bas poids moléculaire.(CK 8 et 18). Elles représentent l'origine de la majorité des cancers prostatiques.

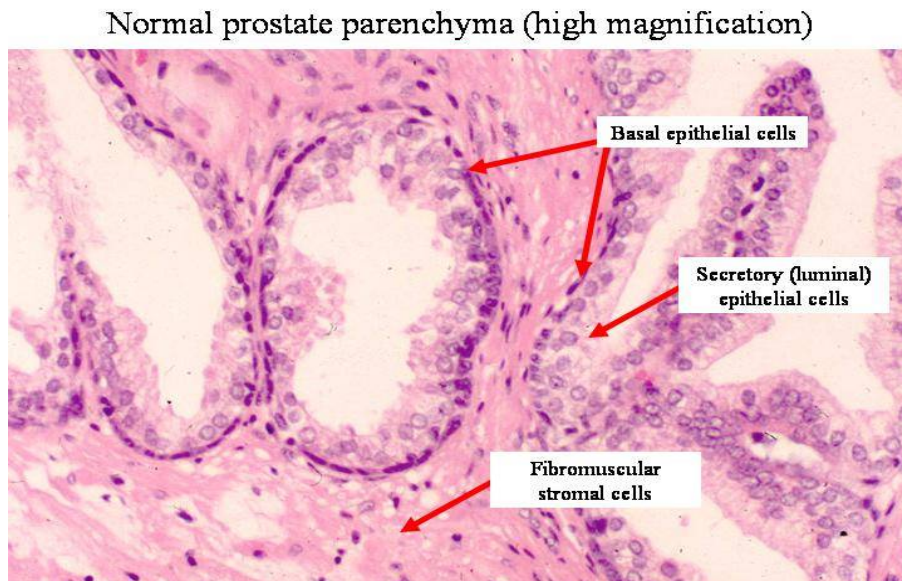


Figure 3: Aspect histologique normal mettant en évidence l'épithélium prostatique (7)

2) Le stroma prostatique: (8)

a) Le stroma sain :

Il est séparé de l'épithélium par la membrane basale. Il contient des fibroblastes, des myofibroblastes et des cellules musculaires lisses. Ces cellules stromales sécrètent des facteurs de croissance, contiennent la matrice extracellulaire et expriment les récepteurs des androgènes (AR), les récepteurs des œstrogènes, les récepteurs adrénergiques et la 5- α réductase.

b) Le stroma réactif :

Le stroma est inévitablement modifié par des cytokines dérivées des cellules cancéreuses, telles que le facteur de croissance transformant- β (TGF- β).

Ces modifications conduisent à l'émergence du stroma réactif caractéristique, qui favorise les propriétés invasives et métastatiques du cancer.

Les cellules stromales réactives au carcinome comprennent des cellules non épithéliales comme les fibroblastes, les cellules inflammatoires (lymphocytes, macrophages) et les cellules liées au système vasculaire (cellules endothéliales, péricytes et cellules musculaires lisses).

Ces cellules stromales modifiées sécrètent des protéines de la matrice extracellulaire (MEC) et des facteurs solubles, qui jouent à leur tour un rôle important dans le développement des carcinomes.

Cette altération du microenvironnement du stroma est à l'origine des mécanismes qui permettraient à un cancer hormono-sensible d'échapper au contrôle hormonal, conduisant à un cancer androgène-indépendant.

C. Rappel physiologique:

La prostate est un organe hormono-dépendant, dont le développement et le fonctionnement sont sous la dépendance des androgènes par l'intermédiaire des récepteurs (RA).

1) Les androgènes :

a) Généralités : (9)

Les androgènes sont des hormones stéroïdiennes à dix-neuf atomes de carbone, une classe dans laquelle on retrouve également les œstrogènes, les progestatifs et les glucocorticoïdes.

Ils sont principalement synthétisés au niveau des ovaires chez les femmes et des testicules chez les hommes, spécifiquement par les cellules de Leydig. Mais également par les glandes corticosurrénales (zone réticulée).

Ces hormones occupent un rôle important dans la différenciation et la maturation des organes reproducteurs masculins ainsi que la stimulation des caractères sexuels secondaires qui conduisent à un phénotype masculin normal. Elles agissent aussi sur la croissance des os, le métabolisme musculaire et la stabilité des motoneurons du système nerveux central.

Chez l'homme, les différents androgènes circulants sont l'androstènedione, la déhydroépiandrostérone (DHEA), le sulfate de déhydroépiandrostérone (DHEAS) et la testostérone représentant le principal circulant.

Compte tenu du caractère liposoluble des androgènes, leur circulation se fait par la liaison à des protéines de transport liposolubles spécifiques et non spécifiques comme le TeBG (testosterone binding-globulin) ou SHBG (sex hormone binding globulin) et l'albumine. Toutes les deux produites par le foie.

Le TeBG présente une affinité et une spécificité à la testostérone supérieure aux autres.

b) La synthèse des androgènes : (10)

Au niveau des cellules de Leydig, la synthèse des androgènes fait appel au même précurseur qui est le cholestérol(C27) dont le clivage par le cytochrome 450 donne la prégnénolone (C21) qui est par la suite convertie en une variété de stéroïdes C19.

Deux voies métaboliques sont empreintées ; la $\Delta 4$ et la $\Delta 5$ font appel au même système enzymatique :

- La $\Delta 5$ est la voie de préférence, c'est une succession de conversion passant de la prégnénolone à la 17α -hydroxyprégnénolone , par la suite vers la déhydroépiandrostérone ou DHEA, ensuite vers l'androstènedione, précurseur de la testostérone sous le contrôle du groupe enzymatique représenté par le cytochrome 450c17, la 17-hydroxylase et la 17,20-desmolase.
- La deuxième voie est une voie accessoire, il s'agit de la $\Delta 4$ qui forme en premier la progestérone à partir de la prégnénolone qui est par la suite hydroxylée en 17α -hydroxyprogestérone et métabolisée en androstènedione, donnant naissance à la testostérone sous le contrôle des enzymes la 3 β -OHS DH (hydroxystéroïde déshydrogénase), la 17 β -OHS DH et l'aromatase.

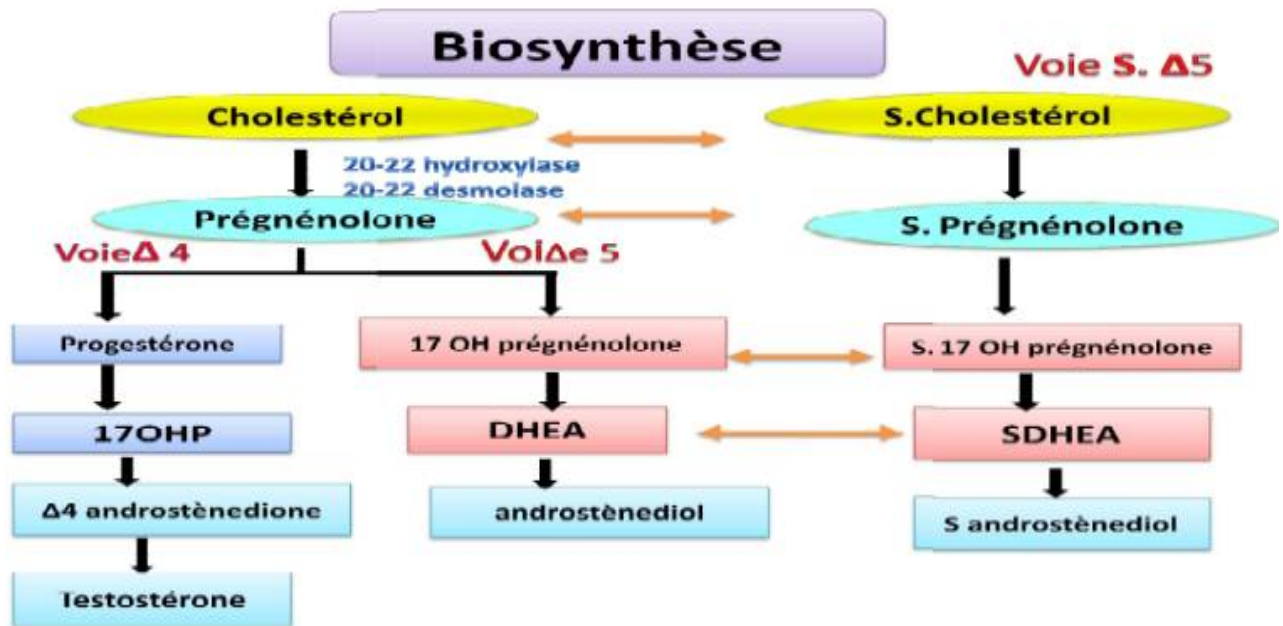


Figure 4: Description de la stéroïdogénèse (11)

c) La testostérone et son métabolite: (12-13-14-15)

➤ La Testostérone :

La testostérone ; hormone responsable de la différenciation sexuelle masculine et de la spermatogénèse. Elle est sécrétée principalement par les cellules de Leydig des testicules, mais également à une quantité minime par la surrénale et le cerveau.

La synthèse gonadique est sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire. En effet l'hypothalamus sécrète de façon pulsatile une hormone la GnRH (Gonadotrophin Releasing Hormone), qui est indispensable au fonctionnement des gonadostimulines hypophysaires (la FSH : follicle-stimulating hormone ou hormone folliculostimulante et la LH : luteinizing hormone ou hormone lutéinisante). Toutes les deux agissent sur les cellules testiculaires.

La FSH permet la spermatogénèse en agissant sur les cellules de sertoli tandis que la LH est responsable de la production de la testostérone en agissant sur les cellules de Leydig.

Dans la circulation sanguine, la testostérone circule sous trois formes :

- Forme libre : 2% (agit directement sur les tissus)
- Forme liée à la SHBG : 45-75%
- Forme liée à l'albumine : 30-55%

La testostérone biodisponible est la somme de la testostérone libre et celle liée à l'albumine , ce qui représente 40% à 50% de la testostérone totale. La valeur de cette dernière dépend du sexe, de l'âge et du stade pubertaire. Une valeur est considérée normale quand elle est entre 8,7 et 34,7 nmol/l chez un sujet masculin entre 20 ans et 60 ans.

A partir de 60 ans, la testostérone diminue de façon progressive et physiologique avec l'âge ; on parle du déficit androgénique lié à l'âge (DALA).

Afin de garder une testostéronémie stable, un rétrocontrôle vers l'axe hypothalamo-hypophysaire se fait de façon systématique, il s'agit du rétrocontrôle négatif. C'est un système de régulation de la production de la testostérone, en effet devant un taux élevé de cette dernière, la testostérone agit sur le système hypothalamo-hypophysaire en diminuant la production de la GnRh et par conséquent une diminution de la sécrétion de la LH. Ce rétrocontrôle est également appliqué en cas d'une testostéronémie basse.

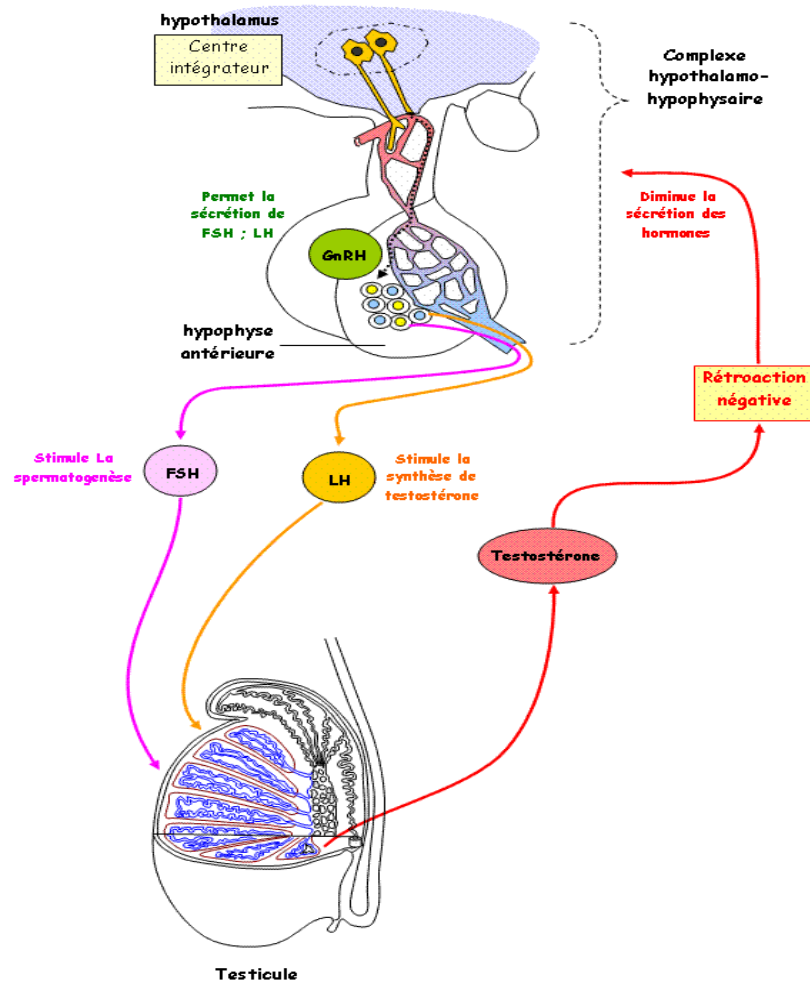


Figure 5: contrôle de l'activité testiculaire par le complexe hypothalamo-hypophysaire (16)

Après le passage de la membrane cellulaire, la testostérone libre (la fraction active) soit elle se lie directement au récepteur des androgènes au niveau des tissus dépourvus de la 5α -réductase comme le muscle, soit elle est métabolisée en dihydrotestostérone (DHT) par la 5α -réductase qui activera le récepteur.

A savoir que la testostérone et la DHT partagent le même récepteur, qui présente une préférence pour ce dernier, essentiellement au niveau des tissus pourvus de la 5α -réductase comme les follicules pileux, la peau, les organes génitaux externes et le foie

➤ La Dihydrotestostérone (DHT)

La DHT est synthétisée de manière irréversible à partir de la testostérone par l'enzyme 5 α -réductase, ce qui se produit dans divers tissus, notamment les organes génitaux, la prostate, la peau, les follicules pileux, le foie et le cerveau.

Environ 5 à 7 % de la testostérone subit une 5 α -réduction en DHT et environ 200 à 300 μ g de DHT sont synthétisés dans l'organisme par jour.

2) Récepteur des androgènes : (17-18)

a) Définition :

L'AR est un membre de la superfamille des récepteurs nucléaires de 110 kDa, dont les membres fonctionnent comme des facteurs de transcription inductibles par un ligand. Ils médient l'expression de gènes cibles en réponse à des ligands spécifiques à chaque récepteur.

Les AR, comme d'autres membres de la superfamille des récepteurs nucléaires, peuvent être subdivisés en quatre domaines fonctionnels : le domaine de transactivation NH₂-terminal (ou domaine A/B ou NTD), le domaine de liaison à l'ADN (DBD), la région charnière et le domaine de liaison au ligand (LBD).

L'AR est situé sur le chromosome X (Xq11.2) et il est composé de huit exons. Le gène AR-FL contient la NTD (codée par l'exon 1), la DBD (codée par les exons 2-3), la région charnière (codée par l'exon 4) et le LBD (codé par les exons 5-8).

A noter que chaque région possède des sites d'interaction avec des corépresseurs et des coactivateurs du RA.

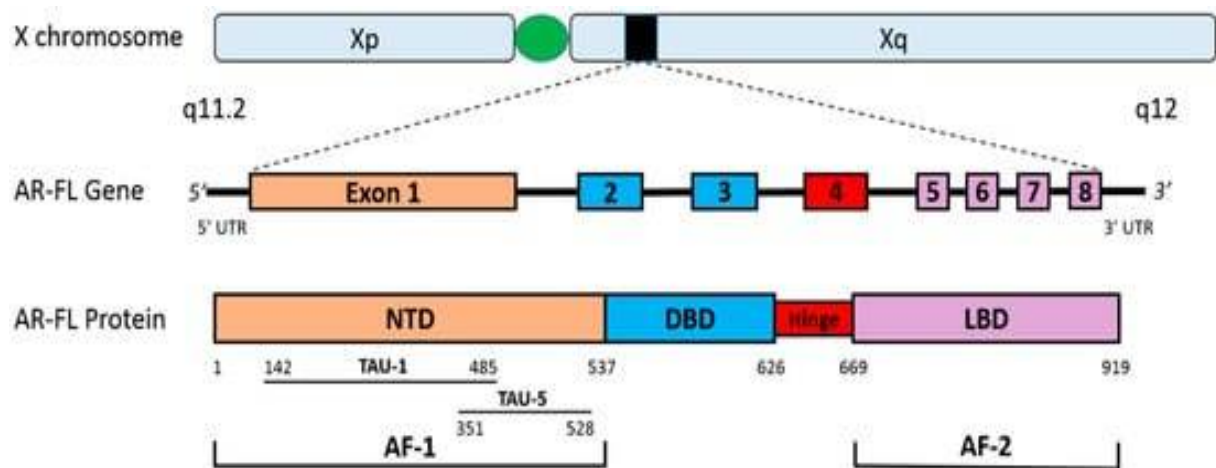


Figure 6: Le gène et la protéine du récepteur des androgènes. (19)

b) Les différents domaines du récepteur :

➤ Le domaine NH2-terminal :

Ce domaine est le plus variable entre les récepteurs nucléaires en terme de longueur et de séquence. Dans le cas de l'AR, il y a deux régions discrètes dans l'extrémité NH2-terminale appelées TAU 1 et TAU 5. Elles sont situées entre les acides aminés 142 et 528, formant la zone AF-1. Elle abrite la fonction d'activation transcriptionnelle et elle est essentielle pour engager le complexe de transcription cellulaire.

Des substitutions d'acides aminés dans le domaine AF-1 ont été identifiées chez des patients souffrant d'insensibilité complète aux androgènes et chez des patients atteints d'oligospermie ce qui indique l'importance de cette région dans la fonction de l'AR complet.

➤ Le domaine de liaison à l'ADN: (DBD)

Ce domaine est le même pour tous les récepteurs nucléaires, il est constitué de deux doigts de zinc, représenté par un atome de zinc central se liant à quatre

cystéines. Ces doigts sont indispensables pour l'activation du NTD et du LBD afin de stimuler ou de réprimer la transcription des gènes.

Le DBD contient également 2 hélices alpha ; la première au niveau des troisièmes et quatrièmes cystéines du premier doigt de zinc qui coordonne la liaison de la protéine AR à des séquences d'ADN spécifiques, constituant P(roximal) box.

La seconde, située au niveau de la partie C-terminale du second doigt de zinc, qui a un rôle dans la stabilisation de la structure et l'orientation « tête à tête » du RA facilitant son homodimérisation, ce qui représente la D(istal) box.

L'extension carboxy-terminale est indispensable pour l'interaction ADN-protéine.

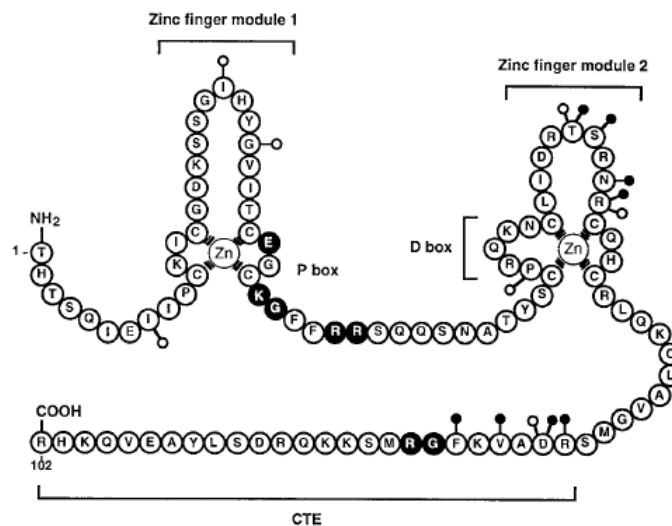


Figure 7: Structure protéique d'un domaine de liaison à l'ADN.

Les résidus en noir sont en interaction avec l'ADN, tandis que les résidus avec une tête d'épingle attachée sont impliqués dans la dimérisation du récepteur (14)

➤ **La région charnière :**

Elle constitue le point de liaison entre le domaine de liaison à l'ADN et le domaine carboxy-terminal. Elle contient l'extension C-terminale du DBD et le signal de localisation nucléaire (NLS). Ce dernier se situe entre les acides aminés 617 et 633, permettant le passage du complexe RA-ligand (androgènes) vers le noyau de la cellule cible à travers les pores nucléaires.

Ce domaine est aussi le siège de phosphorylation ; renforçant l'activité transcriptionnelle du récepteur.

Il a été démontré qu'une substitution arginine-proline au niveau du NLS en position 617 (R617P) se manifeste cliniquement par une insensibilité partielle ou complète aux androgènes, retrouvée dans certains cas de cancer métastatique de la prostate.

➤ **Domaine de liaison du ligand (LBD) :**

Appelé également l'extrémité COOH terminal, est formé de 11 hélices α et 2 feuillets β arrangés en 3 couches, contrairement à d'autres récepteurs nucléaires qui contiennent 12 hélices alpha, l'hélice alpha 2 est absente au niveau du RA.

Ce domaine présente une grande affinité avec les androgènes, qui est favorisée par l'action des protéines de choc thermique (Hsp90 et Hsp70), appelées les chaperons moléculaires qui assurent une stabilité de la conformation des RA

L'hélice 12 contient la zone AF-2 responsable du recrutement des protéines co-régulatrices.

La comparaison des structures des récepteurs en absence et en présence du ligand montre que la liaison au ligand induit à un changement de conformation du RA induisant le recrutement des coactivateurs. Or qu'en absence de ligand, elle permet le recrutement des corépresseurs.

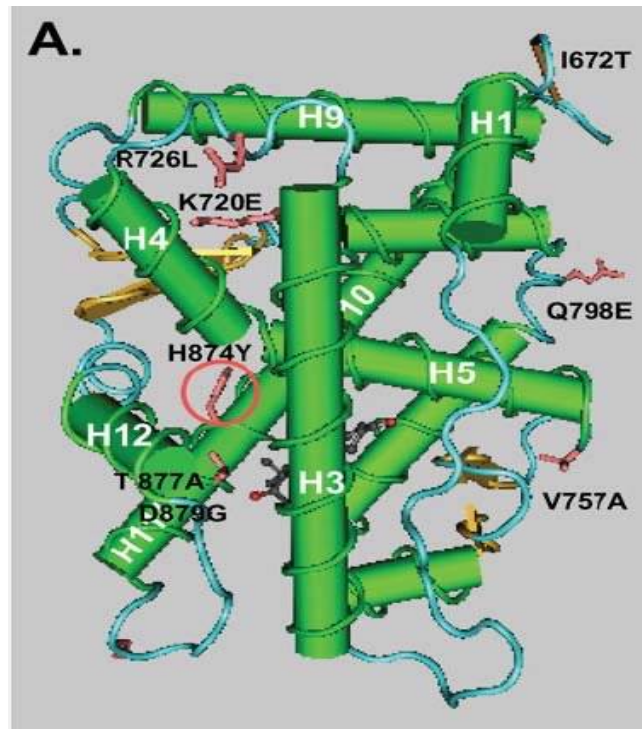


Figure 8: Structure du domaine de liaison au ligand du récepteur des androgènes.(13)

c) Mode d'action des récepteurs : (19)

➤ Mode d'action génomique :

En absence de ligand, le RA reste isolé sous sa forme inactive dans le cytoplasme et maintenu dans sa conformation lui permettant de se lier à son ligand spécifique. Cette stabilité est maintenue par un complexe de protéines chaperonnes ; les protéines de réponse au choc thermique comme la HSP40, la HSP70 et la HSP90.

La fraction libre de la testostérone entre au niveau de la cellule prostatique par diffusion et à ce niveau soit elle se lie au RA jouant le rôle du ligand soit elle est convertie en DHT (plus spécifique) par la 5 alpha réductase.

La formation du complexe DHT-RA aboutit à la dissociation des protéines chaperonnes, la phosphorylation du RA, son homodimérisation et sa translocation nucléaire.

Au niveau du noyau, le complexe DHT-RA se fixe par ses domaines de liaison à des séquences spécifiques de l'ADN ; il s'agit des éléments de réponse aux androgènes (ARE), ce qui aboutit à la transcription des gènes cibles qui peut conduire entre autre à des réponses biologiques comme la croissance, la survie et la production de l'Antigène Spécifique de la Prostate (PSA).

Par la suite l'homodimère va recruter d'autres molécules y compris des cofacteurs type coactivateurs ou des corépresseurs, des facteurs de transcription et l'ARN polymérase II.

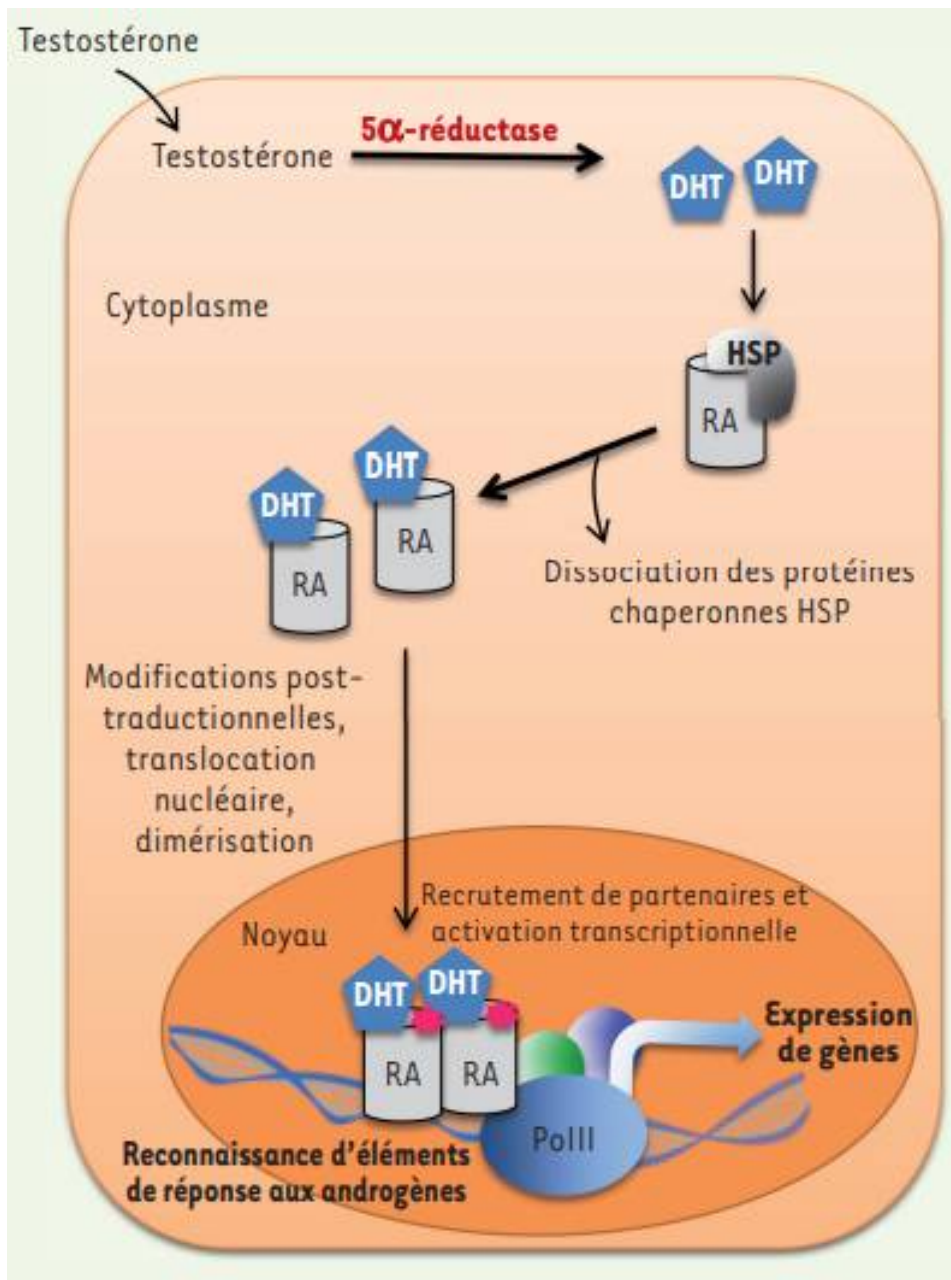


Figure 9: Mode d'action génomique du récepteur des androgènes (19)

➤ **Interaction avec les cofacteurs** :(15)

A ce jour, nous comptons plus de 70 molécules qui interagissent avec le RA au niveau de tous ses domaines, qui ont toutes le rôle d'activer ou de réprimer sa transcription. Dans ce groupe, on retrouve :

- Les coactivateurs :

Ils interagissent avec le RA au niveau de la poche hydrophobe du LBD du RA. Ils sont recrutés suite à l'interaction du RA avec un ligand agoniste.

Ceci va par la suite potentialiser l'activité transcriptionnelle du RA induite par le ligand suite à la décondensation de la chromatine exposant l'accès aux régions génomiques.

Parmi ces molécules ; nous retrouvons l'ARA70 (AR-associated protein, 70 kDa), l'ARA55, le Bag-1L, La β -caténine , La cavéoline 1 qui augmente la transcription et elle est largement exprimée après une castration suite à un cancer de prostate, PDEF (Prostate Derived Ets Factor) responsable d'une majoration de l'expression du PSA en absence d'androgènes ainsi que CBP/p300

- Les corépresseurs :

Ils sont identifiés comme des protéines qui médient la répression transcriptionnelle, soit par la formation d'une interaction non productive avec les facteurs généraux de la transcription soit par le recrutement de complexes d'histone désacétylases. Ils agissent sur les RA en absence de ligand et en présence d'un ligand antagoniste (anti androgène), comme Le flutamide, le nilutamide et le bicalutamide.

Les deux corépresseurs les mieux caractérisés, sont NCoR (Nuclear receptor co-repressor) et le SMRT (silencing mediator of retinoid and thyroid hormone receptor).

- Les molécules modulatrices spécifiques des récepteurs nucléaires (SRM)

Ces molécules en se liant au RA lui confère une configuration intermédiaire ; entre la forme active et la forme inactive. Du coup l'expression du RA associé aux SRM dépend de l'expression tissulaire des coactivateurs et des corépresseurs .

Il en résulte donc de l'interaction du RA avec les cofacteurs, qu'ils soient des coactivateurs ou des corépresseurs une régulation de la transcription des gènes cibles. Parmi ces gènes, nous retrouvons ; le gène PSA et Le gèneTMPRSS2

➤ **Mode d'action non génomique :**

Contrairement à la voie génomique qui est lente, cette voie est plus rapide, elle nécessite seulement quelques minutes pour activer la transcription.

Dans ce mode, le RA couplé à son ligand est activé et demeure au niveau du cytoplasme, où il va déclencher les voies de signalisation intracellulaire. Elles sont activées soit par les androgènes stéroïdiens qui sont couplés à leurs récepteurs membranaires aux androgènes qui eux-mêmes sont couplés aux protéines G ou Src-Kinases (les kinases) soit par les facteurs de croissance via leurs récepteurs spécifiques, le TNF α .

D'autres protéines kinases peuvent intervenir également dans la transduction du signal, comme les PKA (activés par AMP cyclique), les PKG (activées par GMP cyclique), les PKC (activés par du calcium et des diglycérides), les MAPK et les JAK.

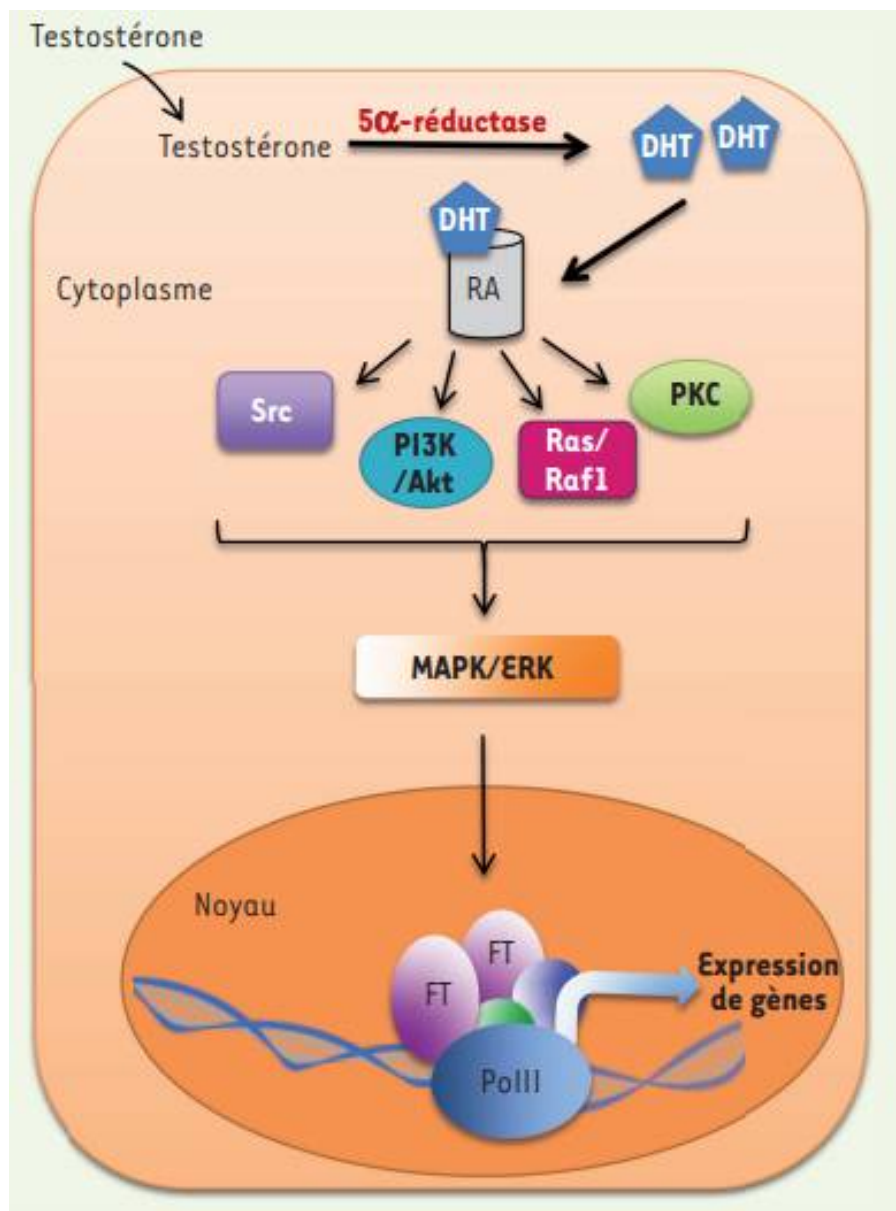


Figure 10: Le mode d'action non génomique du récepteur des androgènes (RA)

DHT : dihydrotestostérone ; ERK : extracellular signal-regulated kinases ; FT : facteur de transcription; MAPK : mitogen-activated protein kinase ; PI3K : phosphoinositide 3-kinase ; PKC : protéine kinase C ; RAF1 : v-raf-1 murine leukemia viral oncogene homolog 1 ; Src : proto-oncogène codant la tyrosine kinase.(15)

D. Rappel biochimique:

1) L'antigène spécifique de la prostate (PSA) : (20)

a) Définition :

L'antigène spécifique de la prostate (PSA), est une glycoprotéine composée de 237 acides aminés et d'une chaîne glucidique, ayant un poids moléculaire de 28 430 daltons, produit essentiellement par la prostate, plus précisément au niveau de la lumière des cellules épithéliales sécrétoires.

C'est une sérine-protéase régulée par les androgènes et un membre de la famille des protéases de la kallikréine tissulaire, qui sont à ce jour au nombre de 3 ; la kallikréine 1 (hK1), la kallikréine 2 (hK2) et la kallikréine 3 (hK3=PSA).

b) Découverte du PSA :

Le PSA a été décrit pour la première fois par Hara et al (21) dans une série d'articles entre 1966 et 1971, comme un marqueur du sperme humain en médecine légale et a été appelé gamma-sémino-protéine. Par la suite, il a été signalé comme un marqueur potentiel du cancer de la prostate par Wang et al (22) en 1979.

Ils ont découvert par la suite que le taux de PSA sérique est augmenté dans une variété de conditions cliniques affectant la glande prostatique, comme l'hyperplasie bénigne, la prostatite et le cancer de la prostate.

Stamey et al (23) ont rapporté que le PSA diffusait dans le sérum environ 10 fois plus au niveau du tissu néoplasique qu'au niveau du tissu bénin.

En 1991, Catalona et al (24) ont été les premiers à faire des études sur l'intérêt du PSA comme moyen de dépistage du cancer de la prostate. Suite à leurs études, ils ont démontrés que le dépistage du cancer de la prostate est basé

fondamentalement sur le PSA et le toucher rectal. Ce qui a été approuvé par la Food and Drug Administration américaine, considérant le PSA comme un détecteur précoce du cancer de la prostate en 1994.

c) Rôle physiologique du PSA : (25)

La fonction physiologique du PSA s'exerce essentiellement au niveau du plasma séminal, où l'on trouve les plus fortes concentrations. Le PSA hydrolyse la séménogéline I et II et la fibronectine, entraînant la liquéfaction du coagulum séminal et la libération des spermatozoïdes, permettant la fécondation.

Il s'agit donc du principal facteur de liquéfaction du sperme, dont fait partie d'autres protéases comme hK2.

De plus, le PSA possède une activité hydrolytique vis-à-vis des IGF-BPs (Insulin-like Growth Factor Binding Protein), qui sont responsable du transport, de la protection, de la dégradation et la régulation des IGF (facteurs de croissance). Qui eux-mêmes sont les maîtres de la prolifération cellulaire, la survie et la différenciation des cellules normales et malignes.

Cette protéolyse entraîne la libération des facteurs de croissance, qui vont se lier à leur récepteur et exercer leur fonction sur les cellules.

d) Dosage du PSA : (28)

Ceux sont Lilja et Al (26) ainsi que Stenman et Al (27), au début des années 1990, qui ont découvert pour la première fois l'identité des 2 principales formes moléculaires du PSA dans le sérum. Le PSA existe principalement sous forme de complexe avec les antiprotéases ; 80% à l'alpha-1-antichymotrypsine (ACT), 15% à l'alpha-2-macroglobuline et seulement 10 à 30 % environ sont présents sous forme de PSA non complexé ou libre.

Le PSA libre (PSA-L) est subdivisé en différentes formes ; les ProPSA, le PSA intact, la kallikréine humaine de type 2 (hK2) et le BPSA.

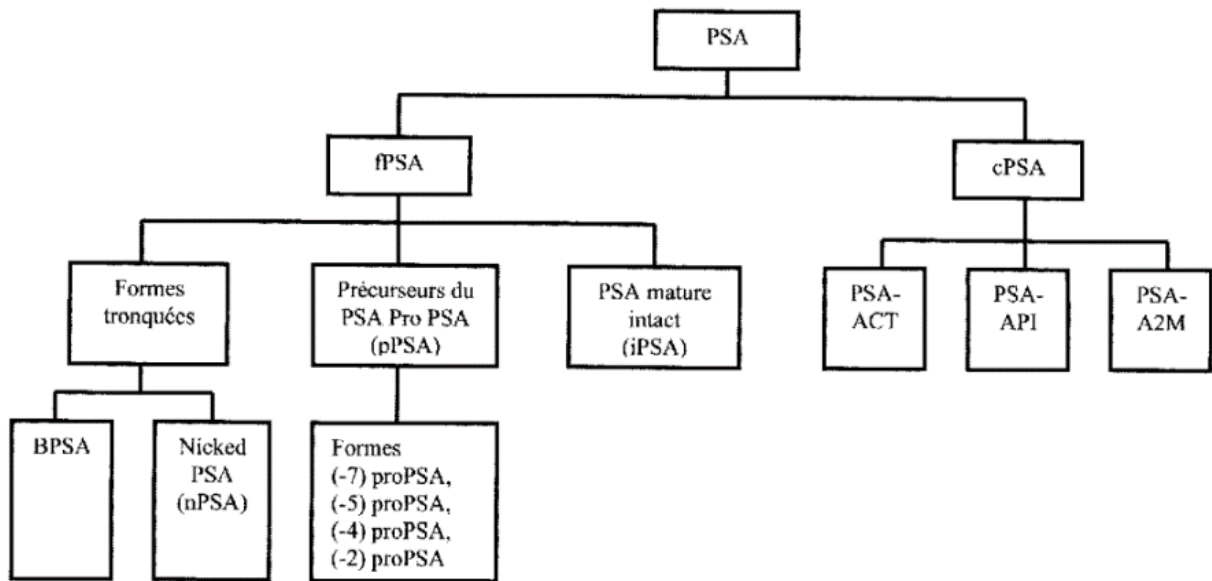


Figure 11: les formes moléculaires du PSA (29)

Parmi les méthodes du dosage du PSA, deux sont les plus connues, il s'agit (30):

- Le Yang Pros-Check PSA Assay (Yang Laboratories- Travenol), méthode radio-immunologique, découverte en 1975. Dont la limite normale est fixée à 2,5 ng/mL .
- Le Tandem-E PSA Assay, test immun enzymatique, développé par la société Hybritech en 1985, avec un seuil normal de 4 ng/mL.

Cependant, nous remarquons que le dosage du PSA varie en fonction de la méthode utilisée, d'où la nécessité pour un malade de réaliser son dosage de PSA tout au long de son suivi par la même méthode.

De plus, le taux du PSA est influencé par l'âge.

Catalona (31) a estimé qu'un taux de PSA supérieur à 4ng/ml est une indication à la biopsie prostatique même si le cancer de la prostate peut se développer avec un PSA inférieur à 4ng/ml.

Valeur du PSA en ng/ml	Risque de cancer
0 à 1,5	4 %
1,5 à 4	13 %
4 à 50	30 %
50 à 100	60 %
Au-delà de 100	98 %

Tableau 1: les probabilités d'un cancer de la prostate en fonction du taux du PSA(32)

La concentration sérique de PSA peut être influencée par certaines manipulations et diverses maladies bénignes de la prostate. Tout traumatisme de la prostate peut augmenter le taux sérique de PSA. Les procédures de diagnostic comme le toucher rectal, la cystoscopie, l'échographie transrectale (TRUS) et la biopsie de la prostate donnent également lieu à des élévations réversibles du PSA. D'où l'importance de prendre toujours en compte ces facteurs de variation(33).

De ce fait un taux de PSA élevé n'est pas synonyme de cancer de la prostate tout comme un cancer de la prostate n'est pas synonyme de PSA élevé. D'où l'intérêt du toucher rectal et des biopsie prostatiques qui seront détaillés par la suite.

Facteurs de variations	Effet sur le PSA	Recommandations
Toucher rectal	Oui	Attendre quelques jours
Massage prostatique	Oui	Attendre 3 jours
Echographie prostatique endorectale	Non	
Adénome de la prostate	Oui	Voir plus bas
Ejaculation	Oui	Attendre 2 jours
Prostatite	Oui	Attendre 6 à 8 semaines
Fibroscopie vésicale / Sondage urinaire	Non	
Rétention aiguë d'urine	Oui	Attendre 7 jours
Variations diurnes, activités physiques	Non	
Biopsies prostatiques	Oui	Attendre 6 semaines
Résection endoscopique prostatique	Oui	Attendre 6 semaines

Tableau 2: Les différents facteurs de variation sur le dosage du PSA (32)

2) Les formes moléculaires du PSA : (34)

La découverte de différentes formes moléculaires de PSA dans le sérum a permis de mieux distinguer le cancer de la prostate des affections bénignes. Le PSA mesurable qui circule dans le sang existe soit sous forme de complexe (lié) à des protéines (cPSA), soit sous forme libre (non lié) (fPSA).

a) Ratio PSA libre/PSA total :

L'analyse du PSA sérique révèle que la majorité du PSA circulant est complexée aux protéases sériques (la plupart à l'ACT), et que 5 à 35 % du PSA existe sous forme libre non complexée. En outre, il a été démontré que les hommes atteints d'un cancer de la prostate présentent des taux de fPSA plus faibles que les hommes avec une pathologie bénigne.

Cette observation a conduit à la mesure du pourcentage de PSA libre par rapport au PSA total (%fPSA) comme une aide supplémentaire pour distinguer le cancer de la prostate des conditions prostatiques bénignes, permettant de réduire les biopsies inutiles.

En fonction du seuil du PSA total, le ratio PSA libre/total indique ou contre indique la biopsie prostatique.

Ratio PSA libre/total	> 25 %	Surveillance	Surveillance	BIOPSIES
	15-25 %	Surveillance	BIOPSIES	BIOPSIES
	< 15 %	BIOPSIES	BIOPSIES	BIOPSIES
		2,5-3,9 ng/ml	4-10 ng/ml	> 10 ng/ml
PSA total				

Tableau 3: la relation entre le dosage PSA libre/total et l'indication de biopsie prostatique. (35)

b) Les précurseurs du PSA : formes immatures (36)

La biosynthèse du PSA fait appel à plusieurs précurseurs inactifs dont le premier est le préproPSA qui est clivé au niveau de son extrémité N-terminale en proPSA lui-même précurseur inactif.

Enfin, le proPSA est libéré de la cellule avec une séquence leader de 7 acides aminés. La kalékréine 2 humaine (hK2) clive cette séquence pour générer du PSA actif.

Le PSA actif peut être clivé davantage pour générer du BPSA ou du iPSA. Or que le clivage partiel du proPSA produit des formes inactives de proPSA, appelées également forme tronquées ou coupées, contenant 1 à 5 acides aminés en position N terminal ; il s'agit [-2] pPSA et [-4] pPSA.

D'après Mikolajczyk et Al (36) l'examen du sérum d'hommes atteints de cancer de la prostate a révélé des taux significativement élevés de proPSA et de ses formes tronquées, suggérant ainsi une association entre le proPSA et le cancer de la prostate.

c) Les dérivés du PSA : les formes matures

➤ BPSA (Benign PSA) : (36)

Une étude de Mikolajczyk et al (36) a identifié une forme dégradée distincte de PSA appelée BPSA (Benign PSA), inactive sur le plan enzymatique.

Le BPSA n'est pas connu pour avoir une fonction biologique spécifique, mais plutôt pour être le résultat d'un clivage protéolytique post-traductionnel dans les tissus de la prostate. Il a été démontré que son taux est quasiment absent dans les tissus cancéreux or qu'il représente la principale forme de la PSA libre devant une hypertrophie bénigne de la prostate.

Pour cette raison, les auteurs pensent que le BPSA représente un marqueur spécifique de l'HBP.

Les auteurs constatent que le BPSA et le proPSA sont associés à des états pathologiques opposés dans la prostate, à savoir le cancer et l'hypertrophie bénigne de la prostate, comme le montre l'illustration ci-dessous (figure 12) .

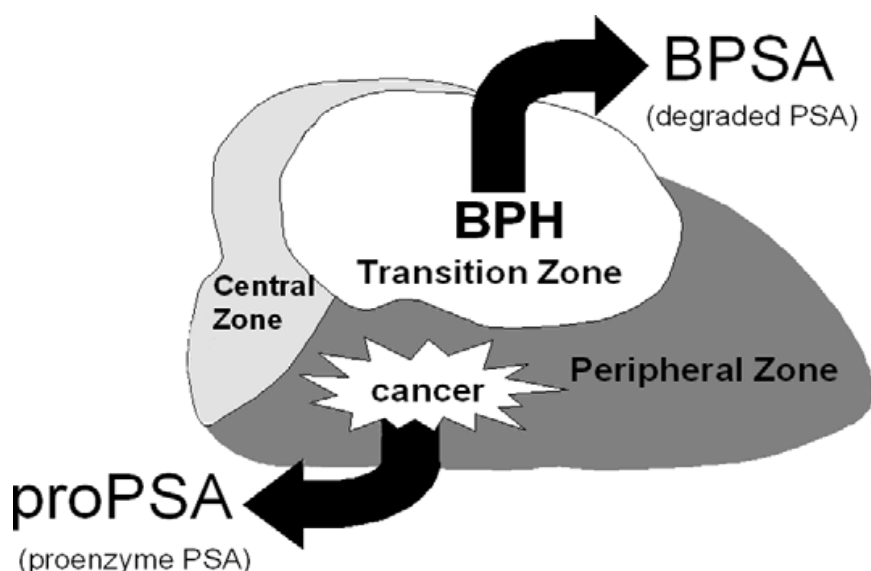


Figure 12: les formes de PSA libre associés à leurs pathologies (37)

➤ **Le PSA mature Intact (iPSA) et Nicked PSA (nPSA)**

Le PSA mature intact est une forme moléculaire non clivée du fPSA identique au PSA actif mais qui est inactivée. Le Nicked PSA (nPSA) est une forme du PSA mature.

STEUBER et Al (38) ont montré que dans le cas d'un cancer de la prostate, nous avons une élévation du taux iPSA/fPSA contre une diminution du taux n/tPSA, ce qui peut faire suspecter que le taux d'iPSA semble être un marqueur du volume tumoral.

Cette étude reste préliminaire nécessitant plus de détails.

3) Autres utilités du PSA :

a) La densité du PSA (PSAD) :

C'est le rapport entre le volume prostatique mesuré par l'échographie transrectale et le PSA. D'après HAN et Al, (37) une valeur supérieur à 0,15 est fortement associée au cancer de la prostate or que d'autres études faites par CATALONA et Al (39) ont suggéré que le seuil de 0,15 couramment utilisé est trop élevé et ne permet pas de détecter le cancer chez de nombreux patients. Un seuil de densité du PSA de l'ordre de 0,10 présente une sensibilité plus acceptable pour la détection du cancer, mais la spécificité à ce seuil est insuffisante.

De plus, l'estimation du volume prostatique par l'échographique transrectal est subjective d'un médecin à un autre , ce qui empêche une évaluation précise de la taille de la glande

b) La vélocité du PSA (PSAV) :

C'est la mesure de l'augmentation moyenne annuelle du PSA au cours de dosages successifs (en générale trois sur une période de 18 mois).

Une augmentation du taux de PSAV de 0,75 ng/mL/an est considérée comme un signe suspect de cancer de la prostate, contre un taux de 0,15 ng/mL/an chez les hommes non cancéreux. (37)

c) Le temps de doublement du PSA :

Le temps de doublement du PSA (PSADT) est une mesure de la rapidité avec laquelle le PSA augmente suite au traitement. C'est un indicateur de surveillance de l'efficacité du traitement et de la vitesse à laquelle le cancer se développe en cas de rechute.

Par conséquent, le PSADT ainsi que le PSA sont importants pour le dépistage et le diagnostic du cancer de la prostate en cas de rechute.

A decorative rectangular border with ornate floral and scrollwork patterns in the corners and along the sides, framing the central text.

Le cancer de la prostate

III. Le cancer de la prostate :

A. Définition :

Le cancer de la prostate représente un réel enjeu de santé publique, Il se développe à partir d'une cellule initialement normale qui se transforme et se multiplie de façon anarchique jusqu'à former la tumeur maligne.

Cette tumeur peut être soit limitée à la prostate (cancer localisé) soit elle peut s'étendre après un certain temps par la voie sanguine ou lymphatique vers les tissus voisins ou à distance préférentiellement au niveau osseux et ganglionnaire causant ainsi des métastases (cancer métastatique).

Le type histologique le plus fréquent est l'adénocarcinome de la prostate.

B. Epidémiologie : (1)

Le cancer de la prostate est le plus fréquent des cancers chez les hommes au-delà de 50 ans. En 2020, d'après GLOBOCAN, à l'échelle internationale il occupe la deuxième position, précédé par le cancer des poumons devant un total de 10 065 305 nouveaux cas de cancer des hommes avec une incidence de 1 414 259 ce qui représente 14,1% des cancers des hommes.

Parmi ces nouveaux cas, l'Europe a enregistré le plus grand nombre avec une incidence de 473 344 contre une mortalité de 108 088. Quant à l'Amérique du nord, son taux d'incidence est de 239 574 contre 37 192 décès. L'Afrique a enregistré 93 173 nouveaux cas contre une mortalité de 47 249.

L'incidence des tumeurs de prostate, semble être inégalement répartie dans le monde. Elles sont en évolution progressive à cause de l'augmentation de l'espérance de vie et de l'amélioration des techniques de dépistage.

C. Diagnostic du cancer de la prostate :

1) Les circonstances de découverte : (40)

a) La forme asymptomatique :

La forme asymptomatique représente la majorité des formes du cancer de la prostate. Il est diagnostiqué à l'occasion d'un dépistage basé sur le toucher rectal et le dosage du PSA.

b) La forme symptomatique :

D'après la société canadienne du cancer, les symptômes les plus retrouvés chez les patients présentant un cancer de la prostate sont essentiellement des symptômes du bas appareil urinaire (génito-urinaires) à savoir : (41)

Troubles urinaires :

- Des mictions fréquentes
- Un Effort à la miction
- Un Faible jet urinaire
- Une Incontinence urinaire
- Des Brûlures mictionnelles
- Une Hématurie macroscopique est un symptôme à haut risque

Troubles éjaculateurs :

- Une Hémospémie
- Un Dysfonctionnement érectile
- Une Ejaculation douloureuse

Retentissement et envahissement :

- Une insuffisance rénale aigue signe d'un cancer avancé
- Hydronéphrose
- Troubles sphinctériens

D'autres symptômes, comme des douleurs osseuses ou des signes neurologiques (paresthésie, déficit musculaire...) font évoquer un cancer métastatique.

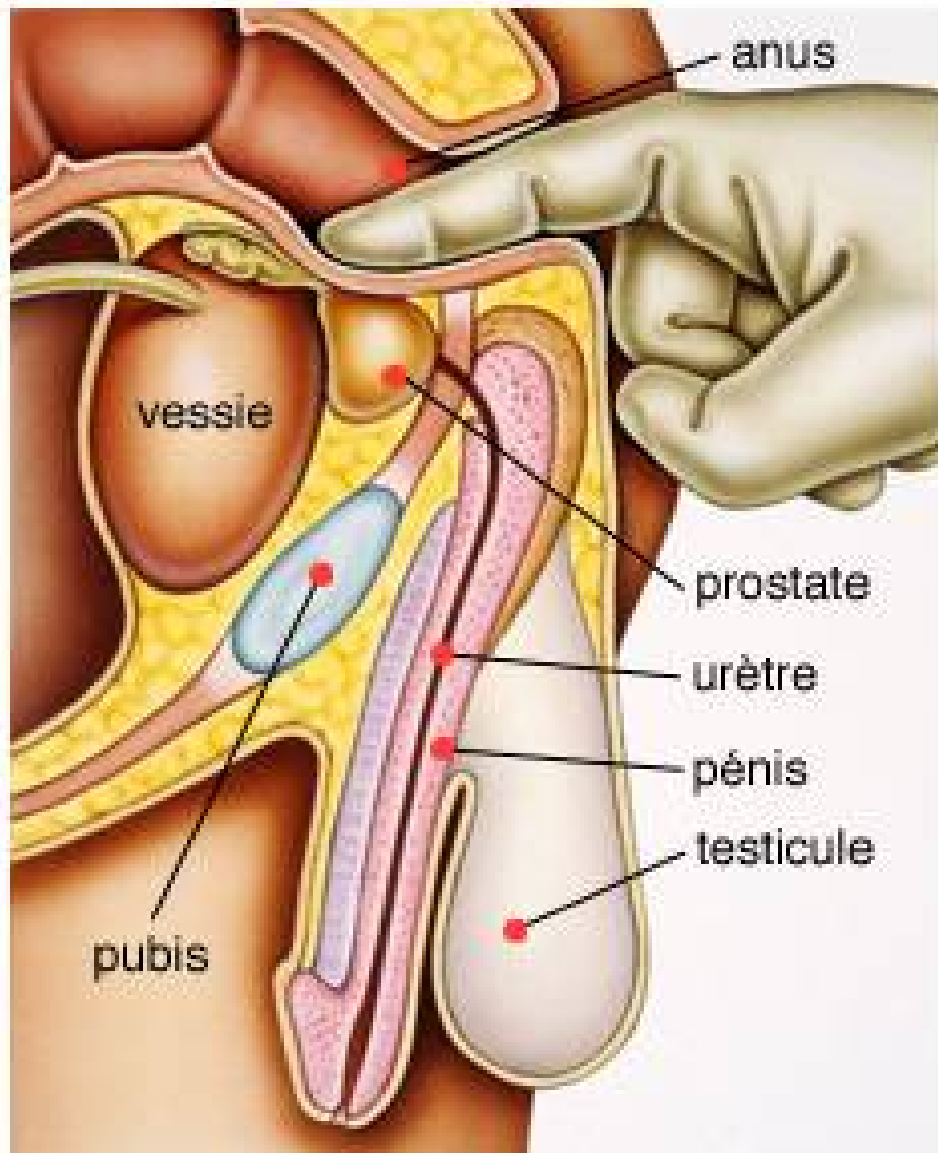
2) Le diagnostic positif :

a) L'examen clinique : (42)

L'examen de la prostate se fait exclusivement par un toucher rectal, qui est un geste médical permettant d'explorer la région périanale, le canal anal, l'ampoule rectale et les organes adjacents à savoir les culs de sacs de douglas et la prostate.

Il s'agit d'une palpation effectuée avec un seul doigt lubrifié et introduit dans le rectum.

A la suite de cet examen, nous recherchons une augmentation du volume de la prostate, un durcissement, une irrégularité, une consistance molle ou tout autre aspect suspect en faveur d'une pathologie, nécessitant d'autres investigations.



toucher rectal pour
palper la prostate

Figure 13: image évoquant le toucher rectal (43)

b) L'examen biologique: (34)

Comme vu précédemment, un taux du PSA supérieur à 4ng/ml est une indication à la biopsie prostatique en dehors de certaines situations qui peuvent influencer ce dosage et au respect de l'âge du patient afin de confirmer ou infirmer un cancer de la prostate .

En plus du dosage du PSA total, le ratio PSA libre/total est un bon marqueur de cancer de la prostate. De même pour le dosage de la forme proPSA qui représente la majorité de la forme libre chez les hommes présentant un cancer de la prostate.

c) Les examens radiologiques :

➤ L'échographie transrectale : (44)

L'échographie transrectale est un examen qui permet d'un côté d'établir une cartographie lésionnelle de la prostate et d'évaluer un éventuel retentissement sur les organes de voisinages et le haut appareil urinaire, et de procéder d'un autre coté à des biopsies prostatiques en cas d'anomalies du bilan de dépistage (toucher rectal et taux de PSA) afin de confirmer ou infirmer un cancer de la prostate.

A noter que depuis la fin des années 1980, la biopsie guidée par l'échographie transrectale (TRUS) est restée la procédure standard pour le diagnostic du cancer de la prostate. Elle consiste à prélever 10 à 12 carottes au niveau des différentes zones de la prostate qui apparaissent anormales à l'échographie à l'aide d'une aiguille fine qui passe à travers la paroi du rectum jusqu'à la prostate. Ce type de biopsie s'appelle une biopsie par carottage ou une biopsie par aiguille.

L'examen anatomopathologique des prélèvements biopsiques constitue l'examen de certitude du cancer de la prostate



B : coupe sagittale

A : coupe frontale

Figure 14: images d'une échographie transrectale montrant une masse hyperéchogène mesurant 2,5 cm de diamètre au niveau de la zone postérieure gauche de la prostate, en rapport avec un cancer (45)

Avec cette technique, la probabilité de détecter un cancer de la prostate lors d'une première biopsie est d'environ 30-40%. Bien que la biopsie guidée par TRUS soit une amélioration par rapport à la biopsie guidée par le toucher rectal, l'utilisation de cette procédure comme méthode standard de diagnostic du cancer de la prostate présente deux principaux inconvénients à savoir :

- Le premier est le risque d'une septicémie à Gram négatif potentiellement mortelle, malgré une antibiothérapie prophylactique à base de fluoroquinolones. C'est pour cela qu'actuellement, l'utilisation de l'approche Trans périnéale est une stratégie recommandée pour minimiser la probabilité des infections chez les patients qui sont considérés comme étant à haut risque pour cette complication.

- Le deuxième est que cette technique ne permet pas d'échantillonner la totalité de la glande surtout au niveau des parties antérieure et caudale, engendrant ainsi des faux négatifs

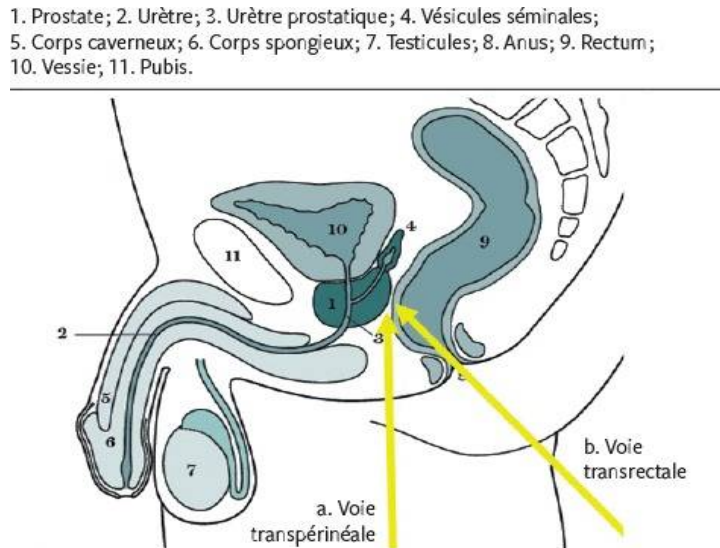


Figure 15: les deux voies de biopsie prostatique (la voie Trans périnéale et la voie transrectale)(46)

➤ Imagerie par résonance magnétique (IRM): (47-48)

L'IRM constitue l'examen de référence pour le diagnostic, le bilan d'extension et la surveillance du cancer de la prostate.

L'IRM multiparamétrique prostatique (IRMmp) avec ses séquences en T1 et en T2 permet de visualiser la zone périphérique et la zone centrale et ainsi mettre en évidence un processus lésionnel bénin ou malin (un cancer, une hypertrophie bénigne de la prostate, une prostatite...)

D'après les recommandations de la société française d'urologie 2018-2020 (49) , l'IRM multiparamétrique (IRMm) constitue l'examen de référence pour les biopsies guidées devant les limites décrites de la biopsie guidée par TRUS ainsi que le risque de morbidité important liée notamment à la septicémie.

Cette technique permet non seulement de visualiser la tumeur mais également d'indiquer la biopsie, à savoir si aucune lésion suspecte n'est détectée à l'IRM prostatique, cela indique une probabilité de près de 90 % d'une absence de cancer de la prostate ou la présence d'une tumeur de faible risque. Ce qui permet d'éviter une biopsie immédiate chez 25 à 50% des hommes ayant des niveaux élevés de PSA sérique.

Alors que toute lésion suspecte sur la base de l'IRMp, doit passer par la biopsie.

Les deux principales techniques d'utilisation de l'IRM pour guider l'échantillonnage de la biopsie de la prostate sont :

- **La biopsie par fusion IRM-TRUS** : elle consiste à superposer les deux images de l'échographie et de l'IRM. Pour cela deux méthodes sont possibles :

La première dite la **biopsie ciblée cognitive** (ou estimation visuelle) qui consiste à réaliser plusieurs biopsies au niveau de la région cible repérée en IRM et la transposée cognitivement au moment de la biopsie guidée par échographie

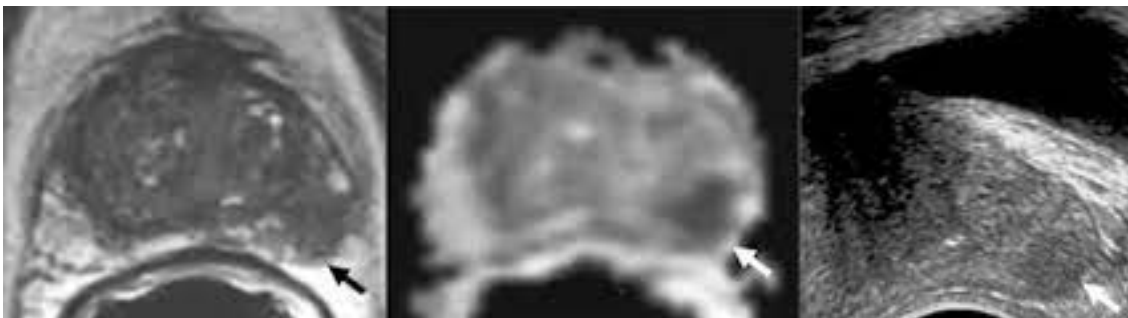


Figure 16: Biopsie ciblée avec guidage visuel. (50) Hyposignal T2 (A) [flèche] avec diffusion restreinte, attestée par une valeur basse du coefficient de diffusion(B) [flèche]. À l'échographie, bonne visibilité de la lésion (C) [flèche], localisée grâce à l'IRM, permettant de réaliser la biopsie sous guidage échographique simple

La deuxième associe **l'imagerie IRMp aux ultrasons** pendant la procédure de biopsie grâce à un logiciel avec acquisition bidimensionnelle (2D) ou tridimensionnelle (3D).

Cette technique est la plus recommandée et son efficacité a été prouvée par plusieurs études. Siddiqui et al (51) rapportent que la biopsie ciblée par fusion augmente la détection des tumeurs de haut grade jusqu'à 67% tout en réduisant la détection des tumeurs de bas grade de 36% par rapport à l'échantillonnage systématique traditionnel. Son et al (52) rapportent que la biopsie ciblée par fusion détecte 3 fois plus de cancers (21% vs 7%) que la biopsie systématique sans guidage par fusion.

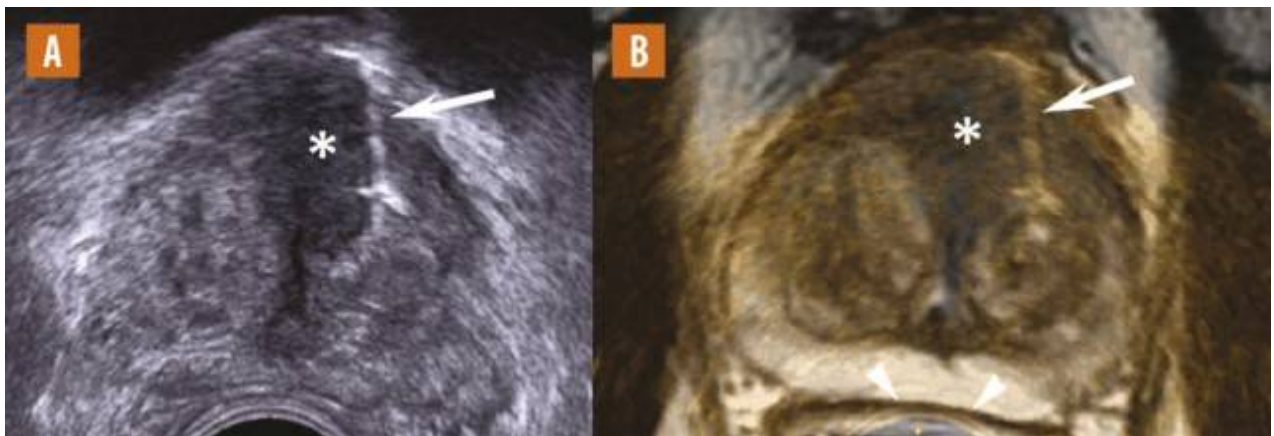


Figure 17: Biopsie ciblée avec fusion d'images 2D en temps réel (fusion par navigation). Lésion hypoéchogène antérieure peu spécifique (*) [A]. La fusion 2D en temps réel permet de superposer l'anomalie échographique et l'hyposignal IRM, visible sur la séquence T2 (*), évocateur de tumeur antérieure (B). (50)

- **La biopsie par forage :**

Comme l'illustre la figure 18, lors de l'utilisation de ce système, le patient adopte une position couchée sur le lit d'IRM (A), l'introducteur est mis dans le rectum puis connecté au dispositif. Le mouvement de l'introducteur est déterminé par un logiciel d'enregistrement d'images qui fait partie du système. Après l'acquisition de l'image IRM, le logiciel indique de combien de degrés il faut faire tourner l'introducteur autour de chacun des deux axes, et de combien de degrés il faut l'avancer longitudinalement afin de guider l'aiguille dans la lésion cible (B-C-D). Le positionnement de l'introducteur de cette manière n'est cependant pas toujours précis en raison des limites du système mais l'opérateur peut ajuster manuellement la trajectoire pour mieux orienter l'introducteur et l'aiguille vers la cible identifiée sur l'IRM.

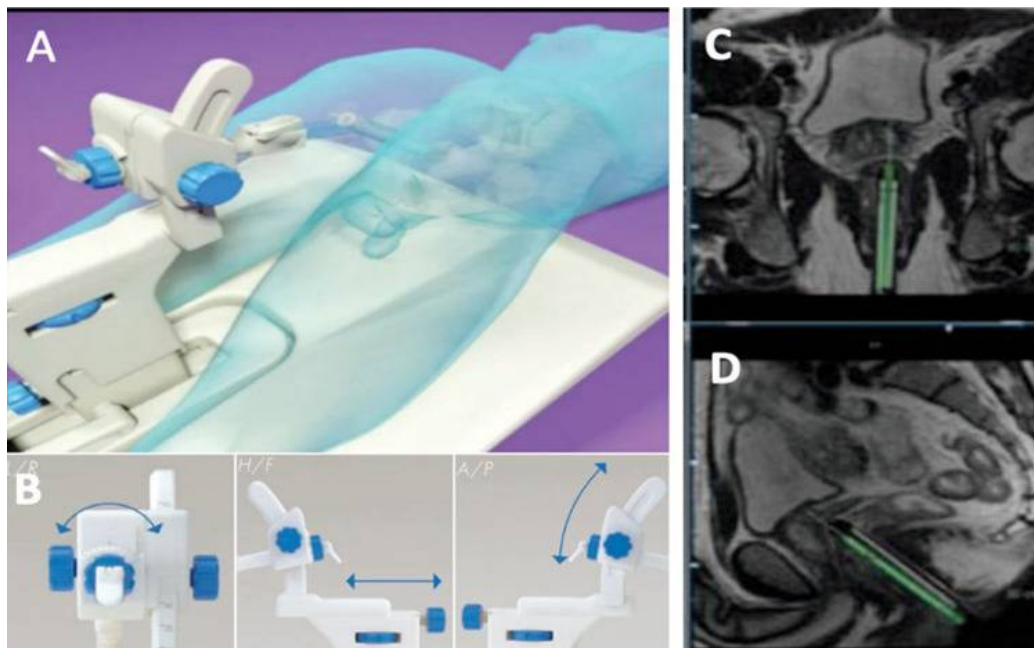


Figure 18: Système manuel pour l'IRM In-Bore-TBx (53)

La combinaison des résultats de l'imagerie (T2W, DWI et renforcement dynamique du contraste [DCE]) est normalisée à l'aide du système PI-RADS (prostate imaging-Reporting and Data System) permettant d'évaluer la suspicion du cancer de la prostate. (54)

Une nouvelle version est publiée par L'American College of Radiology (ACR) en 2019, qui est utilisée pour les cancers cliniquement significatifs, qui sont définis par la présence de l'un de ces éléments suivants :

- ✚ Un score de Gleason ≥ 7 (y compris 3+4 avec une composante de Gleason 4 importante mais non prédominante)
- ✚ Un volume $>0,5$ ml
- ✚ Une extension extra prostatique

Chaque lésion se voit attribuer un score de 1 à 5 indiquant la probabilité d'un cancer cliniquement significatif :

PI-RADS 1	très faible (la présence d'un cancer cliniquement significatif est très improbable)
PI-RADS 2	faible (la présence d'un cancer cliniquement significatif est peu probable)
PI-RADS 3	intermédiaire (la présence d'un cancer cliniquement significatif est équivoque)
PI-RADS 4	élevé (la présence d'un cancer cliniquement significatif est probable)
PI-RADS 5	très élevé (la présence d'un cancer cliniquement significatif est très probable)

Tableau 4: La classification PI-RADS

La contribution de ces scores diffère selon la localisation de la lésion au niveau de la prostate. A savoir que l'évaluation PI-RADS est principalement déterminée par le score T2W au niveau de la zone de transition et parfois modifiée par le score DWI. Alors qu'elle est principalement déterminée par le score DWI et parfois modifiée par la présence d'un rehaussement de contraste dynamique au niveau de la zone périphérique.

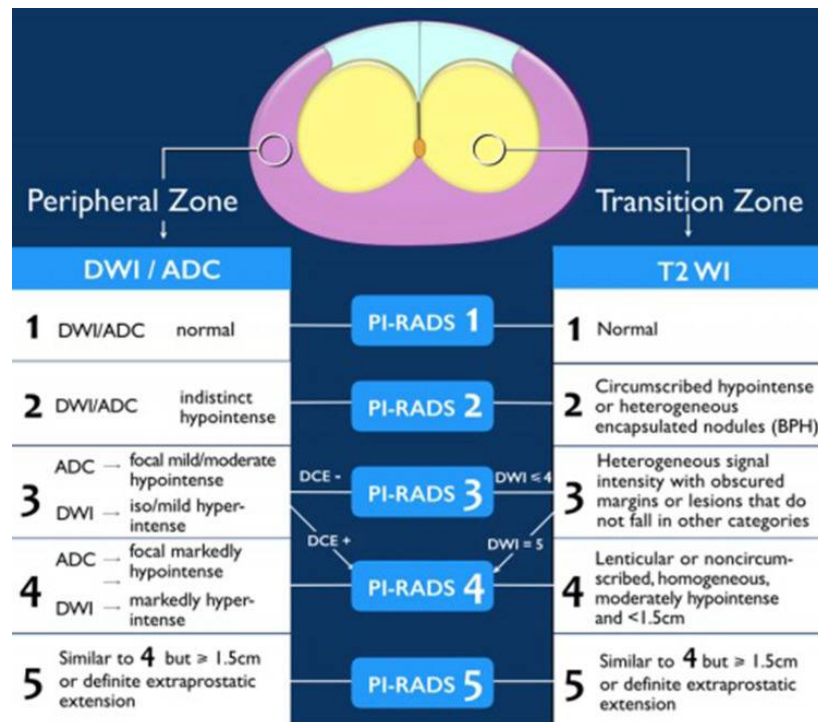


Figure 19: PIRADS VERSION 2 (American College of Radiology) (DWI :imagerie pondérée par diffusion, DCE: dynamic contrast enhanced, WI :imagerie pondérée, ADC: coefficient de diffusion apparent) (47)

3) L'anatomopathologie :

Elle représente la pierre angulaire du diagnostic du cancer de la prostate, de la stadification, de l'évaluation pronostique desquelles découlent les indications thérapeutiques.

a) La néoplasie intraépithéliale prostatique (PIN) : (55-56)

La néoplasie intraépithéliale prostatique (PIN) est décrite pour la première fois dans les années 1960 par McNeal sous le nom de "dysplasie intraductale". Elle consiste en des acinis prostatiques architecturalement bénins tapissés de cellules cytologiquement atypiques et représente un précurseur de certains carcinomes prostatiques.

Dans sa description originale, le PIN était subdivisé en grades 1 à 3, le grade 1 correspondant au PIN de bas grade et les grades 2 et 3 étant combinés au PIN de haut grade.

Les glandes PIN de haut grade apparaissent basophiles en raison de noyaux volumineux, d'un rapport nucléaire/cytoplasmique élevé et d'une hyperplasie épithéliale (figure 20). Or que les PIN de bas grade sont faites de glandes bénignes d'un point de vue architectural, composées de cellules avec une stratification nucléaire et une hyperchromasie, mais sans nucléole proéminent (figure 21).

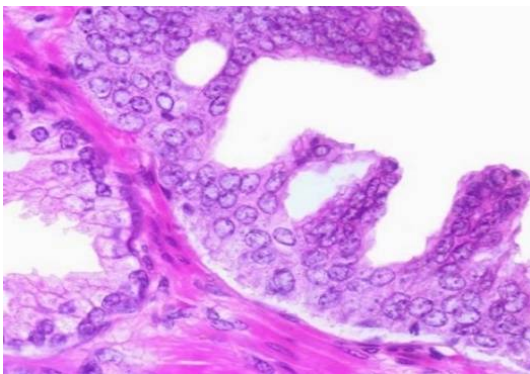


Figure 20: PIN de haut grade(55)

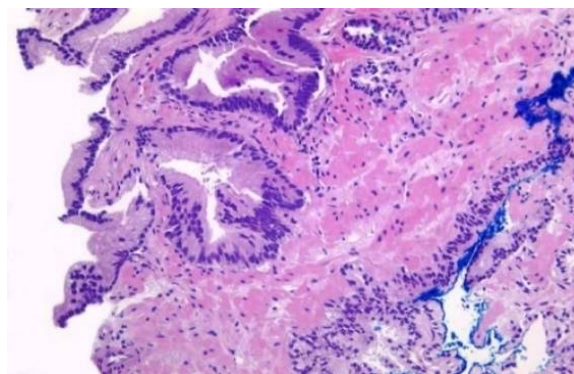


Figure 21: PIN de bas grade (55)

D'après Epstein et Al (56), il existe des preuves épidémiologiques, morphologiques et moléculaires prouvant que la PIN de haut grade est une lésion précurseur de certains adénocarcinomes périphériques de grade intermédiaire à élevé de la prostate.

De même, pour Bostwick et Al (55) ont prouvés que La PIN est associée à des anomalies progressives du phénotype et du génotype, qui sont intermédiaires entre l'épithélium prostatique normal et le cancer, indiquant une altération de la différenciation cellulaire et du contrôle réglementaire avec des stades avancés de la carcinogenèse prostatique.

De ce fait La PIN a une valeur prédictive élevée en tant que marqueur de l'adénocarcinome.

b) L'adénocarcinome prostatique : (57-58)

Les adénocarcinomes représentent environ 95 % des cancers de la prostate. La tumeur est typiquement multifocale et hétérogène. Elle se localise préférentiellement au niveau de la zone périphérique dans 70% des cas, mais on peut également le retrouver dans 10% dans la zone centrale et 20% dans la zone de transition.

Il se caractérise par une infiltration glandulaire avec une anaplasie nucléaire, une invasion péri neurale, vasculaire et lymphatique mais aussi une absence des cellules basales.

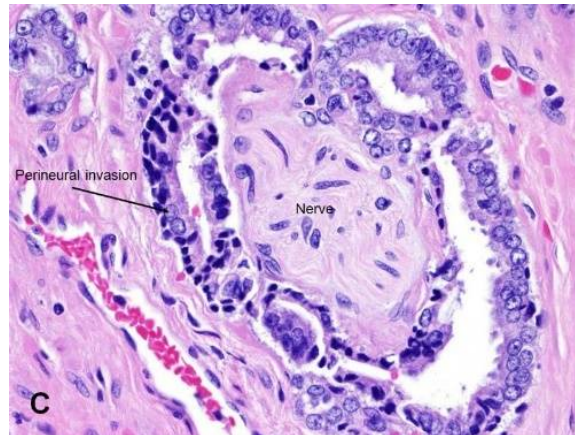


Figure 22: un adénocarcinome prostatique (59)

c) Le système de Gleason : (60)

Le système de Gleason est le système de classification le plus largement utilisé pour le cancer de la prostate (adénocarcinome uniquement). Les cancers de la prostate sont stratifiés en cinq grades (1-5) sur la base du schéma glandulaire et du degré de différenciation.

➤ **Le grade tumoral (le grade de Gleason) :**

Grade 1	une prolifération monotone de glandes simples arrondies et regroupées.
Grade 2	les glandes sont rondes, régulières et réparties
Grade 3	une prolifération de glandes simples de formes et de diamètres variables et dispersées dans les glandes normales
Grade 4	les glandes sont désorganisées, fusionnantes et infiltrantes, elles sont réparties en massif ou en cordons
Grade 5	la perte de toute forme de glandes ou de lumières glandulaires, aspect d'une plage de cellules tumorales avec nécrose centrale

Tableau 5: Tableau illustrant le garde tumoral

➤ **Le score de Gleason :**

Le score de Gleason a été découvert par Donald Gleason en 1966 comme un score histo-pronostique du cancer de la prostate, permettant de juger son agressivité. Qui a été par la suite amélioré par l'International Society of Uro-Pathology (ISUP) en 2014. (61)

Risk Group*	Grade Group	Gleason Score
Low/Very Low	Grade Group 1	Gleason Score ≤ 6
Intermediate (Favorable/Unfavorable)	Grade Group 2	Gleason Score 7 (3 + 4)
	Grade Group 3	Gleason Score 7 (4 + 3)
High/Very High	Grade Group 4	Gleason Score 8
	Grade Group 5	Gleason Score 9-10

Tableau 6: Le score de Gleason du cancer de la prostate validé par the International Society of Urological Pathology (62)

4) Bilan d'extension : (63-64-65)

L'extension tumorale est définie par un ensemble de données y compris cliniques (toucher rectal), biologiques (PSA), anatomopathologiques (biopsie prostatique) et radiologiques.

La tumeur est par la suite « classée » à l'aide de la classification TNM.

a) Scanner thoraco-abdomino-pelvien :

Le TDM TAP est un examen radiologique qui se fait avec ou sans produit de contraste, permettant de révéler les métastases viscérales, pulmonaires et osseuses principales localisations métastatiques dans le cancer de la prostate

Dans la pratique, il est indiqué en cas de tumeur à haut risque : tumeur de score de Gleason élevé (8-10) avec PSA > 20 ng/ml mais son utilité devient de plus en plus limitée devant la disponibilité de l'IRM prostatique plus sensible pour l'analyse ganglionnaire en association avec la scintigraphie osseuse plus sensible pour l'analyse osseuse

b) L'IRM :

Le bilan d'extension loco-régionale est basée sur l'IRM prostatique avec ses trois séquences différentes ; l'IRM dynamique avec injection de gadolinium (IRM dynamique encore appelée IRM de perfusion), la spectroscopie et l'imagerie de diffusion couplée à l'IRM pelvienne. (66)

Ceci permet de visualiser de façon précise le siège de la tumeur, de rechercher un envahissement intra et extra prostatique (les vésicules séminales, la vessie, le rectum, l'urètre...) et de mettre en évidence l'extension ganglionnaire qui se fait d'abord vers la chaîne ilio-obturatrice jusqu'à la bifurcation.



Figure 23: IRM endorectale et extension extra prostatique (67) a : envahissement du pédicule neurovasculaire droit, en hyposignal franc comparativement au côté opposé (flèche). b : envahissement débutant des vésicules séminales. Hyposignal dans la racine de la vésicule droite (flèche) correspondant à un envahissement débutant par la tumeur (*)

Sauf que l'IRM pelvienne est un examen qui présente une sensibilité moindre d'environ de 39 % et une spécificité de 82 %. Ce qui fait que cette technique peut passer accoté des envahissements microscopiques.

IRM corps entier : permet de mettre en évidence les métastases osseuses, toutefois a corrélér avec les données de la scintigraphie osseuse et presque impossible à réaliser (vu les différentes pondérations et coupes par organes et un cout excessif).

c) La scintigraphie osseuse (SO):

La scintigraphie osseuse est un examen d'imagerie médicale nucléaire. C'est l'examen de référence pour la détection des métastases osseuses devant un cancer de la prostate. Il existe deux techniques ; la scintigraphie osseuse planaire (2D) et la tomographie par émission monophotonique couplée à la tomодensitométrie (TEMP/TDM) utilisant des caméras hybrides, qui a augmenté la sensibilité et la spécificité de cet examen jusqu'à 90–95 %.

Il permet l'exploration du corps entier avec un coût modeste, de suivre l'évolution des métastases sous traitement. elle est indiquée aussi bien dans le bilan d'extension devant une maladie primo-découverte qu'en cas de récurrence biochimique.

Cet examen consiste en une injection intraveineuse d'un radiopharmaceutique (RP) à tropisme osseux (qui est un phosphonate marqué au ^{99m}Technécium (émetteur de photons gamma) et à observer sa distribution par une gamma caméra (qui est un détecteur de photons gamma).

Les métastases se caractérisent par un remodelage osseux plus rapide que la normale de ce fait une fois injecté, le radiotracteur se fixe sur le squelette, spécifiquement au niveau des zones où le renouvellement est le plus rapide.

La scintigraphie osseuse classique est toutefois une imagerie à haute sensibilité mais à spécificité moyenne pour les métastases osseuses (en mode classique 2D) par les faux positifs qu'elle génère sur les zones fracturaires.

La scintigraphie osseuse TEMP-TDM permet de caractériser morphologiquement les zones d'hyperfixation osseuse et d'améliorer la spécificité de l'examen .

Elle est cependant seulement indiquée lorsque le taux de PSA est supérieur à 20 ng/ml et le score de Gleason est compris entre 8 et 10, vu la fréquence des métastases à ce stade.

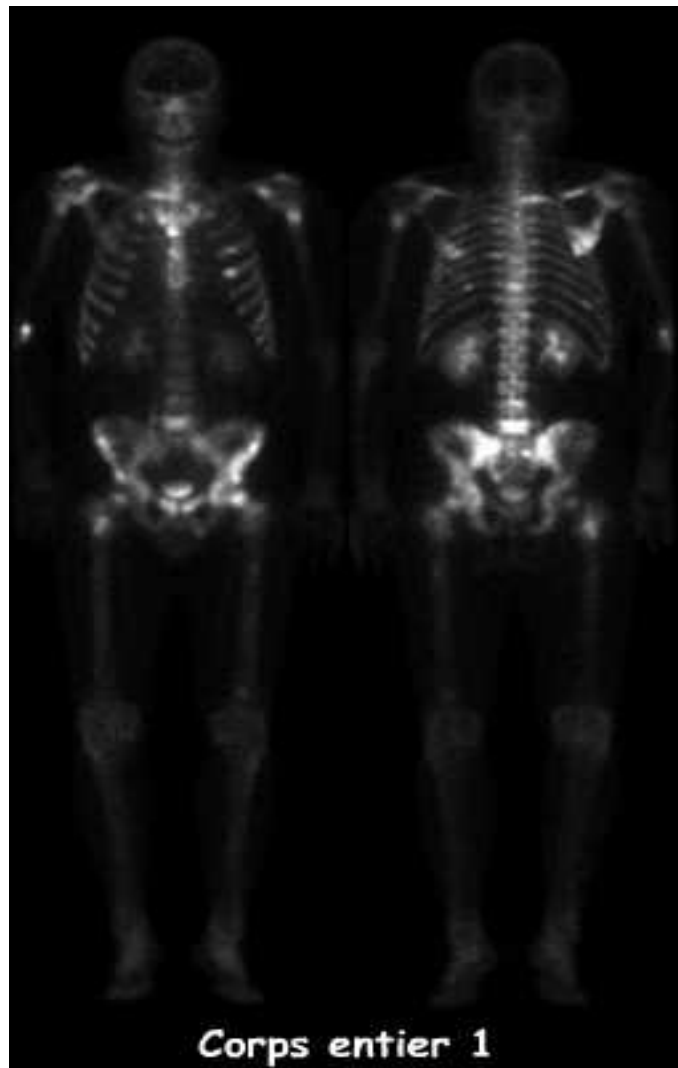


Figure 24: La scintigraphie osseuse corps entier (68)

Patient âgé de 51 ans avec un carcinome prostatique et PSA à 35 ng/ml

La scintigraphie osseuse corps entier a montré de multiples foyers d'hyperfixation touchant le crâne, l'axe rachidien, le bassin, le gril costal, le sternum, l'extrémité proximale du fémur droit, l'ensemble du fémur gauche, l'extrémité supérieure des deux humérus et les deux omoplates en rapport avec une dissémination métastatique osseuse.

d) PET SCAN : (69)

La tomographie par émission de positons/tomodensitométrie (TEP/TDM), est une technique d'imagerie nucléaire qui combine des informations fonctionnelles et morphologiques, qui est de plus en plus utilisée au cours de la dernière décennie pour l'imagerie du cancer de la prostate à haut e très haut risque métastatique .

Il s'agit d'une scintigraphie classique qui repose sur le principe d'imagerie nucléaire, à savoir injecter un radiopharmaceutique ayant une spécificité et/ou une sensibilité accrue pour une voie métabolique donnée et de suivre sa distribution dans l'organisme. Cependant les molécules radioactives détectées en TEP sont des émetteurs β (contrairement aux émetteurs γ gamma dans l'imagerie nucléaire classique) ; il en découle des machines de détection adaptés TEP détectrices de rayons β

Le fluorodésoxyglucose (FDG) marqué par le fluor 18 est le radiopharmaceutique TEP le plus largement utilisé en oncologie et repose sur le principe d'une activité glycolytique élevée des cellules tumorales, proportionnelle à leur agressivité et leur activité mitotique

Cependant, seule une minorité de CP (c'est-à-dire uniquement les CP agressifs, peu différenciés ou indifférenciés) présente un taux glycolytique élevé, ce qui limite l'utilisation de la TEP au 18F-FDG

La choline est le radiopharmaceutique TEP le plus utilisé devant un cancer de la prostate, du fait de sa forte concentration par les cellules prostatiques cancéreuses.

Europe, les dérivés radiomarqués de la choline (18F-fluorocholine ou 11C-choline) ont été parmi les traceurs TEP les plus utilisés pour l'imagerie du CP.

La TEP/TDM à la choline présentent plusieurs avantages :

- Détection des lésions osseuses infra-radiologiques (intramédullaires) de façon précoce avec des faibles taux de PSA < 10 ng/ml.
- Elle est plus sensible et plus spécifique que la scintigraphie osseuse et l'IRM pour la détection des lésions osseuses
- La surveillance et l'évolution sous le traitement
- Elle détermine le degré d'évolution et d'agressivité du cancer
- Elle est utile en cas de rechute biologique afin de dépister les sites atteints

Malheureusement, cette technique présente des limites à savoir que la choline est autant absorbée dans le cancer de la prostate que dans l'hypertrophie bénigne de la prostate et la prostatite. De plus, elle est peu sensible pour la détection des métastases des ganglions lymphatiques.

D'autres traceurs TEP comme le ciblage de l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) a récemment fait l'objet d'un nombre croissant d'études.

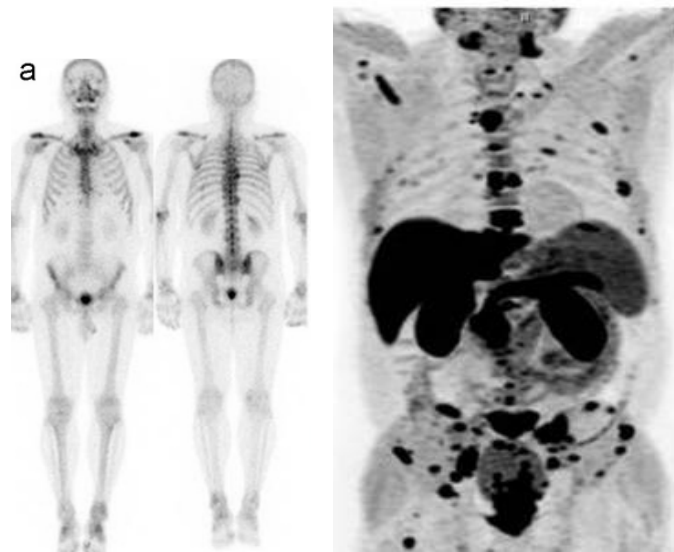


Figure 25: La supériorité de TEP/TDM à la choline face à la scintigraphie dans le bilan d'extension du cancer de la prostate ; a : scintigraphie osseuse planaire normale, b : métastases osseuses en TEP-choline (63)

5) La classification des tumeurs : (70)

a) La classification AMICO :

	Faible risque	Risque intermédiaire	Haut risque
Stade clinique	≤ T2a	T2b	T2c-T3a
Score de Gleason	et ≤ 6	ou 7	ou ≥ 8
PSA sérique (ng/mL)	et < 10	ou > 10 et < 20	ou > 20

Tableau 7: tableau illustrant la classification d'Amico (70)

b) La classification TNM :

T	Tx	Tumeur primitive non évaluée
	T0	Tumeur primitive non retrouvée
	T1	Tumeur non palpable et non visible à l'imagerie T1a : ≤ 5 % du tissu réséqué T1b : > 5 % du tissu réséqué T1c : Découverte par élévation du PSA
	T2	Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris) T2a : tumeur concernant la moitié d'un lobe ou moins T2b : tumeur concernant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteinte des 2 lobes T2c : tumeur concernant les 2 lobes
	T3	Extension au-delà de la capsule T3a : extension extracapsulaire uni ou bilatérale incluant le col vésical T3b : extension aux vésicules séminales uni ou bilatérale
N	T4	Extension aux organes adjacents (sphincter, rectum, muscle releveur de l'anus, paroi pelvienne) ou tumeur fixée
	Nx	Ganglions régionaux non évaluables
	N0	Absence de métastase ganglionnaire
M	N1	Atteinte ganglionnaire régionale N1mi : métastase ganglionnaire < 0,2 cm (optionnel)
	Mx	Métastases à distance non évaluable
	M0	Absence de métastase à distance
	M1	Métastase(s) à distance M1a : ganglions non régionaux M1b : os M1c : autres sites

Tableau 8: tableau illustrant la classification TNM du cancer de la prostate (70)

6) Les stratégies thérapeutiques : (71-72-73-74-75-76)

La stratégie du traitement est définie en fonction du PSA initial, du stade tumoral et du grade de la maladie ainsi que de l'âge et des conditions générales du patient.

a) L'abstention thérapeutique :

Elle est indiquée comme une option primaire pour les patients présentant des tumeurs bien ou modérément différenciées et localisées, dont l'espérance de vie est inférieure à 10 ans en raison des pathologies associées.

b) La surveillance active :

La SA vise à réduire le surtraitement chez les hommes et surtout la toxicité, en particulier les jeunes avec une espérance de vie au-delà de 10 ans qui sont atteints de cancer de la prostate à faible risque, sans pour autant compromettre les chances de guérison.

Les critères de sélection pour la SA se basent sur l'examen clinique, le PSA total, le score ISUP, la charge tumorale sur les biopsies et la densité du PSA

L'association française d'urologie a établis pour ses dernières recommandations 2020-2022 ces critères suivants :

- PSA < 10,
- ISUP 1 (Gleason <6)
- 1 à 2 biopsies positives envahissant moins de 50 % des carottes

Les modalités de surveillance reposent sur le dosage du PSA tous les 3 à 6 mois avec le temps de doublement, un TR tous les 6 à 12 mois et sans oublier les biopsies prostatiques qui doivent être précédées par l'IRM. Toute aggravation d'un de ces critères doit faire envisager un traitement curatif.

c) La chirurgie :

La prostatectomie radicale est caractérisée par l'ablation de la totalité de la prostate avec résection des vésicules séminales et des ganglions lymphatiques. Elle est actuellement l'option thérapeutique la plus courante chez les patients atteints d'un cancer de la prostate localisé.

Même si il a été prouvé que la PR est le seul traitement qui offre une amélioration globale pour les patients ayant une espérance de vie de plus de 10 ans, tout de même il n'y a pas d'âge seuil pour indiquer la chirurgie.

La prostatectomie radicale est le plus souvent associée au curage ganglionnaire qui comprend l'exérèse des ganglions ilio-obturbateurs, iliaques internes et iliaques externes bilatéraux jusqu'à la bifurcation iliaque devant un risque intermédiaire et élevé.

Malgré le progrès des techniques chirurgicales, la PR peut être à l'origine d'une dysfonction érectile, une incontinence à long terme et une anéjaculation en post-opératoire.

d) La radiothérapie externe :

La radiothérapie utilisée dans notre contexte est une technique conformationnelle tridimensionnelle, en modulation d'intensité et guidée par l'image (IGRT). Cette technique présente une toxicité moindre que les techniques de radiothérapie conventionnelle à savoir la toxicité urinaire et digestive.

Les indications :

- Traitement de référence devant les formes localisées à faible risque
- Traitement adjuvant associé à l'hormonothérapie devant les formes localisées à risque intermédiaire et haut
- Traitement de rattrapage devant une récurrence biologique post chirurgie
- Traitement palliatif pour cibler certaines métastases essentiellement osseuses

e) Curiethérapie :

Il existe deux techniques de curiethérapie, l'une consiste en une implantation permanente de grains d'iode 125 qui est la plus courante et l'autre est une implantation temporaire d'iridium 192.

Elle indiquée pour les patients présentant un cancer de faible risque selon la classification d'AMICO, avec un PSA<15ng/ml et un volume prostatique inférieur à 50-60cm³.

f) L'hormonothérapie :

Les androgènes sont essentiels au développement et au fonctionnement normal de la prostate ainsi que la prolifération du cancer de la prostate.

De ce fait, la suppression des effets androgéniques par une thérapie de privation d'androgènes (ADT) représente la meilleure stratégie thérapeutique vu les caractéristiques de ce cancer hormono-sensible.

Cette castration chimique est indiquée soit devant un cancer métastatique, soit comme traitement adjuvant à la PR en cas d'envahissement ganglionnaire soit en association avec la radiothérapie externe devant un cancer à haut et intermédiaire risque ou localement avancé.

La suppression androgénique vise à obtenir un taux de testostérone $\leq 0,5$ ng/ml en ayant recours aux analogues de la LHRH, aux antagonistes de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LH-RH) et aux anti androgènes.

La suppression androgénique peut également faire appel à la castration chirurgicale.

Un Bilan pré thérapeutique est nécessaire, il repose sur un bilan clinique à la recherche des facteurs de risque cardiovasculaire et d'ostéoporose et paraclinique (NFS, glycémie à jeun, triglycérides, cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol)

Modalités	Castration	Limitations
Orchidectomie Pulpectomie	En 12 heures	Irréversible
Agoniste LHRH Gosereline Leuprorelina Triptoreline	2-4 semaines. Equivalence des différentes formes disponibles (avis d'expert)	10-15% de résistance primaire Flambée par pic initial de testostérone exceptionnellement symptomatique (fortes masses tumorales, symptômes pré-existants)
Antagoniste LHRH Degarelix, Relugolix	En 48 à 72 heures	Injections mensuelles Oral (non disponible en France)

Tableau 9: Les modalités de castration (77)

➤ **Les analogues de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH) :**

Ils agissent en désensibilisant les récepteurs hypophysaires de la LHRH afin d'arrêter la pulsatilité physiologique de la sécrétion du LHRH.

Une injection par voie sous cutanée ou intra musculaire à raison de 3 ou 6 mois entraîne une sécrétion intense et provisoire de LH et de FSH qui va entraîner un pic de testostéronémie (c'est ce qu'on appelle l'effet flare-up ou réaction de flambée androgénique), suivie d'un effondrement de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires au bout de 2 à 4 semaines, témoignant d'une castration.

Afin d'éviter l'effet flare up où les symptômes peuvent s'accroître, une association à un anti androgène est souhaitable soit avant ou simultanément à la première injection.

Parmi les analogues de la LHRH les plus fréquemment utilisés, nous retrouvons ; leuprolide, gosérelina et triptoreline.

Ce traitement est ininterrompu, malgré qu'il présente plusieurs effets secondaires comme la baisse de la libido, l'insuffisance érectile et les bouffées de chaleur et sur le long cours, d'ostéoporose avec risque de fractures.

➤ **Les antagonistes de la LHRH**

Les antagonistes de la LHRH agissent en bloquant les récepteurs hypophysaires de la LHRH, ce qui entraîne une diminution de la synthèse des gonadotrophines [l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculostimulante (FSH)], et par conséquent une diminution de la testostéronémie.

Par rapport aux analogues de la LHRH, les antagonistes ne provoquent pas de réaction de flambée tumorale et permettent une castration plus rapide.

Le dégarélix est le seul antagoniste disponible en France, il est utilisé à raison de 280mg en deux injections sous cutanées de 120mg chacune suivie d'un traitement d'entretien de 80mg en une injection en SC un mois après la dose d'initiation (celle de 280mg).

➤ **Les anti androgènes :**

🚦 De première génération :

Les anti-androgènes non stéroïdiens dits purs :

Ils agissent au niveau du récepteur aux androgènes qui est intracytoplasmique, en entrant en compétition avec la DHT au niveau du domaine de fixation du RA, ce qui inhibe la translocation du RA vers le noyau de la cellule et sa fixation à l'ADN, ayant pour conséquence l'absence d'activation des gènes androgéno-dépendants.

En France, il existe trois AA purs ; la flutamide à raison de 750mg/j par voie orale, nilutamide et bicalutamide à raison de 50mg/j ou 150mg/j par voie orale.

Les anti-androgènes stéroïdiens :

Ils présentent une double action ; une action centrale qui est une action anti gonadotrope (en participant au rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire) et une action périphérique semblable à celle des AA non stéroïdiens

Le seul disponible en France est L'acétate de cyprotérone á raison d'une dose entre 200 à 300 mg/j en deux ou trois prises par voie orale.

De deuxième génération:

On les appelle également les hormonothérapies de nouvelle génération, ils sont indiqués devant un cancer de la prostate résistant à la castration. Ils seront détaillés ultérieurement.

Nous retrouvons l'Acétate d'abiratérone, L'enzalutamide et l'apalutamide qui sont les plus utilisés en France.

7) Le suivi :

Le suivi est indispensable afin d'une part de mettre en évidence les effets secondaires, les complications et l'efficacité du traitement et d'autre part de diagnostiquer précocement les récives.

Ce suivi repose sur un examen clinique par un toucher rectal annuel associé un examen général (aires ganglionnaires, palpation abdominale, examen du squelette) et un examen biologique par le dosage du PSA 2-3 mois après le traitement puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans.

Pour les patients sous hormonothérapie , une détermination du temps du doublement du PSA ainsi que le dosage de la testostéronémie sont nécessaire pour la détection précoce d'un échappement hormonal.

A decorative rectangular border with ornate floral and scrollwork patterns in the corners and along the sides, framing the central text.

***Le cancer de la prostate
résistant à la castration***

IV. Le cancer de la prostate résistant à la castration :

Généralement, après 2 à 8 ans de traitement hormonal, le PSA recommence à augmenter malgré un faible taux de testostérone, on parle d'un échappement hormonal où le cancer continue à se développer malgré le blocage hormonal.

A. Définition :

Le cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) se définit par :

- Un taux de testostérone sérique inférieur à 50 ng/dL ou 1,7 nmol/L
- Trois augmentations successives du taux de PSA sérique contrôlées à un intervalle minimum d'une semaine, dont 2 a plus de 50% au-dessus du nadir (le taux le plus bas du PSA après le traitement) ; on parle d'une progression biochimique **ou**
- L'apparition d'au moins deux nouvelles lésions à la scintigraphie osseuse ou la progression d'une lésion mesurable selon les critères Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) ; on parle d'une progression radiologique .

Le CPRC est un cancer hormono-résistant représentant la forme mortelle de la maladie. (77)

B. Les mécanismes de la résistance :

Il existe plusieurs mécanismes possibles par lesquels un cancer de la prostate contourne les effets de la thérapie d'ablation des androgènes . Nous retrouvons :

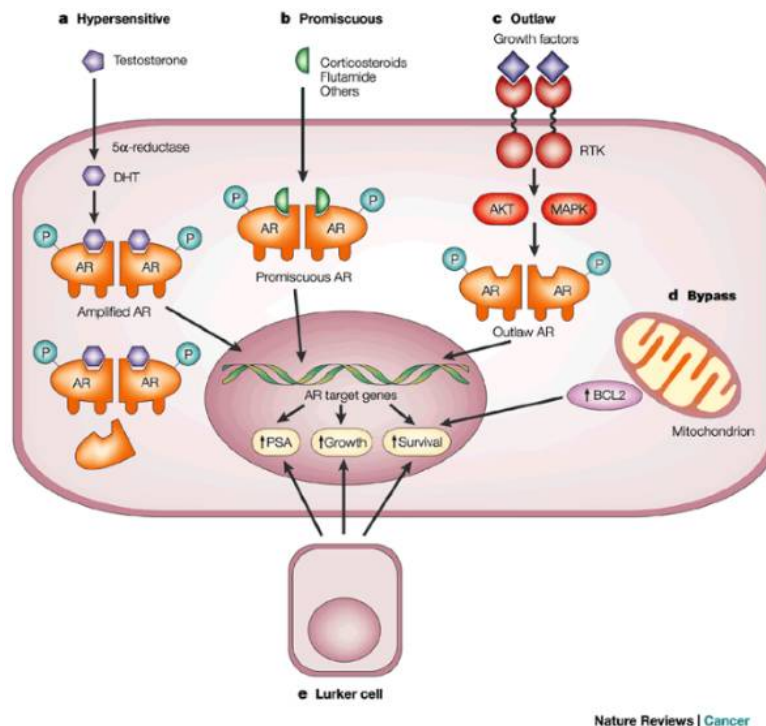


Figure 26: les 5 voies possibles vers l'indépendance androgénique (a : la voie hypersensible, b : la voie de la promiscuité, c : la voie hors la loi, d : la voie du contournement, e : la voie cellulaire) (78)

1. La voie hypersensible (79-80)

La voie hypersensible se manifeste soit :

- Par la production d'une plus grande quantité de récepteur aux androgènes (AR) par **l'amplification de l'AR**. A savoir, qu'environ 30 % des tumeurs qui deviennent indépendantes des androgènes après une thérapie d'ablation ont amplifié le gène AR, ce qui entraîne une augmentation de l'expression du AR alors qu'aucune des tumeurs primaires des mêmes patients avant l'ablation des androgènes ne présentait une amplification du gène AR.

- Par une augmentation de **la sensibilité des AR** afin de compenser les faibles niveaux d'androgènes. Les cellules tumorales sont hypersensibles aux effets de la DHT sur la croissance, à savoir que la concentration de DHT nécessaire pour stimuler la croissance des cellules androgéno-indépendante est largement inférieure à celle nécessaire pour les cellules androgéno-dépendantes. Ceci prouve que la prolifération cellulaire est toujours maintenue malgré des faibles niveaux circulants d'androgènes chez les hommes castrés
- Par la conversion d'une grande quantité de testostérone **en dihydrotestostérone (DHT)**, par la 5 α -réductase. Ce qui facilite la poursuite de la signalisation de l'AR, même avec des niveaux de testostérone sérique très bas. Ce mécanisme est étayé par le fait qu'après une thérapie d'ablation des androgènes, les niveaux de testostérone sérique diminuent de 95 %, mais la concentration de DHT dans le tissu prostatique n'est réduite que de 60 %.

2. La voie de la promiscuité :

Certaines tumeurs acquièrent des modifications au niveau du gène AR qui leur permettent de contourner les effets de l'hormonothérapie et ainsi diminuer la spécificité de la liaison au ligand, induisant une activation inappropriée par divers stéroïdes

Parmi ces modifications on retrouve :

- Les mutations faux-sens ; L702H, W742C, H875Y et T878A qui sont très fréquentes au niveau du LBD et la région charnière du RA, elles représentent 15 à 20 % des mutations du RA décrites dans le cancer de la prostate résistant à la castration.
- Les mutations non-sens ; RA Q641, RA Q785X,

Toutes entraînent le syndrome d'insensibilité aux androgènes.

Tout compte fait, il semble probable que la fréquence des mutations dans l'AR augmente de manière significative dans les tumeurs après une thérapie d'ablation des androgènes, alors que la plupart des études ont signalé peu de mutations de l'AR dans les échantillons des tumeurs primaires prélevés avant le traitement. Ceci indique que l'acquisition de mutations dans l'AR constitue un mécanisme de développement du cancer résistant à la castration.

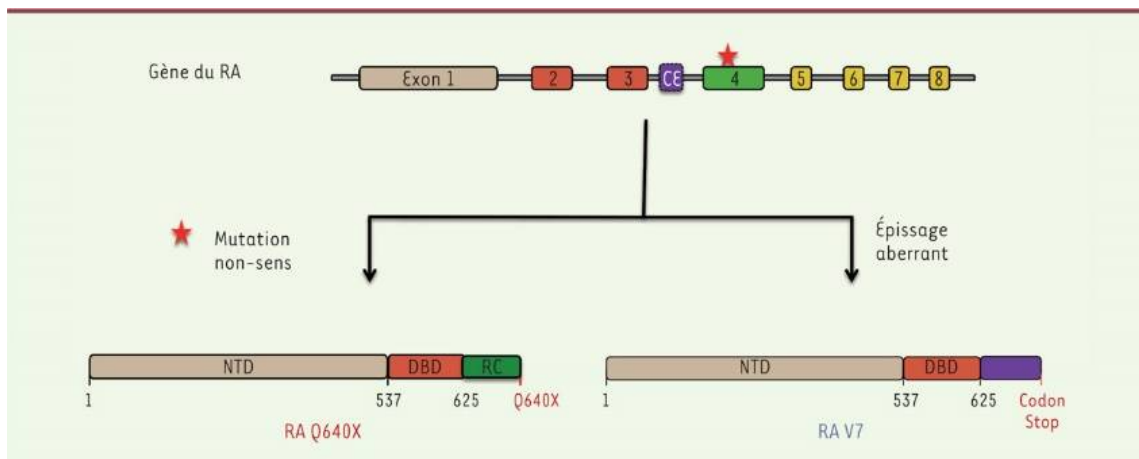


Figure 27: les différents variants du RA (Les variants constitutivement actifs du RA peuvent provenir d'une mutation ponctuelle non-sens conduisant à un codon stop prématuré au niveau de l'exon 4 (étoile rouge) ou d'un exon cryptique (CE) pouvant être généré lors d'un épissage aberrant des pré-ARNm. La séquence nucléotidique de cet exon cryptique « CE » conduit à un codon stop prématuré) (19)

De même, **l'altération des Co régulateurs** joue un rôle important dans cette insensibilité aux androgènes. En effet d'après Gregory et al (81) la surexpression de certains coactivateurs comme la TIF2 et le SRC1 se produit dans certains spécimens de cancers de la prostate récurrents. Ils pensent que cette surexpression facilite la transactivation du RA et potentialise ses effets même face à de faibles niveaux d'androgènes.

Bien que la surexpression des coactivateurs soit un mécanisme possible pour stimuler l'activation du RA malgré le manque d'androgène dans certaines tumeurs, une diminution de l'expression du corépresseur est tout aussi susceptible d'avoir des effets similaires.

Heinlein et Al (15) ont montré que dans de multiples tumeurs, des altérations de l'expression de la caténine et de l'ARA70 ont été retrouvées. Elles sont responsables d'une augmentation de l'activité transcriptionnelle du AR en réponse non seulement à des androgènes surrénaliens normalement faibles mais aussi aux anti androgènes

3. la voie hors-la-loi

Les récepteurs des hormones stéroïdiennes peuvent être activés par des mécanismes indépendants du ligand, c'est ce qu'on qualifie de récepteurs « hors-la-loi »

Culig et AL (82) ont démontrés par leurs expériences que certains facteurs de croissance, comme le facteur de croissance analogue à l'insuline-1 (IGF1), le facteur de croissance des kératinocytes (KGF) et le facteur de croissance épidermique (EGF), peuvent activer le RA, créant ainsi un récepteur hors-la-loi, et peuvent donc induire des gènes cibles du RA en l'absence d'androgènes.

De même Yeh et al (83) ont démontrés que dans les cellules tumorales d'un patient recevant un traitement par ablation des androgènes, on retrouve une surexpression du HER-2/neu (et éventuellement d'autres récepteurs à tyrosine kinase) qui est responsable de l'expression du RA même dans un environnement pauvre en androgène. Deux voies d'activation sont possibles ; soit le HER-2/neu active indirectement la protéine kinase activée par des agents mitogènes

(MAPK), par la suite la MAPK peut phosphoryler le récepteur des androgènes (AR), créant ainsi un récepteur "hors-la-loi" indépendant des androgènes. Soit le HER-2/neu (ou d'autres voies) peut activer indirectement le RA par l'activation de la voie AKT (protéine kinase B)

De ce fait, nous constatons que l'activation aberrante du récepteur des androgènes (AR) est l'un des mécanismes qui contribue à la progression du carcinome prostatique vers un stade androgéno-indépendant.

4. la voie de contournement

Les mécanismes discutés jusqu'à présent nécessitent la présence de l'AR et de sa cascade de signalisation pour le développement du cancer androgéno indépendant. Cependant, il est également possible que des voies complémentaires ou alternatives puissent contourner complètement l'AR. Comme nous l'avons vu précédemment, l'activation du RA stimule la prolifération des cellules cancéreuses androgéno-dépendantes, et la diminution des androgènes entraîne l'apoptose.

Un contournement efficace de la cascade de signalisation des androgènes faciliterait la prolifération et inhiberait l'apoptose, même en l'absence d'androgènes et de l'AR.

Liu et al (84) ont montré une forte expression du gène BCL2 qui est un anti apoptotique, au niveau des cellules androgéno-indépendantes alors que ce dernier n'est normalement pas exprimé par les cellules prostatiques. Ils ont également démontré que son blocage par des oligonucléotides a permis de retarder l'émergence du cancer androgéno indépendant.

De ce fait, il a été prouvé qu'à un stade ultime, le cancer de la prostate exprime de grandes quantités de protéines pro-prolifératives et anti-apoptotiques qui lui permet de mieux résister aux différentes thérapies utilisées.

De nombreux autres oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs, en plus de BCL2, représentent des mécanismes de contournement.

5. La voie cellulaire :

D'après Isaacs (85) , l'échec du traitement par ablation des androgènes est dû au fait qu'il existe une sous-population de cellules prostatiques androgène-indépendantes. Il s'agit des cellules basales dont leurs taux de prolifération et de mort ne sont pas affectés par l'ablation des androgènes, de ce fait il a prouvé qu'une expansion clonale de ces cellules indépendantes des androgènes qui sont devenues malignes est à l'origine de cette forme résistante.

De plus Craft et al (86) ont conclu que les cancers de la prostate contiennent des mélanges hétérogènes de cellules qui varient dans leur dépendance aux androgènes pour la croissance et la survie et que le traitement par thérapie anti androgène fournit une pression sélective et modifie la fréquence relative de ces cellules, conduisant ainsi à des expansions de cancers androgéno-indépendants.

C. Conduite à tenir : 77-87

Après un traitement hormonal, les patients peuvent être dichotomisés entre ceux qui présentent une récurrence biologique isolée à savoir un taux de PSA > 2ng/ml et une testostéronémie < 50ng/dl et ceux récidivant sous forme métastatique.

Par conséquent, la mise en évidence des métastases est cruciale pour proposer une thérapie ciblée.

De ce fait, la littérature a recommandé de réaliser un scanner thoraco-abdomino-pelvien ainsi qu'une scintigraphie osseuse à tout patient présentant une hausse du taux du PSA > 2ng/ml sous hormonothérapie.

Si l'imagerie conventionnelle est négative, elle sera refaite quand le taux du PSA dépassera 5ng/ml et devant chaque doublement du PSA.

Ceci est en cohérence avec les dernières recommandations de **la société française d'urologie 2022-2024** (AFU), attestant que la prise en charge du cancer de la prostate résistant à la castration se base non seulement sur le dosage du PSA et de la testostérone mais également sur la mise en évidence des métastases par une scintigraphie osseuse et une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne et le temps de doublement. (77)

En effet, plus le temps de doublement du PSA est important plus le risque de métastase est élevé. De ce fait devant un PSADT ≤ 10 mois chez un patient présentant une récurrence biochimique en plus de la hausse de la PSA et un effondrement du taux de la testostérone représentent une indication à l'imagerie conventionnelle .

Malgré que plusieurs études ont montré la supériorité de l'imagerie moléculaire par rapport à l'imagerie conventionnelle pour la détection des micro-métastases. Cependant, son intérêt n'a pas été prouvé et son indication est actuellement limitée pour les essais cliniques

Ceci est également approuvé par le **National Comprehensive Cancer Network** (NCCN) en 2023, à la seule différence où le NCCN propose l'IRM, la TEP/TDM et la TEP/IRM avec fluorure de sodium F-18, choline C-11, fluciclovine F-18, Ga-68 PSMA-11, ou F-18 piflufolastat PSMA comme alternative à la scintigraphie osseuse en cas de taux de PSA < 2ng/ml et en cas de résultats équivoques à l'imagerie conventionnelle dans un but d'une évaluation plus poussée. (87)

Devant les limites de l'imagerie conventionnelle, de nombreux groupes se sont intéressés à l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) en tant que cible biologique prometteuse pour l'imagerie du cancer de la prostate en cas de récurrence biochimique

L'imagerie par tomographie par émission de positons (TEP) au ⁶⁸Ga-PSMA-11 a été rapportée comme améliorant la détection de la maladie, même en présence de faibles valeurs de PSA sérique devant une récurrence biochimique.

D. Le ⁶⁸Gallium PSMA-11

1. Le PSMA : 88-89

L'antigène membranaire prostatique spécifique (PSMA), aussi appelé glutamate carboxypeptidase II (GCP II), est une glycoprotéine transmembranaire qui est composée de 750 acides aminés (100-120 kDa), avec un composant intracellulaire de 19 acides aminés, un segment intramembranaire de 24 acides aminés et un grand domaine extracellulaire de 707 acides aminés.

En dépit de ce que son nom suggère, le PSMA n'est pas spécifique de la prostate, il est exprimé dans d'autres cellules normales (par exemple, les glandes salivaires, la muqueuse duodénale, un sous-ensemble de cellules tubulaires

rénales proximales et une sous-population de cellules neuroendocrines dans les cryptes du côlon) et néoplasiques (carcinome des cellules rénales, carcinome du côlon, et cellules endothéliales péri tumorales et endo tumorales de la néovascularisation).

L'expression du PSMA est en corrélation directe avec le grade Gleason de la tumeur et elle est significativement régulée à la hausse dans le cancer de la prostate résistant à la castration

Le PSMA subit une internalisation constitutive et peut donc servir non seulement de biomarqueur d'imagerie mais aussi de thérapie ciblée en d'autres termes, le PSMA peut être utile comme cible pour les agents théranostiques.

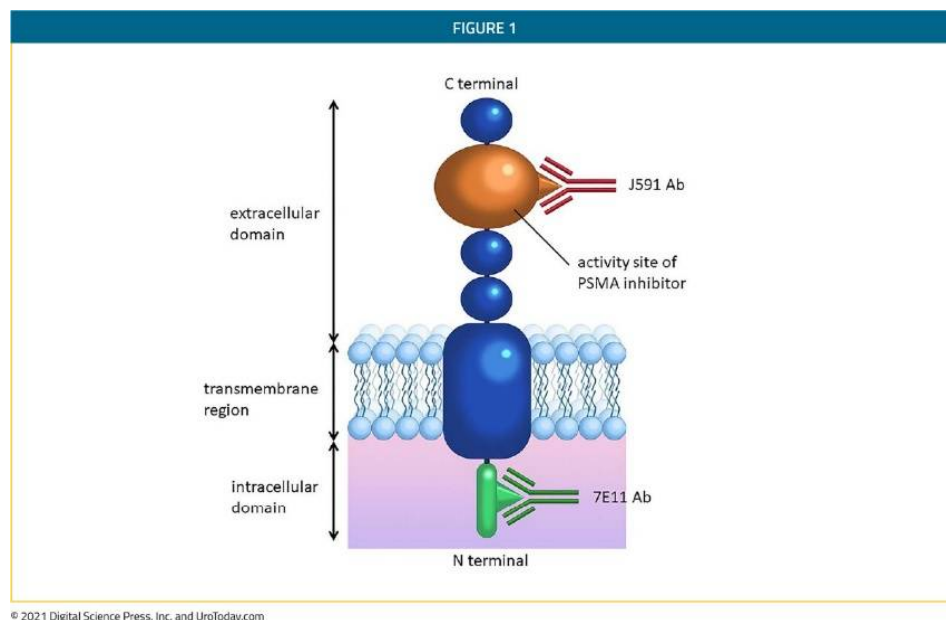


Figure 28: Structure moléculaire de l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA). Le monomère de l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) possède trois domaines. Le domaine extracellulaire qui compte 707 acides aminés. Le domaine intracellulaire qui compte 19 acides aminés et une région transmembranaire. La forme homodimérique du PSMA a une activité enzymatique en tant que glutamate carboxypeptidase II ou folate hydrolase (90)

2. Les différents ligands du PSMA: 91-92

Les ligands actuels du PSMA peuvent être classés en trois familles : à base de phosphore, à base de thiol et à base d'urée, dont la dernière est la plus recommandée.

Les ligands du PSMA sont généralement constitués de trois composants : le motif de liaison qui peut être un chélateur ou un agent de surface, une molécule de liaison qui relie à la fois le motif de liaison au groupe porteur du radiomarqueur et la partie portant le radiomarqueur

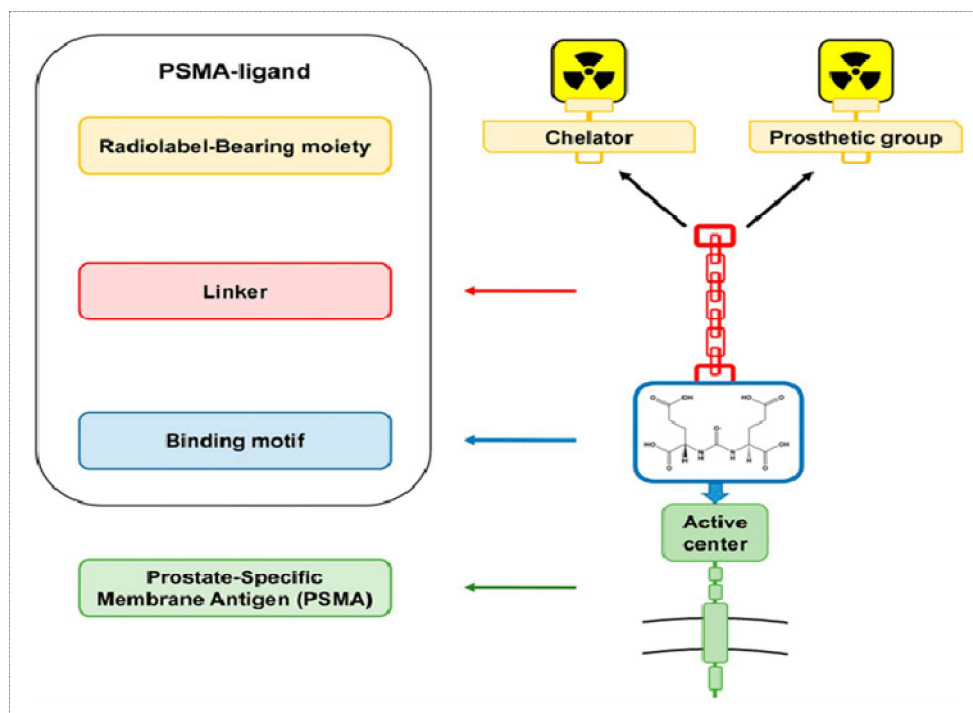


Figure 29: les différents composants structurels des ligands PSMA à base d'urée. (93)

Les petites molécules ligands du PSMA se lient au site actif du domaine extracellulaire du PSMA et sont internalisées et recyclées dans l'endosome, ce qui entraîne une meilleure absorption et rétention de la tumeur et une qualité d'image élevée

Parmi les ligands PSMA à base d'urée nous retrouvons ; le 123/124/131I-MIP-1072/-1095, 99mTc-MIP-1404/-1405, 68Ga-HBED-CC-PSMA, 68Ga/177Lu-PSMA I&T, 68Ga/177Lu-PSMA-617, [18F]-DCFBC, [18F]-DCFPyL et [18F]-PSMA-1007. Parmi ces traceurs, les composés marqués au 68 Gallium et au 18Fluor sont particulièrement prometteurs à des fins de diagnostic, car ils peuvent être utilisés pour la TEP.

3. Le PSMA-11 : (94)

De nombreuses publications paraissent actuellement sur l'utilité diagnostique potentielle du conjugué Glu-NH-CO-NH-Lys-(Ahx)-[68Ga-HBEDD-CC] (abrégé 68Ga-PSMA, qui lie le motif glutamate-urée-lysine avec le chélateur HBED-CC); également connu sous le nom de PSMA-11. Il est développée au Centre allemand de recherche sur le cancer de Heidelberg (DKFZ).

Ce ligand est devenu le radiotracer le plus utilisé en clinique et présente une forte affinité de liaison avec le PSMA ainsi qu'une internalisation très efficace dans les cellules du cancer de la prostate.

Entre-temps, des modifications du PSMA-11 ont permis de développer une nouvelle petite molécule, le PSMA-617, qui est un ligand du PSMA. Lors d'études précliniques, ce ligand a montré une affinité de liaison significativement améliorée avec le PSMA ainsi qu'une internalisation très efficace dans les cellules CP. Le PSMA-617 peut être marqué au 68Ga, 177Lu, 111In et 90Y et peut donc être utilisé pour l'imagerie TEP ainsi que pour la thérapie basée sur un radio ligand à émission énergétique thérapeutique

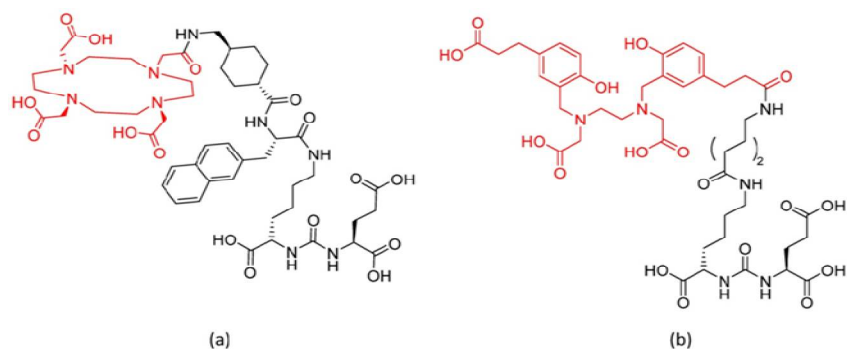


Figure 30: Structures de la (a) PSMA-617 et la (b) PSMA-11. (94)

4. Le 68 Gallium : (95)

Le Gallium-68 (^{68}Ga) est un émetteur de positons dont la demi-vie est de 68 minutes et qui se désintègre en zinc-68 stable via un accélérateur de particules (cyclotron) ou peut être produit à partir d'un générateur de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$.

L'isotope parent à longue durée de vie, le germanium (^{68}Ge) ($T_{1/2}=271$ jours), permet une distribution pratique du générateur, tandis que la courte demi-vie de la fille, le ^{68}Ga ($T_{1/2}=68$ min), et ses caractéristiques de désintégration sont appropriées pour l'imagerie TEP.

Le ^{68}Ga se désintègre à 87,94 % par émission positonique avec une énergie maximale de 1,9 MeV.

E. L'examen par La tomographie par émission de positons couplée au scanner (TEP/TDM) au ^{68}Ga -PSMA-11

1. Préparation du patient (96)

Les patients doivent être bien hydratés avant l'étude et pendant le temps d'acquisition (par exemple, 500 ml d'eau par voie orale pendant une période de 2 heures avant l'acquisition).

Pour réduire les artefacts dus à l'activité élevée du traceur dans le système urinaire (pouvant entraîner des "artefacts de halo" ainsi que des résultats faussement positifs) il est conseillé de co-injecter du furosémide au moment de l'injection du traceur et de vider la vessie immédiatement avant l'acquisition de l'image.

Le remplissage rectal avec un agent de contraste négatif (100- 150 ml) est facultatif pour améliorer la délimitation anatomique.

Il en est de même pour l'injection d'un produit de contraste iodé TDM pour améliorer la caractérisation des structures anatomiques ganglionnaires et vasculaires

Les différentes variantes du protocole varient en fonction des habitudes du centre d'imagerie

2. Acquisition TEP/TDM : (96)

Les ligands PSMA marqués au ⁶⁸Ga sont administrés par voie intraveineuse en utilisant une activité recommandée de 2 MBq par kilogramme de poids corporel. La TEP/TDM au ⁶⁸Ga-PSMA-11 est réalisée en deux temps ; la première image 1h post injection et la deuxième image est réalisée à 3h post injection. Il a été démontré que les images tardives montrent la majorité des lésions de CP avec un contraste plus élevé en raison d'une diminution continue du signal de fond et d'une augmentation de l'intensité du contraste.

A savoir que l'absorption physiologique du traceur par le PSMA se manifeste surtout au niveau des glandes lacrymales et salivaires, les reins, les intestins, le foie, la rate, les urètres, la vessie et les muqueuses de la bouche et de la gorge

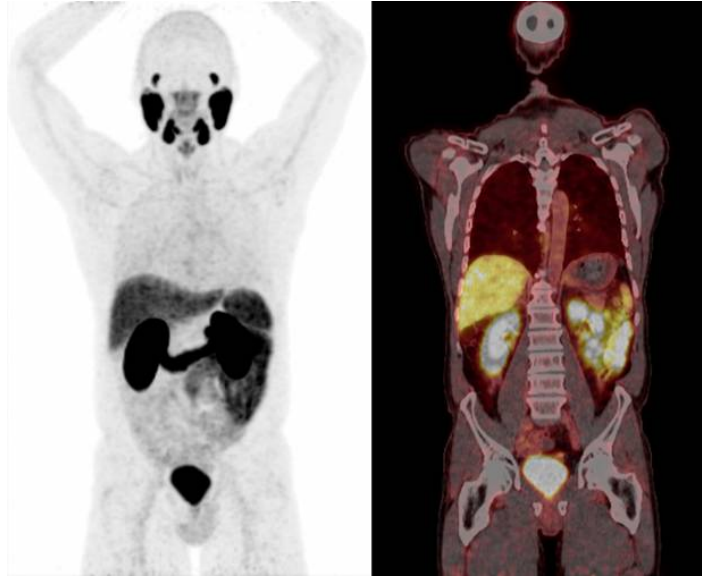


Figure 31: Exemple d'une répartition normale de l'absorption du PSMA dans le corps. (97)

En fonction de l'imagerie précédente, une tomодensitométrie avec ou sans agent de contraste intra veineuse est réalisée. L'acquisition TEP doit être réalisée en mode 3D avec un temps d'acquisition de 3-4 minutes par lit. Par la suite les images sont reconstruites grâce à un algorithme type OSEM

Les images sont interprétées par un médecin nucléaire expérimenté qui prend en compte des données cliniques et des résultats des autres examens d'imagerie

Les anomalies de fixation du PSMA-11 sont coté par une échelle de 0 à 3 points (0 : pas d'anomalie ; 1 : anomalie de signification douteuse ; 2 : anomalie très probablement néoplasique)

3. Les Résultats:

Plusieurs études ont montré l'efficacité de cette technique par rapport à d'autres.

a) La supériorité diagnostique de la TEP au 68Ga-PSMA-11 par rapport à la TEP 18F-choline :

En effet, **Afshar-Oromieh et al (98)** ont été les premiers à évaluer le Glu-NHCO-NH-Lys-(Ahx)-[68Ga(HBED-CC)] (68Ga-PSMA) comme un nouveau radiotraceur basé sur un peptide TEP/TDM pour le cancer de la prostate en 2011.

Le nouveau traceur a été utilisé la première fois sur un patient de 67 ans traité initialement par une association de radiothérapie et hormonothérapie pour un cancer de la prostate depuis 2002.

Par la suite, le patient a présenté une augmentation continue des valeurs du PSA (de 1 ng/ml en 2002 à 7,4 ng/ml en mai 2011) et il a bénéficié d'une TEP/TDM au 18 fluorométhylcholine mais elle est revenue négative.

Or que, la TEP/TDM au 68Ga-PSMA a montré une lésion hypermétabolique au PSMA de la zone prostatique périphérique gauche , compatible avec une rechute tumorale

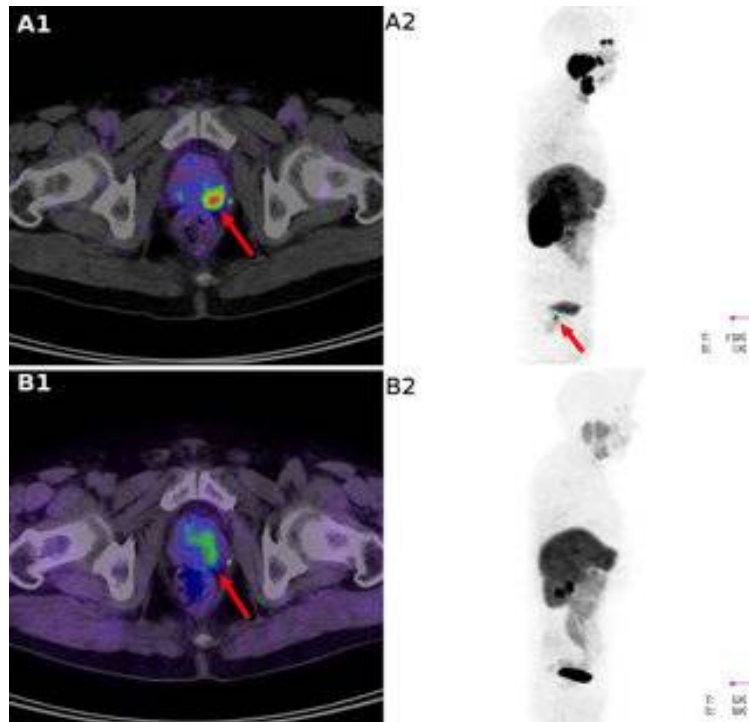


Figure 32: TEP/TDM au ^{68}Ga -PSMA montrant un foyer hypermétabolique prostatique gauche en faveur de rechute locale (98)

Ils (99) ont également fait une autre étude sur 37 patients présentant une rechute biochimique dont 28 patients sont traités par prostatectomie et 9 sont traités par la radiothérapie et la thérapie par privation d'androgène sans chirurgie.

L'âge moyen est de $69,3 \pm 7,1$ ans (fourchette 57-85, médiane 70,0), avec un score de Gleason (GSC) moyen de $7,4 \pm 1,1$ (intervalle 5-9, médiane 7,0) et un taux moyen de PSA de $11,1 \pm 24,1$ ng/ml (fourchette de 0,01-116, médiane 4,0 ng/ml) et ils ont tous bénéficié d'une TEP/TDM au 18-fluorométhylcholine et au ^{68}Ga -PSMA-11

En Résultats ; Au total, 78 lésions sont détectées chez 32/37 patients avec la TEP/TDM au 68Ga-PSMA-11 et 56 lésions sont détectées chez 26/37 patients avec la choline.

Chez cinq patients, aucune lésion n'est détectée par les deux méthodes.

A savoir que toutes les lésions détectées par la TEP/TDM au 18F-fluorométhylcholine sont également vues par la TEP/TDM au 68Ga-PSMA-11.

Pour la TEP/TDM au 68Ga-PSMA-11, avec des valeurs de PSA inférieures ou égales à 2,82 ng/ml, au moins une lésion caractéristique du CP est identifiée chez 68,8 % des patients, tandis que les autres patients présentent des lésions pathologiques pour des valeurs de PSA supérieures à 2,82 ng/ml.

En utilisant le même seuil pour la TEP/TDM à la choline , 43,8 % des patients présentaient au moins une lésion à des niveaux de PSA de 2,82 ng/ ml.

Parmi les 78 lésions caractéristiques, 40 ont été définies comme des métastases ganglionnaires, 23 comme des métastases osseuses, 10 comme des rechutes locales et 5 comme des métastases des tissus mous (1 paroi pelvienne, 1 hépatique, 1 de la graisse rétro-vésicale et 2 métastases pulmonaires, toutes les 5 confirmées par histologie).

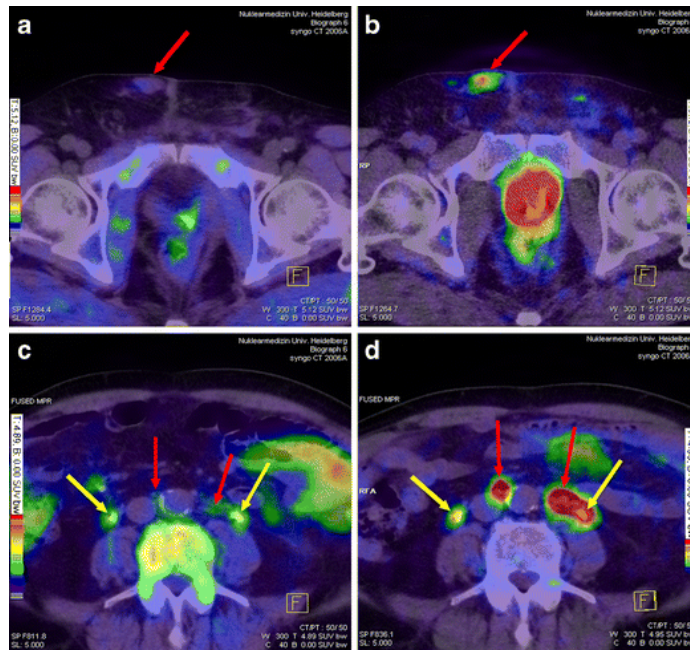


Figure 33: La différence entre la TEP au 18F-fluorométhylcholine et la TEP au 68Ga-PSMA chez deux patients (99)

Patient 1 âgé de 67 ans (a, b) après échec de prostatectomie avec un Gleason de 9 et un PSA 0,01ng/ml et patient 2 âgé de 81 ans (c, d) avec un Gleason 7 et PSA 116ng/ml après échec d’hormonothérapie

Les flèches rouges indiquent une métastase nodulaire de la région sous cutanée pelvienne (a, b, confirmée histologiquement) et de petits ganglions lymphatiques (c, d) qui présentent une captation de traceur clairement pathologique en TEP/TDM au 68GaPSMA (b et d) uniquement. Les flèches jaunes indiquent les deux uretères cathétérisés (c,d). Le patient 1 présentait une valeur minimale de PSA (0,01 ng/ml) malgré des lésions tumorales visibles. Le ligand PSMA est donc capable de détecter les CP peu différenciés.

a+c Fusion de la TEP au 18F-fluorométhylcholine et du TDM ,b+d fusion de la TEP au 68Ga-PSMA et TDM.

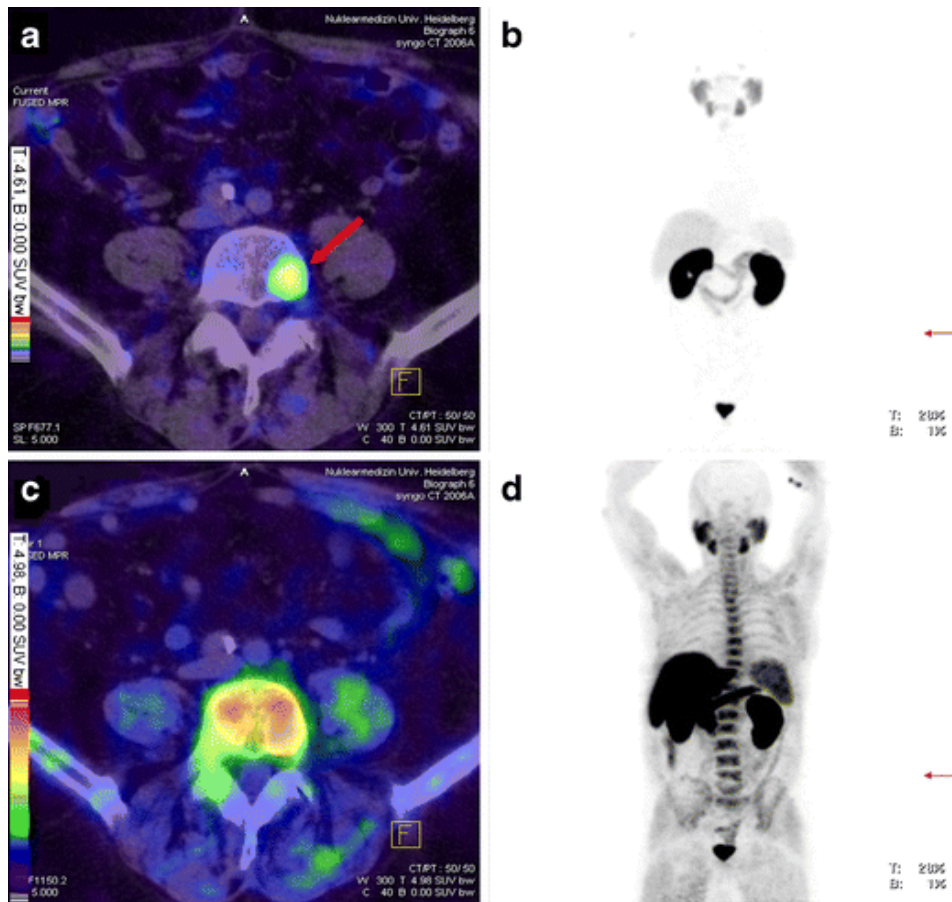


Figure 34: Aspect de métastase entre TEP choline et TEP PSMA (99)

Patient âgé de 64 ans avec un Gleason de 9 et un PSA de 0,10ng/ml après échec d'hormonothérapie. La flèche rouge pointe vers une métastase vertébrale visible uniquement en TEP/TDM au 68Ga-PSMA (a). En raison de l'activité de fond physiologique élevée dans la colonne vertébrale, les métastases vertébrales sont généralement difficiles à détecter en TEP à la choline (c).

b) La supériorité diagnostique de la TEP au 68Ga-PSMA-11 par rapport à la TEP au 18F-Fluciclovine

Calais et Al (100) ont fait une étude en 2017 sur 10 patients en rechute biochimique qui ont bénéficié d'un examen TEP/TDM du corps entier avec le 68Ga-PSMA-11 et le 18F-Fluciclovine

Voici le protocole thérapeutique primaire de ces 10 patients :

- six patients ont subi une prostatectomie radicale uniquement
- un patient a subi une prostatectomie radicale, une radiothérapie adjuvante
- un patient a subi une prostatectomie radicale, une thérapie par privation d'androgène et une radiothérapie adjuvante
- Deux ont reçu une thérapie primaire combinant une radiothérapie, une curiethérapie et une thérapie par privation d'androgène

Le délai médian entre les 2 examens était de 2,2 mois (intervalle, 0,2-4,2 mois). Les taux médians de PSA étaient de 1,0 ng/mL (moyenne, 4,7 ng/mL ; plage, 0,13-18,1 ng/mL) et de 1,1 ng/mL (moyenne, 6,2 ng/mL ; plage, 0,24-31,3 ng/mL) au moment de la TEP/TDM au 18F-fluciclovine et au 68Ga-PSMA-11, respectivement.

Les Résultats ont objectivé:

La TEP/TDM au 18F-fluciclovine a détecté des sites de récurrence que chez 2/10 patients (20 %), tandis que la TEP/TDM au 68Ga-PSMA-11 a détecté des sites de récurrence chez 7/10 patients (70 %).

Pour les 2 patients positifs à la TEP/TDM au ^{18}F -fluciclovine ; la TEP/TDM au ^{68}Ga -PSMA-11 a objectivé une implication supplémentaire concernant les métastases ganglionnaires.

Ainsi, la TEP utilisant le ^{68}Ga -PSMA-11 a montré selon cette étude un taux de détection plus élevé que celui de la TEP au ^{18}F -Fluciclovine pour les rechutes ganglionnaires.

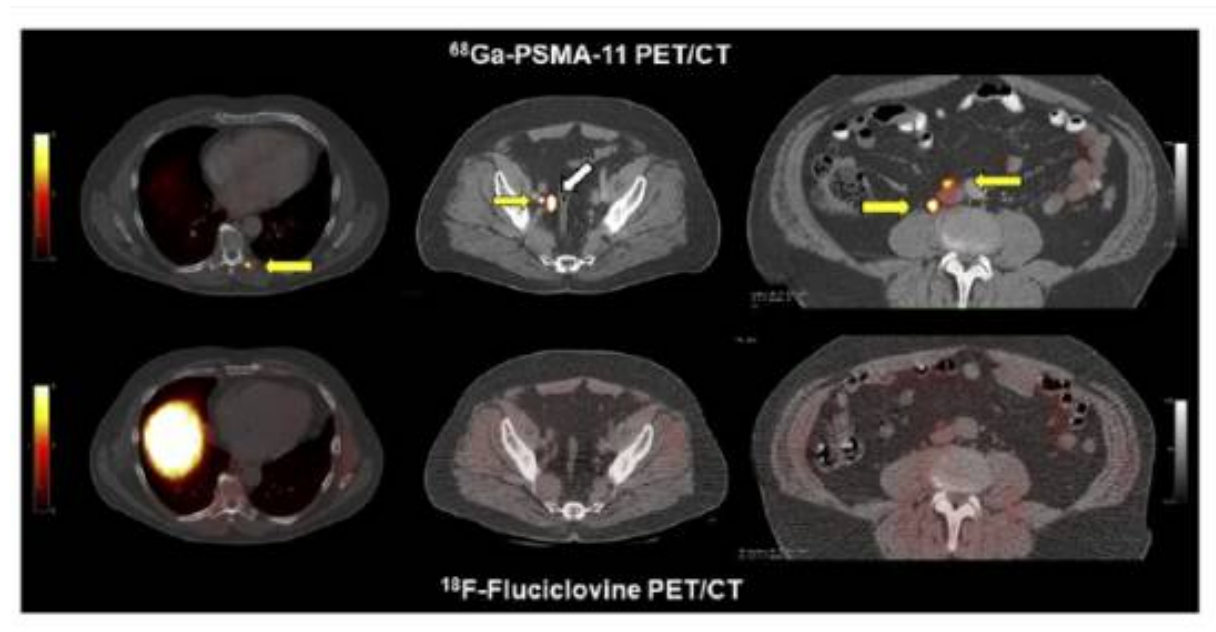


Figure 35: la différence entre TEP/TDM au ^{68}Ga -PSMA-11 et TEP/TDM au ^{18}F -fluciclovine chez le même patient. Patient de 65 ans avec un Gleason de 7 et un taux de PSA de 7,8ng/ml qui a reçu comme traitement initial une radiothérapie, une curiethérapie et une thérapie par privation d'androgène. Il présentait des résultats négatifs à la TEP/TDM au ^{18}F -fluciclovine mais des résultats positifs à la TEP/TDM au ^{68}Ga -PSMA-11. Les flèches jaunes montrent un foyer intense de captation au niveau de la 8 -ème vertèbre dorsale , au niveau du ganglion lymphatique iliaque externe droit et le ganglion lymphatique rétropéritonéal. Il n'y avait pas de captation dans les structures correspondantes sur la TEP/TDM au ^{18}F -fluciclovine. (100)

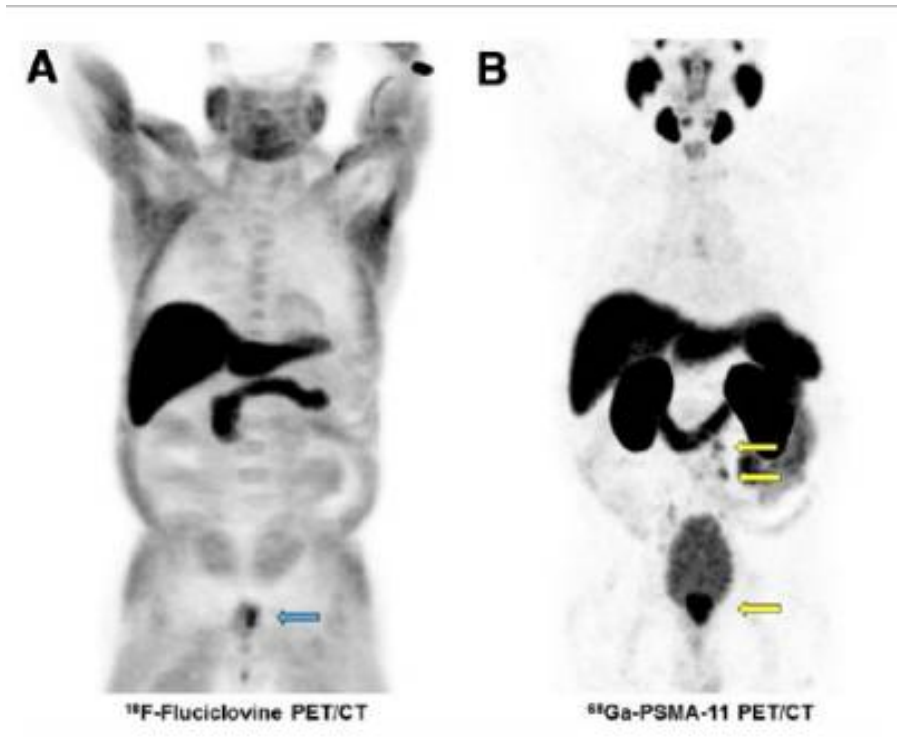


Figure 36: Projection d'intensité maximale de la TEP au ^{18}F -fluciclovine (A) et de la TEP au ^{68}Ga -PSMA-11 (B) chez un Patient de 63 ans avec un Gleason de 8 et un taux de PSA de 20,6ng/ml qui a reçu comme traitement initial une radiothérapie, une curiethérapie et une thérapie par privation d'androgène. La flèche bleue indique une captation faible et limitée dans la prostate gauche. Les flèches jaunes indiquent une captation diffuse et intense dans la glande prostatique et dans le ganglion lymphatique extra pelvien. (100)

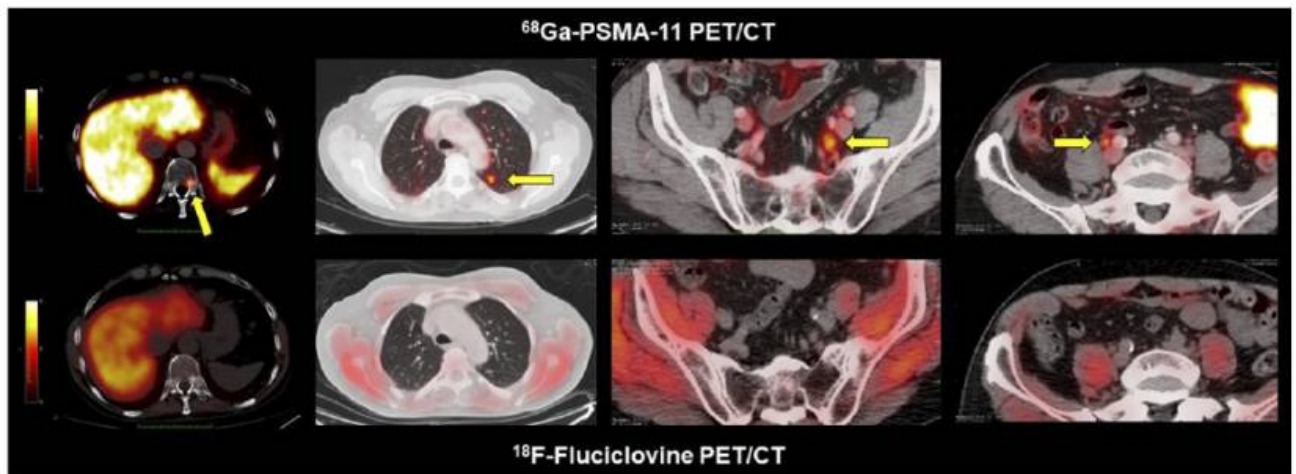


Figure 37: la différence entre TEP/TDM au ^{68}Ga -PSMA-11 et TEP/TDM au ^{18}F -fluciclovine chez le même patient . Patient de 76 ans avec un Gleason de 7 et un taux de PSA de 7,17ng/ml qui a reçu comme traitement initial une prostatectomie radicale en 2009 et en 2012 une radiothérapie de sauvetage et une thérapie par privation d'androgène. Il avait des résultats négatifs à la TEP/TDM au ^{18}F -fluciclovine et des résultats positifs à la TEP/TDM au ^{68}Ga -PSMA-11. Les flèches montrent une captation au niveau de la 11 -ème vertèbre dorsale, des micronodules pulmonaires, une captation au niveau des ganglions pré sacré et iliaque commun. Il n'y avait pas de captation dans les structures correspondantes sur la TEP/TDM au ^{18}F -fluciclovine. (100)

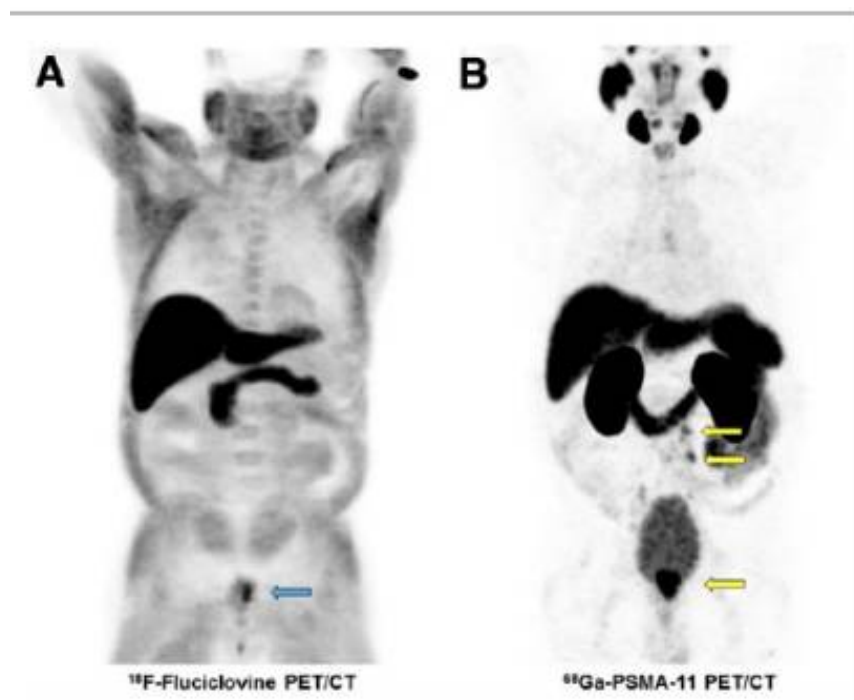


Figure 38: Projection d'intensité maximale de la TEP au 18F-fluciclovine (A) et de la TEP au 68Ga-PSMA-11 (B) chez un Patient de 74 ans avec un Gleason non défini et un taux de PSA de 5ng/ml qui a reçu comme traitement initial une prostatectomie radicale avec une radiothérapie adjuvante en 2008. Par la suite il a été mis sous thérapie par privation d'androgène de 2013 jusqu'à 2017. Les flèches indiquent une captation intense au niveau des ganglions lymphatiques pelviens, abdominaux, thoraciques et supra claviculaires. Les ganglions lymphatiques correspondants sur la TEP au 68Ga-PSMA-11 n'ont pas montré de captation sur la TEP au 18F-fluciclovine. (100)

c) La corrélation entre taux de PSA et sensibilité de la TEP au ⁶⁸Ga-PSMA et sa supériorité face au TDM :

Une étude d'Eiber et AL (101) en 2015 a été faite sur 248 patients en rechute biochimique avec un PSA médian de 1,99ng/mL (intervalle 0,2-59,4ng/mL).

222/248 (89,5 %) patients ont présenté des résultats pathologiques à la TEP/TDM au ⁶⁸Ga-PSMA-ligand. Les taux de détection étaient de 96,8 %, 93,0%, 72,7 % et 57,9 % pour des taux de PSA ≥ 2 , 1-2, 0,5-1 et 0,2-0,5ng/mL, respectivement.

Alors que les taux de détection augmentent avec la vélocité du PSA (81,8%, 82,4 %, 92,1 % et 100 % pour < 1 , 1-2, 2-5 et ≥ 5 ng/mL/an, respectivement).

La TEP au ⁶⁸Ga-PSMA-ligand par rapport à la TDM a fourni exclusivement des résultats pathologiques chez 81 (32,7 %) patients. Chez 61 (24,6 %) patients, elle a exclusivement identifié des régions supplémentaires impliquées. En cas de score de Gleason plus élevé (≤ 7 vs. ≥ 8), l'efficacité de détection était significativement accrue.

Exemples illustratifs :

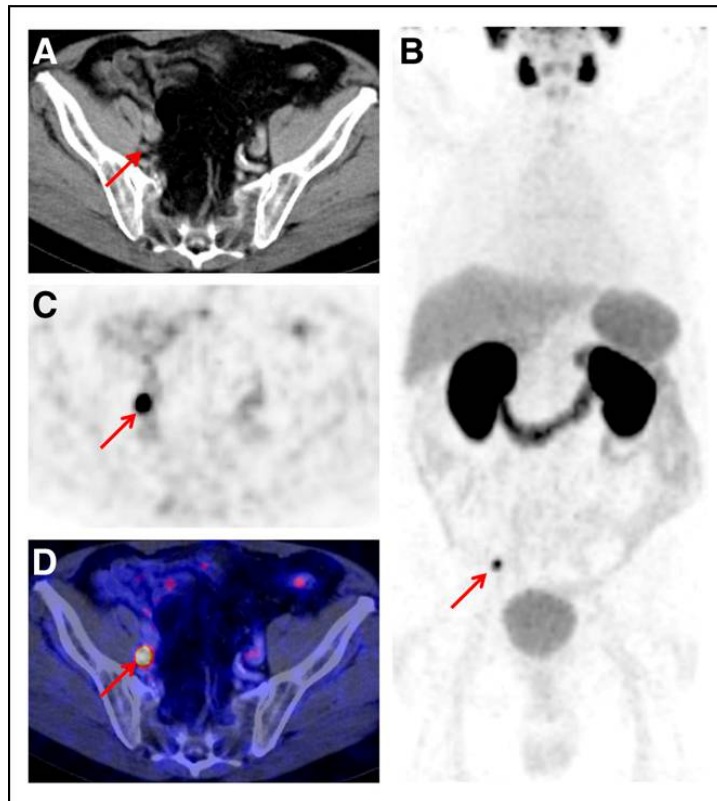


Figure 39: Ensemble d'images d'un patient de 75 ans avec un statut post-prostatectomie radicale (2000, Score de Gleason 5), radiothérapie (09/2011) et augmentation de la valeur du PSA à 1,09 ng/mL (10/2013). (101)

Les images TDM (A) ne révèlent aucun résultat suspect avec un ganglion lymphatique de 5 mm derrière la veine iliaque externe droite. Les images TEP correspondantes (C) et les images TEP/TDM fusionnées (D) montrent un hypermétabolisme intense avec un rapport lésion/fond élevé dans ce petit ganglion lymphatique, indiquant une métastase ganglionnaire. La projection d'intensité maximale (MIP) du corps entier (B) montre ce ganglion lymphatique et ne révèle aucune autre lésion suspecte. Un prélèvement sélectif des ganglions lymphatiques a été effectué en 12/2013, qui a confirmé une seule métastase ganglionnaire.

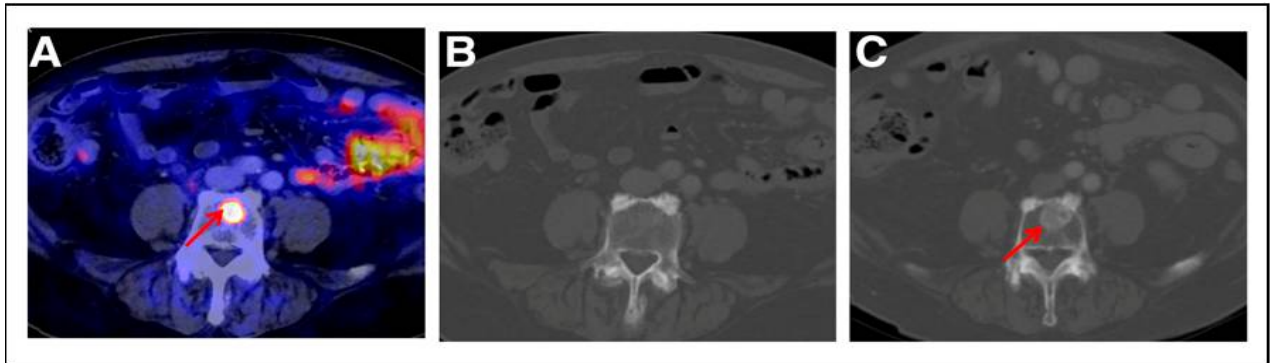


Figure 40: Ensemble d'images d'un patient de 73 ans avec un statut post-prostatectomie radicale (9/2013, Score de Gleason 9, nadir du PSA sous la limite de détection).

Augmentation de la valeur du PSA à 2,0 ng/mL (12/2013) et début du traitement antihormonal. L'image TEP/TDM fusionnée (A) montre un hypermétabolisme focal intense dans la colonne lombaire, sans lésion ostéoblastique suspecte sur l'image TDM correspondante (B). Quatre mois après la radiothérapie lombaire, une sclérose diffuse peut être trouvée sur une image TDM (C) indiquant une ostéocondensation de reconstruction post thérapeutique (101)

d) Discordance entre taux de PSA et sites métastatiques fixant le ⁶⁸Ga-PSMA-11 :

Dans une conférence faite par le professeur Richard Baum en 2018 portant sur le développement et les pratiques du Theranostic au niveau du Centre d'imagerie théranostique de Bad Berka, en Allemagne (102) .

Il a présenté à ses collègues un exemple d'un patient qui est atteint d'un cancer de la prostate, Gleason = 9 (4 + 5) et qui a subi une prostatectomie avec curage ganglionnaire il y a un mois. Par la suite, l'histologie a signalé une maladie résiduelle microscopique du lit opératoire alors que le PSA postopératoire était de 0.37.

99% de ses collègues urologues ont opté pour une radiothérapie externe afin de stériliser le lit opératoire, le professeur Richard Baum a toutefois suggéré une TEP au 68Ga-PSMA qui est revenue positive avec au total 14 lésions extra loge prostatique.

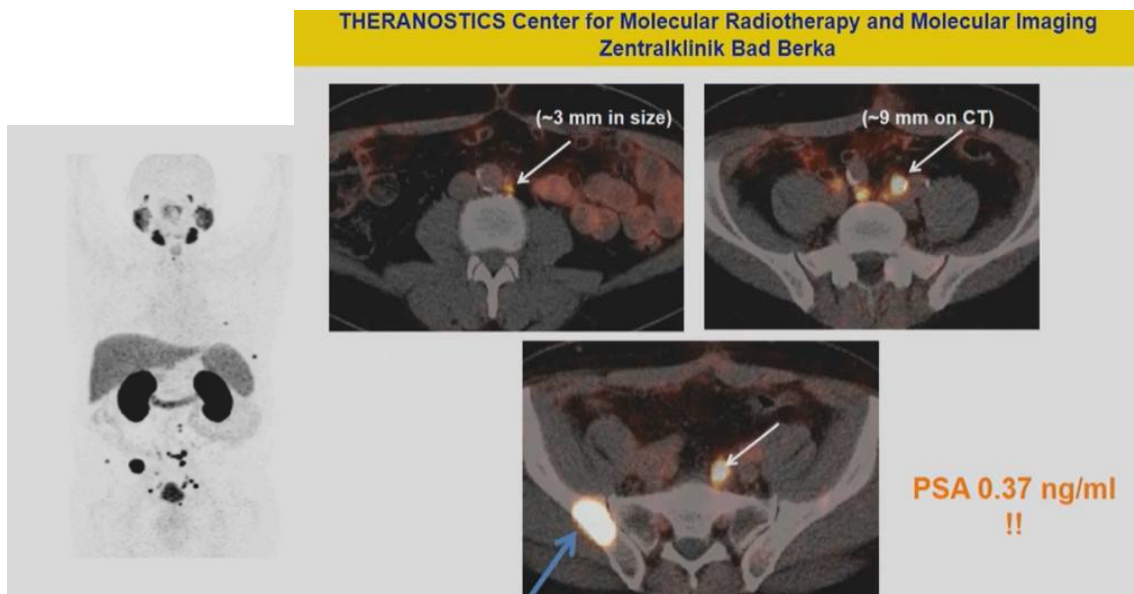


Figure 41: examen a la TEP 68Ga-PSMA montrant des ganglions lymphatiques de neuf millimètres et des métastases osseuses au niveau de la région pelvienne malgré un niveau de PSA de seulement 0,37ng/ml. (102)

A savoir que chez les patients atteints de cancer de la prostate avancé et différencié, un faible taux de PSA ne signifie pas une faible charge tumorale.

Une étude de **Schwarzenboeck et Al** (103) en 2017 portant sur deux patients en récurrence biochimique après échec d'une prostatectomie et traitement anti androgène avec des taux de PSA faible.

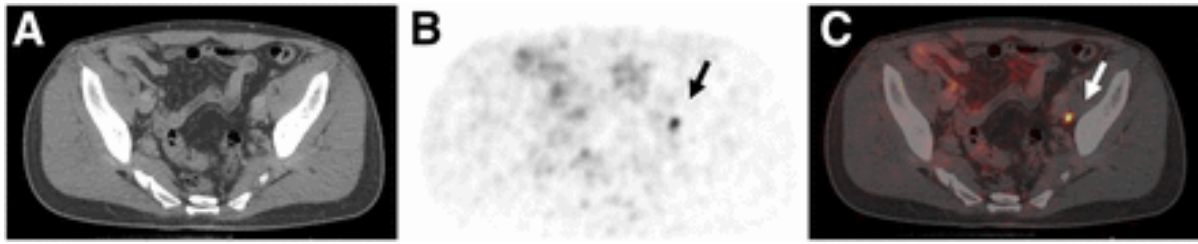


Figure 42: Patient de 63 ans présentant une récurrence biochimique (PSA de 0,21 ng/mL) après une prostatectomie radicale (score de Gleason de 7), une radiothérapie locale et une thérapie anti androgène. (103)

La TEP/TDM au ligand ^{68}Ga -PSMA montre un ganglion lymphatique solitaire iliaque gauche positif au radiotraceur (flèche). Images de tomographie trans axiale (A), de TEP (B) et de TEP/TDM fusionnée (C).

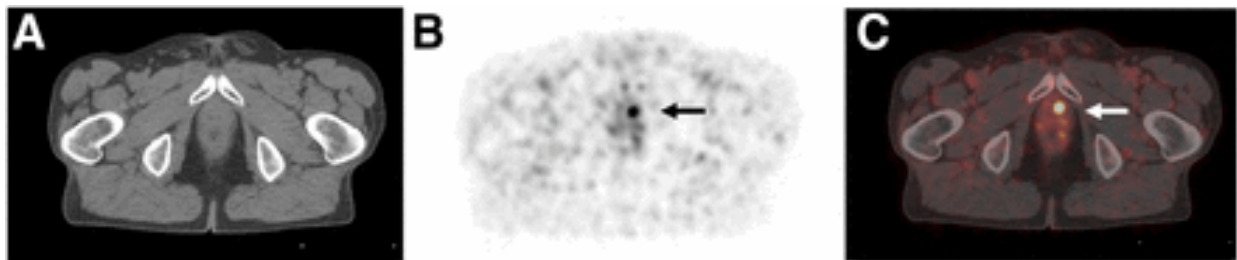


Figure 43: Un patient de 78 ans présentant une récurrence biochimique (PSA de 0,54 ng/mL) après une prostatectomie radicale et une thérapie anti androgène. (103)

La TEP/TDM au ligand ^{68}Ga -PSMA révèle une captation focale dans la fosse prostatique paramédiane gauche, indiquant une récurrence locale. A : Images de tomographie trans axiales B : images de TEP et C : les images de TEP/TDM fusionnées

e) Les autres avantages de la TEP/TDM au PSMA-11 :

Un autre avantage de cette imagerie PSMA au gallium est qu'il s'agit d'un « guichet unique », elle permet de détecter les tumeurs primaires, les métastases osseuses, les ganglions lymphatiques et des lésions dans n'importe quel organe, en un temps d'imagerie d'environ 20 minutes.

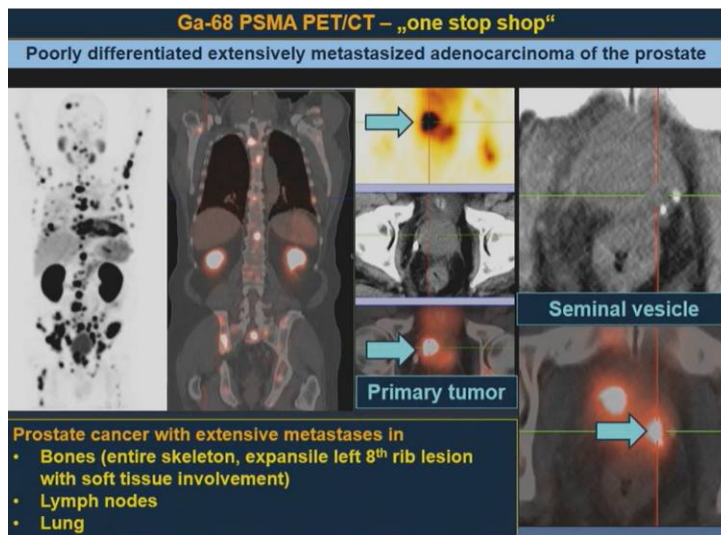


Figure 44: TEP/TDM au 68Ga-PSMA montrant un adénocarcinome prostatique peu différencié et fortement métastasé (102)

De plus il s'agit du premier traceur spécifique pour localiser les métastases de la moelle osseuse, ce qui est important en cas de scintigraphie osseuse et/ou TDM normales

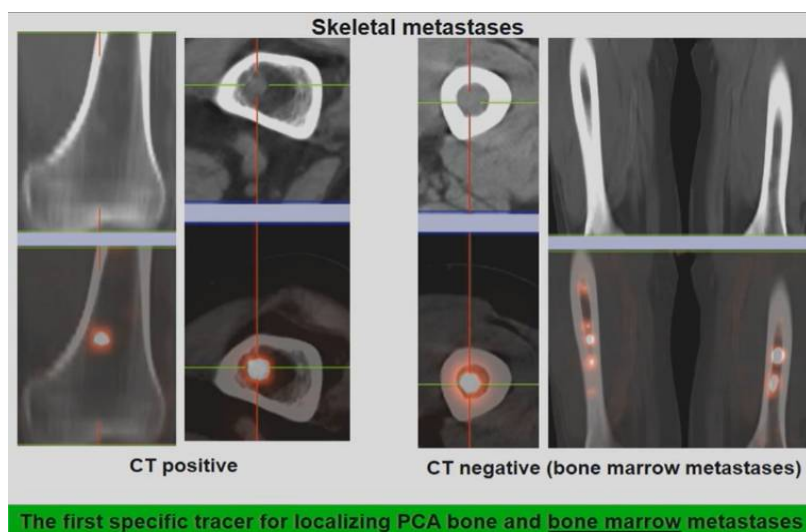


Figure 45: L'imagerie du scanner montre une corticale intacte alors que de nombreuses lésions au niveau de la moelle osseuse sont clairement visibles sur l'imagerie TEP/TDM au 68Ga-PSMA.(102)

F. Les options thérapeutiques :

Devant un échappement hormonal sous castration simple, la littérature propose l'introduction d'un AA afin d'obtenir un blocage androgénique complet (BAC) si ce n'est pas le cas initialement. Si l'échappement hormonal persiste sous le BAC, il est possible de proposer un changement de l'AA par le flutamide, le nilutamide ou bicalutamide à forte dose (150 mg/j). Si cela ne fonctionne pas le retrait du AA est recommandé après un délai de 4 semaines (6 semaines avec le bicalutamide)

Si ce changement n'arrive pas à régresser le taux du PSA ; voilà ce que propose la société française d'urologie.(104)

1. L'hormonothérapie de nouvelle génération :

a) L'enzalutamide : (105)

Commercialisé sous le nom de marque Xtand, est un anti androgène non stéroïdien de deuxième génération utilisé pour traiter le cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique et métastatique avant et après la chimiothérapie.

L'enzalutamide a été décrit pour la première fois en 2006 et a été le premier Anti androgène de deuxième génération à être introduit dans le traitement du cancer de la prostate en 2012.

L'enzalutamide agit comme un antagoniste silencieux sélectif du récepteur des androgènes (AR), la cible biologique des androgènes comme la testostérone et la dihydrotestostérone (DHT). Contrairement au bicalutamide, un AINS de première génération, l'enzalutamide ne favorise pas la translocation du RA vers le noyau cellulaire et empêche en outre la liaison du RA à ADN et du RA aux protéines Co activatrices.

L'enzalutamide se présente sous la forme d'une gélule de 40 mg. Il est pris par voie orale à la dose de 160 mg une fois par jour (quatre gélules).

Les effets secondaires notables de l'enzalutamide observés lors des essais cliniques comprennent la gynécomastie, la fatigue, la diarrhée, les bouffées de chaleur, les maux de tête, le dysfonctionnement sexuel et, moins fréquemment, les crises d'épilepsie. D'autres effets secondaires "courants" signalés lors des essais cliniques comprennent la neutropénie, les hallucinations visuelles, l'anxiété, les troubles cognitifs, les troubles de la mémoire, l'hypertension, la peau sèche et le prurit.

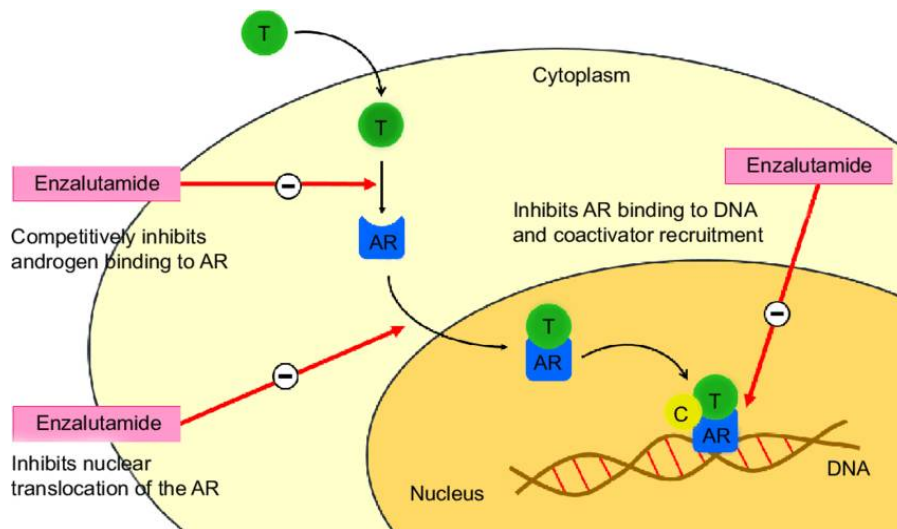


Figure 46: le mécanisme d'action de l'enzalutamide (R, récepteur d'androgène ; T, testostérone ; C, coactivateurs) (106)

b) L'apalutamide : (107)

Commercialisé entre autres sous le nom de marque Erleada, est un anti androgène non stéroïdien (AINS) de deuxième génération qui est utilisé dans le traitement du cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration.

L'apalutamide a été décrit pour la première fois en 2007 et a été approuvé pour le traitement du cancer de la prostate en février 2018. Il a été le premier médicament à être approuvé spécifiquement pour le traitement de la NM-CRPC.

L'apalutamide agit comme un antagoniste silencieux compétitif et sélectif du récepteur des androgènes (RA), via le domaine de liaison au ligand. Sur le plan structurel et pharmacologique, il est similaire à l'enzalutamide, mais présente certains avantages, notamment une activité anti androgénique plus élevée ainsi qu'une distribution dans le système nerveux central plus réduite. De ce fait il présente moins effets secondaires centraux notamment pour les crises d'épilepsie.

L'apalutamide se présente sous la forme d'une gélule. Il est pris par voie orale à la dose de 240 mg une fois par jour.

Les effets secondaires de l'apalutamide comprennent la fatigue, les nausées, les douleurs abdominales, la diarrhée, l'hypertension artérielle, les éruptions cutanées, les chutes, les fractures osseuses et une thyroïde sous-active. Dans de rares cas, il peut provoquer des crises d'épilepsie.

c) Darolutamide : (108)

Commercialisé sous le nom de marque Nubeqa, est un médicament anti androgène et agit comme un antagoniste sélectif du récepteur des androgènes (AR)

Il est approuvé pour une utilisation concomitante avec un agoniste ou un antagoniste de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) ou une orchidectomie bilatérale dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC).

Il est utilisé à la dose de 600 mg par voie orale deux fois par jour (1 200 mg/jour au total). Chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance hépatique modérée, le darolutamide est utilisé à la dose de 300 mg par voie orale deux fois par jour (600 mg/jour au total).

Les effets secondaires du darolutamide ajouté à la castration peuvent inclure la fatigue, l'asthénie, des douleurs dans les bras et les jambes et des éruptions cutanées.



Figure 47: NUBEQA (109)

d) L'acétate d'abiratérone : (110)

commercialisé entre autres sous le nom de marque Zytiga, est une prodrogue de l'abiratérone. C'est un inhibiteur sélectif de la biosynthèse des androgènes.

Il agit en bloquant le cytochrome P450 c17 (CYP17) qui se manifeste par deux enzymes, la 17 α -hydroxylase et la 17,20-lyase qui jouent un rôle important dans la stéroïdogénèse.

De ce fait, l'inhibition de l'activité du CYP17A1 par l'acétate d'abiratérone diminue les taux circulants d'androgènes tels que la DHEA, la testostérone et la dihydrotestostérone (DHT).

L'acétate d'abiratérone est pris à une dose est de 1 g/j (4 comprimés de 250 mg en une prise quotidienne) en association avec de la prednisone ou de la prednisolone à faible dose (10 mg/j).

Il est indiqué chez les patients atteints d'un CP métastatique résistant à la castration, asymptomatiques ou peu symptomatiques chimio naïf et chez ceux dont la maladie a évolué malgré la chimiothérapie.

Les effets secondaires les plus fréquents sont les infection des voies urinaires, l'hypokaliémie, l'hypertension artérielle, la diarrhée et l'œdème périphérique.

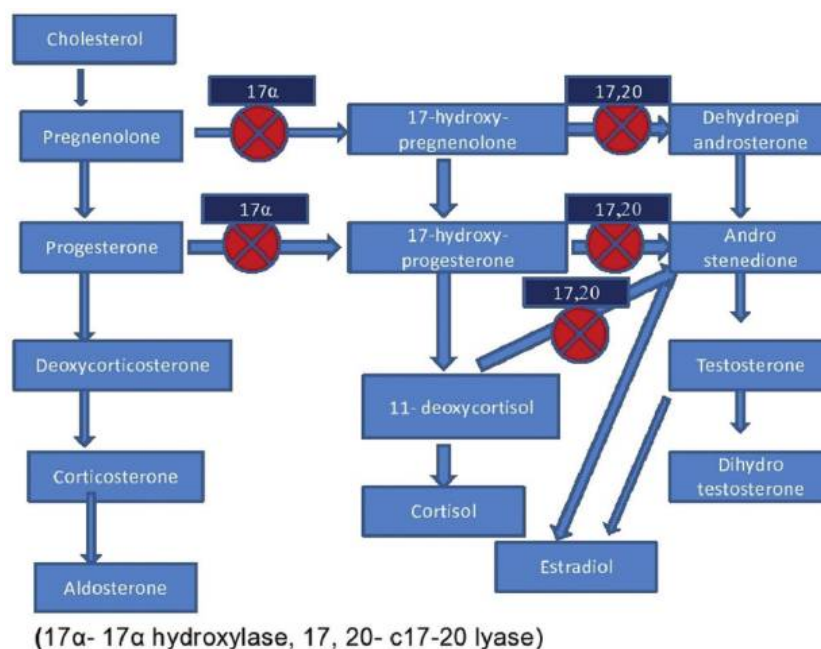


Figure 48: Mode d'action de L'acétate d'abiratérone (110)

2. La chimiothérapie :

a) Le docétaxel (DTX ou DXL) : 111-112

Commercialisé entre autres sous le nom de marque Taxotere, est un agent antinéoplasique qui possède un mécanisme d'action unique en tant qu'inhibiteur de la mitose cellulaire. C'est un médicament de chimiothérapie de première ligne.

L'activité cytotoxique du docétaxel s'exerce en favorisant et en stabilisant l'assemblage des microtubules, tout en empêchant la dépolymérisation/le désassemblage physiologique des microtubules en l'absence de GTP. Cela entraîne une diminution significative de la tubuline libre, nécessaire à la formation des microtubules et aboutit à l'inhibition de la division cellulaire mitotique entre la métaphase et l'anaphase, empêchant ainsi la multiplication de nouvelles cellules cancéreuses.

Comme les microtubules ne se désassemblent pas en présence du docétaxel, ils s'accumulent à l'intérieur de la cellule et provoquent le déclenchement de l'apoptose.

Il est utilisé à la dose de 75 mg/m² toutes les trois semaines associé à 10 mg/j de prednisone par injection veineuse lente.

Comme le docétaxel est un agent spécifique du cycle cellulaire, il est cytotoxique pour toutes les cellules en division dans le corps, ce qui inclut les cellules tumorales ainsi que les follicules pileux, la moelle osseuse et d'autres cellules germinales.

Les effets secondaires courants comprennent la perte de cheveux, la cytopénie, l'engourdissement, l'essoufflement, les nausées, les vomissements et les douleurs musculaires.

Cependant, 1 à 5 % des patients prenant du docétaxel peuvent développer une pneumotoxicité grave. Les patients peuvent présenter un essoufflement à l'effort et une désaturation qui doivent être détectés rapidement.

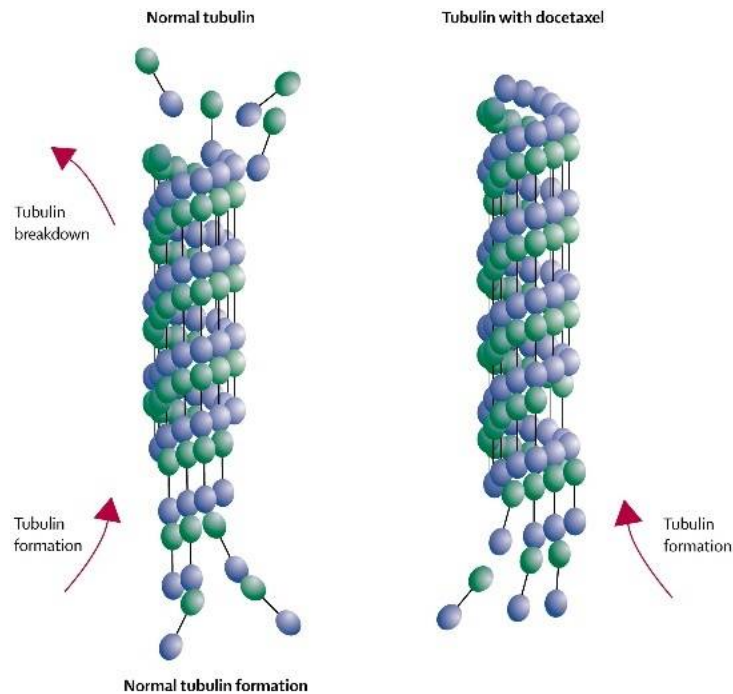


Figure 49: Effet du docétaxel sur la fonction des microtubules (112)

b) Le cabazitaxel : (113)

Commercialisé sous le nom de marque Jevtana, est un taxane semi synthétique et un agent antinéoplasique qui est actuellement utilisé dans le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration après échec du docétaxel. Il constitue la chimiothérapie de deuxième ligne.

Le cabazitaxel a été développé par Sanofi-Aventis et a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis pour le traitement du cancer de la prostate hormono-résistant en juin 2010.

C'est un inhibiteur des microtubules, en effet les taxanes améliorent la stabilisation des microtubules et inhibent la mitose et la division cellulaires. En outre, les taxanes empêchent la signalisation du récepteur des androgènes (AR) en liant les microtubules cellulaires et la protéine motrice associée aux microtubules, la dynéine, ce qui évite la translocation nucléaire de l'AR.

Le cabazitaxel est indiqué a raison de 20 mg/m² IV sur une heure toutes les trois semaines en association avec la prednisone orale 10 mg une fois par jour après échec de traitement à base de docétaxel.

Parmi les effet secondaires, nous retrouvons : fièvre, engourdissement ou picotement, nausées, vomissements, perte d'appétit, constipation, diarrhée, sensation de fatigue, hématurie, douleurs articulaires ou perte de cheveux.

La chimiothérapie présente une utilité limitée dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration en raison de la concentration réduite des molécules médicamenteuses qui atteignent les tumeurs qu'elles sont censées traiter, du développement d'une résistance au traitement pendant la thérapie et, bien sûr, les nombreux effets secondaires associés à l'utilisation des médicaments.



Figure 50: solution injectable JEVANA 40MG/ML (60MG/1,5ML) solution à diluer et solvant (114)

3. Traitement des métastases osseuses :

a) Le denosumab: (115)

Le denosumab (Xgeva®) est un anticorps monoclonal (IgG2) humain qui cible le RANKL, un ligand du récepteur RANK, et est indiqué en cas de métastases osseuses.

A savoir que le remodelage osseux est le processus par lequel le corps élimine continuellement le vieux tissu osseux et le remplace par du nouvel os. Il est dirigé par différents types de cellules, notamment les ostéoblastes, les ostéoclastes et les ostéocytes.

Les précurseurs des ostéoclastes, appelés pré-ostéoclastes, expriment des récepteurs de surface appelés RANK (receptor activator of nuclear factor-kappa B). RANK est un membre de la superfamille des récepteurs du facteur de nécrose tumorale (TNFR).

Le RANK est activé par le RANKL (le RANK-Ligand), qui existe sous forme de molécules de surface cellulaire sur les ostéoblastes. L'activation de RANK par le RANKL favorise la maturation des pré-ostéoclastes en ostéoclastes. Le dénosumab inhibe cette maturation des ostéoclastes en se liant au RANKL et en l'inhibant.

Administré en sous-cutanée (120 mg toutes les quatre semaines) pendant au moins 1 an.

Le 17 décembre 2009, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) a émis un avis positif pour le dénosumab dans le traitement de la perte osseuse chez les hommes ayant subi un traitement d'hormono-ablation pour le cancer de la prostate et il a été autorisé à la commercialisation par la Commission européenne le 28 mai 2010.

Les effets secondaires les plus courants sont des douleurs articulaires et musculaires dans les bras ou les jambes. Il existe un risque accru d'infections telles que la cellulite, l'hypocalcémie, les réactions allergiques d'hypersensibilité, l'ostéonécrose de la mandibule et les fractures atypiques du fémur.

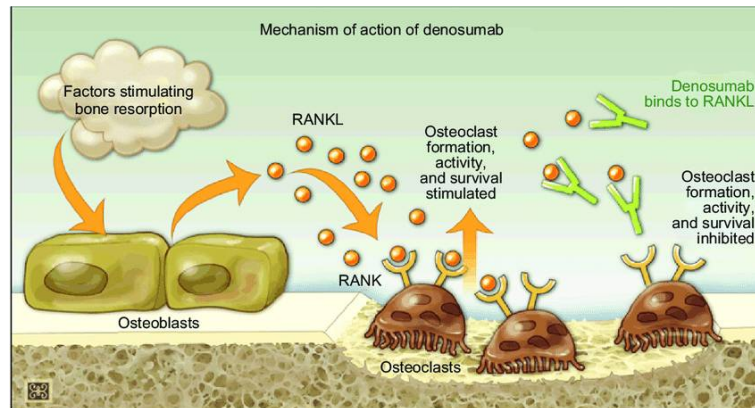


Figure 51: le mécanisme d'action du dénosumab (116) : Le dénosumab se lie à la cytokine RANKL, l'empêchant de se lier à son récepteur RANK.



Figure 52: la solution injectable de dénosumab (117)

b) Radium 223 : (118)

Le dichlorure de radium-223 (radium-223) est un produit radiopharmaceutique émetteur alpha, premier de sa catégorie, approuvé pour le traitement des patients atteints de CRPC présentant des métastases osseuses symptomatiques sans maladie métastatique viscérale connue.

Il imite le calcium en formant des complexes avec l'hydroxyapatite, un minéral osseux, qui cible spécifiquement les métastases osseuses. Le radium-223 cible de préférence la nouvelle croissance osseuse entourant les métastases osseuses tout en émettant des particules alpha dans le microenvironnement tumoral.

Les particules alpha ont un transfert d'énergie linéaire élevé avec une capacité accrue à induire des ruptures d'acide désoxyribonucléique double brin létales, provoquant ainsi des effets cytotoxiques plus importants sur les sites tumoraux métastatiques osseux. La taille relativement grande des particules et le transfert d'énergie linéaire élevé des particules alpha se traduisent par une courte portée effective de <math><100\ \mu\text{m}</math> (2-10 diamètres cellulaires) par rapport à d'autres radioisotopes, par conséquent, le radium-223 est ciblé sur les os avec un impact relativement faible sur les tissus myéloprolifératifs, ce qui minimise les effets indésirables associés à la myélosuppression par rapport aux radiopharmaceutiques de génération antérieure ciblant les os et utilisant des isotopes bêta et gamma.

Il est commercialisé sous le nom Xofigo (anciennement Alpharadin), sous la forme d'une solution contenant du chlorure de radium-223 (1100 kBq/ml) .

Le schéma actuellement recommandé et approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) est de 6 doses de radium-223 de 50 kBq/kg (1,35 μ Ci) IV, administrées à intervalles de 4 semaines

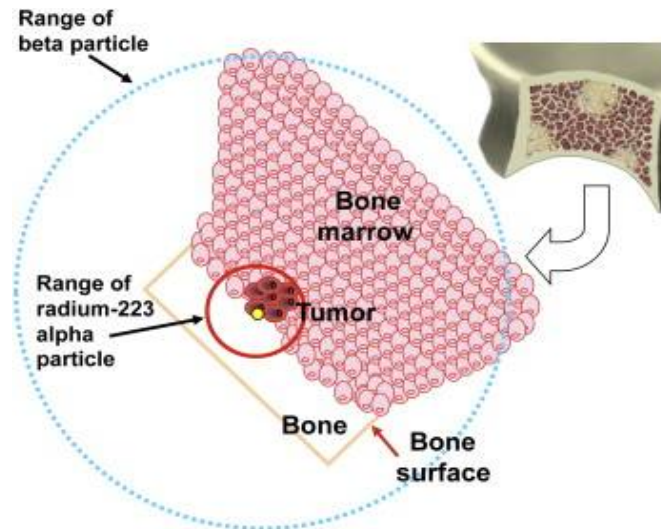


Figure 53: le mécanisme d'action du Radium 223 (118)

4. L'Immunothérapie : 119-120

L'immunothérapie du cancer (parfois appelée immuno-oncologie) consiste à stimuler le système immunitaire afin d'améliorer sa capacité naturelle à combattre la maladie.

Les immunothérapies peuvent être classées en deux catégories : actives et passives

Les thérapies cellulaires actives visent à détruire les cellules cancéreuses par la reconnaissance de marqueurs distincts appelés antigènes.

Dans les vaccins contre le cancer, l'objectif est de générer une réponse immunitaire à ces antigènes grâce à un vaccin. Actuellement, un seul vaccin (le sipuleucel-T pour le cancer de la prostate) a été approuvé.

Dans les thérapies à médiation cellulaire, comme la thérapie cellulaire CAR-T, les cellules immunitaires sont extraites du patient, génétiquement modifiées pour reconnaître les antigènes spécifiques de la tumeur, et renvoyées au patient. Les types de cellules qui peuvent être utilisés de cette manière sont les cellules tueuses naturelles (NK), les cellules tueuses activées par la lymphokine, les cellules T cytotoxiques et les cellules dendritiques.

Enfin, nous pouvons développer des anticorps spécifiques qui reconnaissent les cellules cancéreuses et les ciblent pour qu'elles soient détruites par le système immunitaire. Parmi les exemples de tels anticorps, citons le rituximab (ciblant CD-20), le trastuzumab (ciblant HER-2) et le cetuximab (ciblant EGFR).

Les thérapies par anticorps passifs visent à augmenter l'activité du système immunitaire sans cibler spécifiquement les cellules cancéreuses. Par exemple, les cytokines stimulent directement le système immunitaire et augmentent l'activité immunitaire.

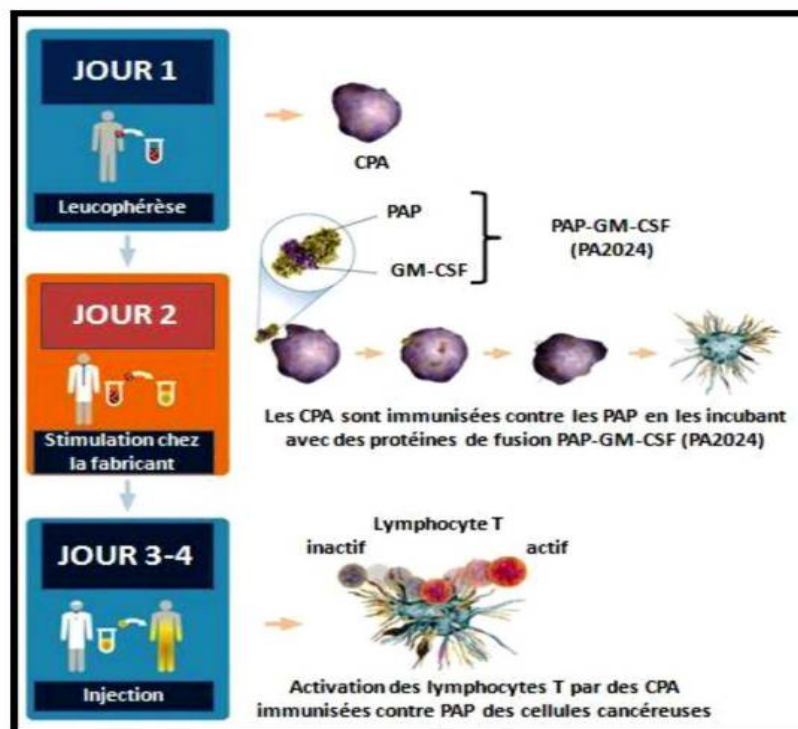
Le sipuleucel-T, est une immunothérapie cellulaire autologue. Il est indiqué pour le traitement du cancer de la prostate métastatique asymptomatique ou peu symptomatique résistant à la castration.

Le protocole thérapeutique consiste en trois perfusions intraveineuses (trois cycles) espacées de 15 jours. Tout autre traitement pouvant interférer avec le système immunitaire (chimiothérapie, corticoïdes) est déconseillé (risque de diminution de l'effet thérapeutique).

Le traitement se compose de trois étapes fondamentales :

- Les globules blancs du patient, principalement les cellules dendritiques, un type de cellules présentatrices d'antigènes (CPA), sont extraits lors d'une procédure de leucaphérèse.

- Le produit sanguin est envoyé dans un centre de production et incubé avec une protéine de fusion (PA2024) composée de deux parties :L'antigène phosphatase acide prostatique (PAP), qui est présent dans 95% des cellules cancéreuses de la prostate et un facteur de signalisation immunitaire, le facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF), qui favorise la maturation des APC.
- Le produit sanguin activé (APC8015) est renvoyé de l'installation de production au centre de perfusion et réinfusé au patient.



CPA : Cellule présentatrice d'antigène; PAP : Phosphatases acides prostatiques; GM-CSF : Granulocyte-monocyte colony stimulating factor

Figure 54: Le principe du traitement par le Sipuleucel-T. CPA : cellule présentatrice d'antigène ; PAP : phosphatases acides prostatiques ; GM-CSF : granulocyte-monocyte colony stimulating factor. (119)

G. Les indications thérapeutiques :

1. Cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique : (77)

Devant un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique à haut risque (PSADT<10mois) , il est indiqué d'associer un traitement par une hormonothérapie de nouvelle génération à une castration chimique continue (ADT). Cette association a montré un gain de survie sans métastases et de survie globale considérable. Comme le prouve ces trois études.

L'étude de SPARTAN a montré la supériorité du traitement par association d'une ADT avec l'apalutamide par rapport au traitement par ADT seule sur 1207 patients. Il en conclut que les patients sous ADT et apalutamide présentent un gain de survie sans métastase et de survie globale plus important (24 mois) par rapport aux autres (14 mois)

L'étude de PROSPER a montré la supériorité du traitement par association d'une ADT avec l'enzalutamide par rapport au traitement par ADT seule sur 1401 patients. Il en conclut que les patients sous ADT et enzalutamide présentent un gain de survie sans métastase et de survie globale plus important (22 mois) par rapport aux autres (11 mois)

L'étude de ARAMIS a montré la supériorité du traitement par association d'une ADT avec la darolutamide par rapport au traitement par ADT seule sur 1509 patients. Il en conclut que les patients sous ADT et enzalutamide présentent un gain de survie sans métastase et de survie globale sur 36 mois plus important (83%) par rapport aux autres (77%)

Du fait que ces trois molécules présentent une efficacité similaire, le choix est conditionné par les comorbidités du patient, le profil de tolérance et les possibles interactions médicamenteuses

Recommandations	Grade
S'assurer du diagnostic d'une résistance à la castration par un dosage de la testostéronémie	Fort
Chez un patient CRPC M0 en progression biologique à haut risque (définie par un temps de doublement du PSA inférieur ou égal à 10 mois), sans métastases décelable en scintigraphie osseuse et au TDM, il est recommandé de compléter la SAd par l'apalutamide, le darolutamide ou l'enzalutamide (ordre alphabétique).	Fort

Tableau 10: les recommandations de la société française d'urologie dans la prise en charge du cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (77)

2. Cancer de la prostate résistant à la castration métastatique : (77)

Le choix thérapeutique devant un cancer de la prostate résistant à la castration métastatique est complexe, il dépend essentiellement du traitement antérieur, de l'étendue de la maladie, sa différenciation, des préférences du patient et de ses comorbidités.

Actuellement, la prescription d'une HTNG (enzalutamide, abiratérone) en première ligne représente le choix principal pour les patients peu ou pas symptomatiques, en accord avec les recommandations françaises

Quant à la chimiothérapie, elle est privilégiée devant une différenciation neuroendocrine, ou en présence d'un échappement rapide après hormonothérapie initiale (inférieur à un an) ou en cas d'atteinte métastatique symptomatique.

Une prévention de l'apparition d'événements osseux en rapport avec les métastases osseuses et recommandé par le denosumab pour une durée de 24 mois.

OPTIONS THÉRAPEUTIQUES CHEZ LE MÉTASTATIQUE RÉSISTANT À LA CASTRATION

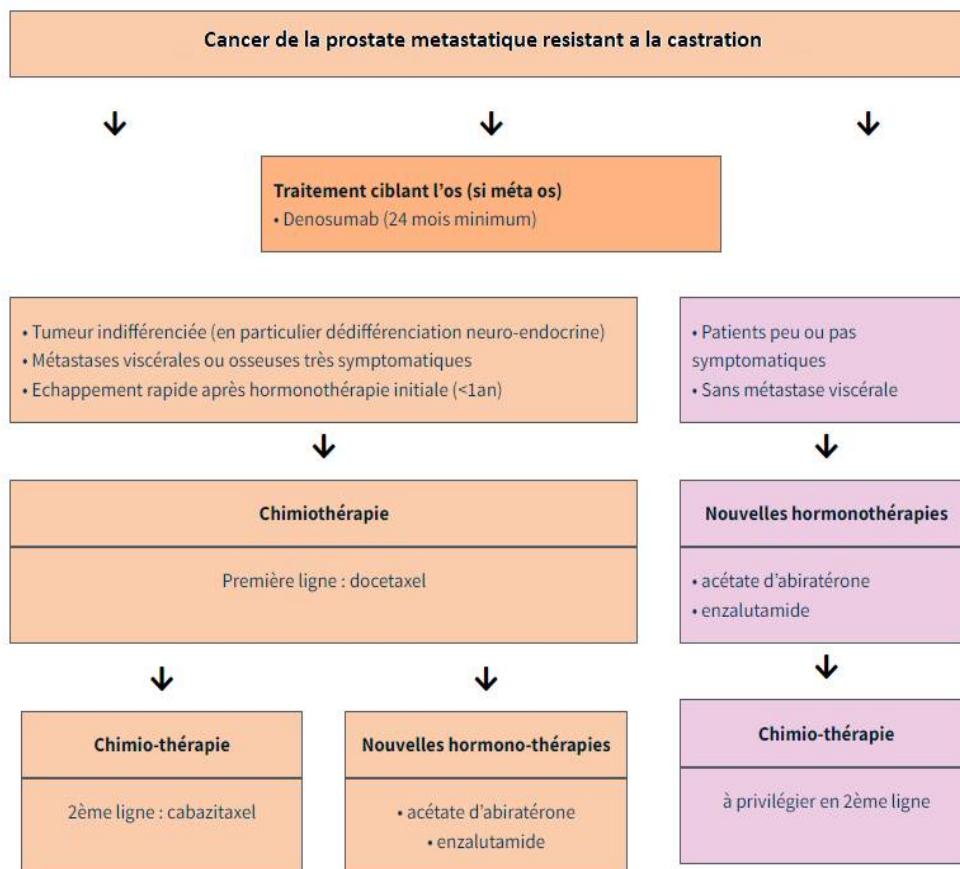
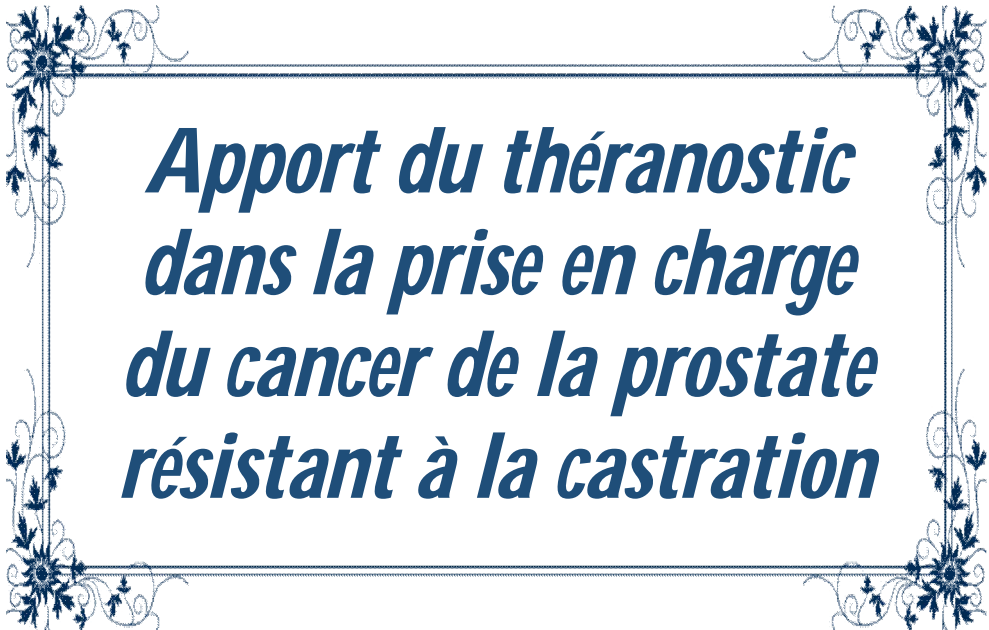


Figure 55 : les options thérapeutiques devant un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration d'après la société française d'urologie (120)

A decorative border with floral and scrollwork motifs in blue and black, framing the central text.

***Apport du théranostic
dans la prise en charge
du cancer de la prostate
résistant à la castration***

V. Apport du théragnostique dans la prise en charge du cancer de la prostate résistant à la castration :

A. Définition : (121)

Le terme théragnostique est une association de deux termes ; "thérapie" et "diagnostic". Ce terme a été inventé pour désigner les agents ou les techniques qui associent l'imagerie diagnostique à une thérapie ciblée. Cette intégration systématique de diagnostic et de thérapies ciblées s'inscrit dans le concept de médecine de précision personnalisée.

La plateforme théragnostique dans notre étude repose sur un couple de radio isotope pouvant être lié chacun à la même molécule vectrice spécifique.

- ✚ Un isotope d'imagerie émetteur de rayonnement γ ou β^+ qui identifie les lésions exprimant le PSMA ; le biomarqueur dont le statut est un indicateur prédictif de la réponse au traitement
- ✚ Et un isotope thérapeutique « compagnon » émetteur de rayonnement β^- ou α qui irradie les cellules cancéreuses pour les tuer tout en épargnant les tissus sains et les organes avoisinants

Le théragnostique est depuis longtemps un acteur majeur de l'histoire de la médecine nucléaire, et l'intérêt de l'utilisation des compagnons théragnostiques augmente à mesure que nous acquérons des connaissances de base sur les marqueurs biologiques pertinents et la synthèse d'agents qui ciblent ces biomarqueurs

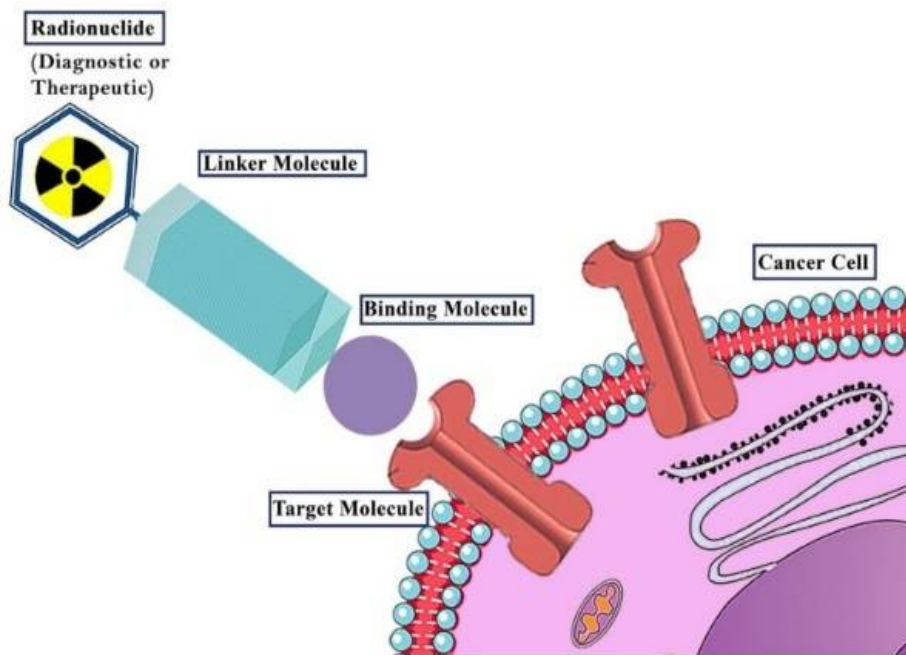


Figure 56: Le concept général des produits radiopharmaceutiques théranostic.

Un radionucléide est associé à un vecteur de ciblage (molécule de liaison). Le choix du radionucléide définit l'objectif du produit radiopharmaceutique. Les émetteurs γ ou β^+ sont utilisés pour le diagnostic tandis que les émetteurs β^- et α sont appliqués en thérapie. Le vecteur de ciblage guide le radiopharmaceutique vers sa cible spécifique (récepteurs). Pour combiner le radionucléide avec un vecteur de ciblage sans réduire son affinité pour sa cible, il faut normalement, selon le type de radionucléide, des structures de liaison (121)

B. Le début du théranostic: (122)

Le concept de radiotheranostic remonte à 1941, lorsque Saul Hertz, du Massachusetts General Hospital (Boston, Massachusetts), a utilisé l'iode radioactif pour le traitement de la thyrotoxicose. Ce fut le tournant de la médecine nucléaire et peu après, en 1942, la première publication sur le traitement de patients similaires a été publiée. L'iode est dans ce cas à la fois la molécule de ciblage pour le métabolisme thyroïdien et l'isotope diagnostique et thérapeutique (couple I123/131)

De nos jours, cette intégration exclusive du diagnostic et de la thérapie est courante. Le progrès le plus récent dans ce domaine est l'administration d'agents radiotheranostiques qui ciblent les récepteurs de la somatostatine (SSTR) dans les tumeurs neuroendocrines (TNE), les antigènes du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) dans le cancer du sein et l'antigène de la membrane spécifique de la prostate (PSMA) dans le cancer de la prostate (CP).

Les deux ligands (molécules vectrices) les plus courants pour le cancer de la prostate sont la PSMA-617 et la PSMA-I&T.

Cancer type and molecular target	Imaging	Therapy
Thyroid		
Sodium iodide symporter	¹²³ I/ ¹²⁴ I/ ¹³¹ I	¹³¹ I*
NET		
Somatostatin receptor agonists	⁶⁸ Ga DOTATATE/DOTATOC*	¹⁷⁷ Lu DOTATATE*
Somatostatin receptor antagonists	⁶⁸ Ga-NODAGA-JR11 or ⁶⁸ Ga-OPS202	¹⁷⁷ Lu-DOTA-JR11 or ¹⁷⁷ Lu-OPS201
Prostate cancer		
PSMA	⁶⁸ Ga PSMA-617	¹⁷⁷ Lu PSMA-617
GRP receptor	⁶⁸ Ga-NeoBOMBI	¹⁷⁷ Lu NeoBOMBI
Lymphomas, myeloma		
CXCR4	⁶⁸ Ga pentixafor	¹⁷⁷ Lu-pentixafor
CD20	¹¹¹ In-ibritumomab	⁹⁰ Y-ibritumomab*
Pheochromocytoma and paraganglioma		
Norepinephrine transporter	¹²³ I-MIBG	¹³¹ I-MIBG
Ovarian, breast		
Human EGF	²¹² Pb-TCMC-trastuzumab	²¹² Pb-TCMC-trastuzumab
Bone metastases		
New bone formation	⁹⁹ Tc-oxidronate	¹⁵³ Sm-Lexidronam*
Calcimimetic	⁹⁹ Tc, ¹⁸ NaF	²²³ Ra-dichloride*
Pancreatic ductal adenocarcinoma, colorectal cancer, head and neck cancer		
FAP1	⁶⁸ Ga-FAP1-2	¹⁵³ Sm-FAP1-2

For more comprehensive details see Herrmann K, et al. Lancet Oncology 2020; 21:e146-e156;⁵ Jadvar H, et al. Radiology 2018; 286: 388-400.⁶ * indicates FDA approved

DOTATOC, (DOTA-Phe-Tyr)-octreotide; DOTADATE, DOTA-0-Tyr¹-Octreotate; FAP1, fibroblast activation protein inhibitor; GRP, gastrin-releasing peptide; JR11, (Cpa-cyclo(d-Cys-amino-Phe-hydroorotic acid-D-4-amino-Phe(carbamoyl)-Lys-Thr-Cys)-D-Tyr-NH₂); MIBG, meta-iodobenzylguanidine; NODAGA (1,4,7-triazacyclononane,1-glutaric acid-4,7-acetic acid); TCMC, 2-(4-isothiocyanatobenzyl)-1, 4, 7, 10-tetraaza-1, 4, 7, 10-tetra-(2-carbamonyl methyl)-cyclododecane

Tableau 11: Des Exemples de paires théranostiques approuvées ou en cours de développement (122)

C. L'évolution du PSMA comme cible théranostique : (123-124)

Le ciblage du PSMA a été initialement réalisé par des anticorps monoclonaux. Le 7E11-C5.3 a été conjugué à l'acide diéthylènetriaminepentaacétique (DTPA) et radiomarcé avec ^{111}In pour l'imagerie par La tomographie par émission monophotonique TEMP (^{111}In -capromab pendetide, ProstaScint). Comme cet anticorps se lie à l'épitope cytoplasmique du PSMA, les résultats cliniques ont été plutôt décevants malgré l'approbation de la FDA en 1996, très probablement en raison de l'incapacité du radio ligand à atteindre la partie intracellulaire du PSMA et d'une mauvaise pharmacocinétique.

Plus tard, l'anticorps monoclonal humanisé J591 (HuJ591) qui cible le domaine extracellulaire du PSMA a été développé. Le HuJ591 radiomarcé est supérieur au ProstaScint dans la détection des métastases du cancer de la prostate dans les os et les tissus mous. L'un des inconvénients de l'utilisation du HuJ591 est toutefois son interaction non spécifique avec les immunoglobulines, ce qui ne permet pas de différencier l'inflammation et l'hyperplasie bénigne de la prostate des véritables lésions.

Le HuJ591 a également été marqué au ^{177}Lu et au ^{90}Y pour la radioimmunothérapie du cancer de la prostate métastatique.

Outre les anticorps, de petites molécules ciblant l'activité enzymatique du PSMA ont également été développées. Il existe trois grandes classes de composés ; à base de phosphore, de thiol et d'urée. Un grand nombre de ces inhibiteurs à base d'urée développés initialement à des fins de neuroprotection ont été marqués de manière appropriée avec divers radioisotopes pour l'imagerie TEMP et TEP et au ^{131}I , ^{177}Lu et ^{90}Y pour la radiothérapie interne du cancer de la prostate et d'autres types de cancer impliquant le PSMA

Les inhibiteurs du PSMA marqués au ^{68}Ga font également l'objet d'une attention soutenue en raison de la disponibilité commerciale du générateur $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$.

Parmi les différents dérivés de l'urée marqués au ^{68}Ga , le ^{68}Ga -PSMA-11 possède une grande stabilité thermodynamique vis-à-vis de Ga^{3+} et la lipophilie nécessaire pour favoriser la liaison du complexe ^{68}Ga -PSMA-11 avec la molécule PSMA liée aux cellules.

Comme vu précédemment, chez les patients présentant une récurrence biochimique devant un cancer de la prostate sous hormonothérapie, le ^{68}Ga -PSMA-11 a montré comparativement à la choline radiomarquée une plus grande absorption du traceur, un bruit de fond plus faible et un meilleur contraste des lésions cancéreuses, en particulier lorsque les taux sériques d'antigène prostatique spécifique (PSA) sont faibles.

Depuis 2013, la thérapie PSMA marquée au ^{131}I a été remplacée par des ligands thérapeutiques marqués au ^{177}Lu , tel que le PSMA-617.

D. Le PSMA-617 marqué au ^{177}Lu :

1. Le ^{177}Lu :

Le ^{177}Lu est un émetteur β^- d'énergie moyenne ($E_{\beta\text{max}} = 0,497 \text{ MeV}$), il présente des caractéristiques favorables pour le théranostic car les particules bêta émises ont un trajet court dans les tissus (moins de 2 mm), et déposent ainsi la plus grande partie de leur énergie dans la cible tumorale en limitant l'irradiation des tissus sains voisins

En outre, le Lu-177 émet des rayons gamma de faible énergie qui peuvent être utilisés pour obtenir une image de la tumeur en temps réel pendant le traitement.

Sa demi-vie relativement longue de 6,7 jours permet une période de traitement relativement longue après l'administration. De plus Il est compatible avec divers agents de ciblage, allant des peptides courts aux grandes biomolécules.

Le ^{177}Lu présente plusieurs avantages par rapport au ^{131}I , tels qu'une synthèse plus facile et une proportion plus faible de rayonnement γ , ce qui permet de réduire la durée d'hospitalisation et la toxicité

Le ^{177}Lu est produit dans les réacteurs nucléaires par des méthodes directes ou indirectes.

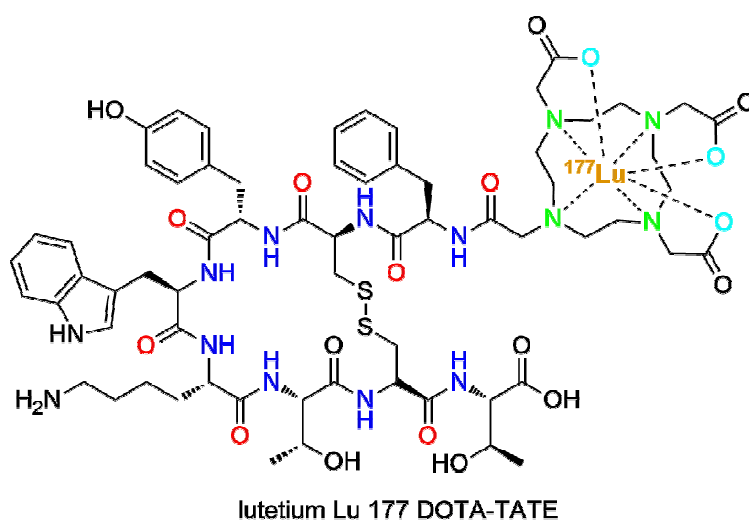
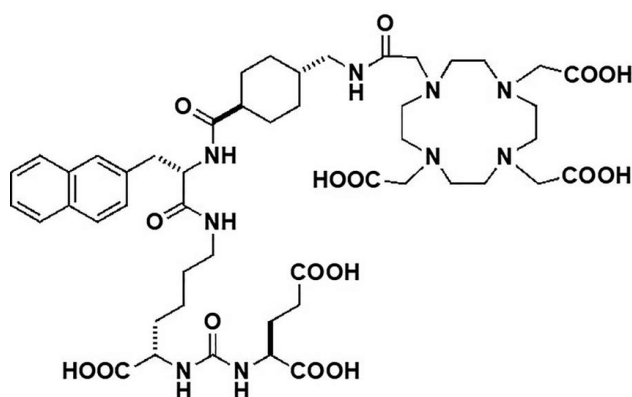


Figure 57: Le DOTA-TATE du lutétium Lu 177, Le DOTA-TATE peut être mis en réaction avec les radionucléides gallium-68 ($T_{1/2} = 68$ min), lutétium-177 ($T_{1/2} = 6,65$ d) et cuivre-64 ($T_{1/2} = 12,7$ h) pour former des produits radiopharmaceutiques destinés à l'imagerie par tomographie par émission de positons (TEP) ou à la thérapie par radionucléides. (126)

2. Le PSMA-617 : (127)

Le PSMA-617 est constitué du motif Glu-urée et du chélateur DOTA séparés par une région de liaison lipophile ; il présente les caractéristiques du PSMA-11 avec des raffinements supplémentaires en matière de pharmacocinétique, notamment une absorption rénale réduite.

Grâce au chélateur DOTA, ce ligand peut être marqué avec par exemple, ^{68}Ga , ^{44}Sc , ^{111}In , ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{213}Bi et ^{225}Ac . Par conséquent, il peut être utilisé à la fois pour l'imagerie et la thérapie.



PSMA-617

Figure 58: structure chimique du PSMA 617 (127)

3. La préparation du ^{177}Lu -PSMA-617 : (128)

À l'heure actuelle, les radiopharmacies hospitalières des établissements de santé, situés dans divers pays du monde, qui traitent des patients atteints du cancer de la prostate, sont engagées dans la préparation du ^{177}Lu -PSMA-617 en utilisant le protocole de chimie humide pour fournir une thérapie par radionucléides à ces patients.

Cependant, la fabrication de médicaments radiomarqués par le biais du protocole de chimie humide in situ comporte ses propres défis, tels que la préparation de diverses solutions et tampons de forces appropriées et la stabilité du bon pH après l'ajout de multiples ingrédients en présence d'un niveau d'activité élevé.

La formulation de kits lyophilisés dans lesquels tous les ingrédients nécessaires sont déjà présents de manière pré-optimisée facilite la préparation des doses de produits radiopharmaceutiques thérapeutiques pour les patients.

En gardant cela à l'esprit, GULERIA et AL (128) ont développé un kit PSMA-617 lyophilisé et utilisé pour la préparation de la dose clinique de ^{177}Lu -PSMA-617 avec une grande pureté radiochimique.

a) Formulation des kits PSMA-617 lyophilisés :

Les solutions mères de tampon HEPES (ou acide 4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipérazine éthane sulfonique), d'acide gentisique et d'hydroxyde de sodium (NaOH) sont préparées en dissolvant séparément 2,38 g d'HEPES, 1,0 g d'acide gentisique et 680 mg de NaOH dans 8,0 ml, 4,0 ml et 8,0 ml d'eau par La chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC), respectivement.

Une solution mère de PSMA-617 est également préparée en dissolvant 2 mg de l'agent de PSMA-617 dans 1,0 mL d'eau de qualité HPLC.

Pour la formulation des kits PSMA-617, des aliquotes sont prélevés des solutions mères de HEPES (1,48 g/5,0 mL), d'acide gentisique (0,5 g/2,0 mL) et de NaOH (170 mg/2,0 mL) et ajoutés dans un flacon en verre fraîchement autoclavé, suivis de l'ajout de 1,0 mL de solution de PSMA-617 (2,0 mg).

La solution obtenue (10,0 mL) est soigneusement mélangée, puis soumise à une filtration stérile à l'aide de filtres de 0,22 µm avant d'être distribuée dans des flacons en verre individuels.

Environ 0,5 ml de la solution stérile est distribuée dans chaque flacon de verre. Tous les flacons en verre sont fermés à l'aide de bouchons en caoutchouc à fente autoclavés et conservés pour être congelés pendant la nuit, d'abord à 0°C pendant 4 h puis à -38°C pendant 12 h.

Le contenu congelé des flacons en verre est ensuite soumis à une lyophilisation pendant 8 h, ce qui entraîne la formation d'une pastille sèche. Les flacons du kit, ainsi préparés, sont immédiatement stockés à 2-8°C jusqu'à leur utilisation ultérieure.

b) Préparation du ^{177}Lu -PSMA-617 à l'aide de la trousse PSMA-617 lyophilisée

Pour la préparation du ^{177}Lu -PSMA-617 à l'aide du kit PSMA-617, les cliniciens laissent le flacon lyophilisé du kit atteindre la température ambiante, puis ils le reconstituent avec 1,0 ml de solution saline normale (NaCl à 0,9 % dans de l'eau).

La poudre lyophilisée se dissout facilement pour former une solution claire et incolore.

Une solution de $^{177}\text{LuCl}_3$ est ajoutée dans le flacon du kit, et la solution obtenue est incubée dans un bain-marie maintenu à 95°C pendant 25 minutes, ce qui permet de formuler le complexe ^{177}Lu -PSMA-617 avec une grande pureté radiochimique.

4. Le mécanisme d'action du ^{177}Lu -PSMA-617 : (129)

Le ^{177}Lu -PSMA-617 est utilisé pour la thérapie par radio-ligand pour les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique PSMA-positif résistant à la castration qui ont déjà reçu d'autres options thérapeutiques telles que l'inhibition de la voie du récepteur des androgènes et la chimiothérapie à base de taxane.

Ce concept dit de radio-ligand-thérapie (RLT) vise à délivrer des rayonnements ionisants aux cellules tumorales tout en épargnant les tissus sains.

Le principe sous-jacent est la liaison chimique de l'émetteur de particules (^{177}Lu) à une molécule de reconnaissance antigénique (PSMA-617). Après s'être lié au récepteur PSMA, le ^{177}Lu -PSMA-617 est internalisé dans les cellules PSMA positives et libère des particules β et γ ce qui entraîne des dommages au niveau de l'ADN, conduisant à la mort cellulaire.

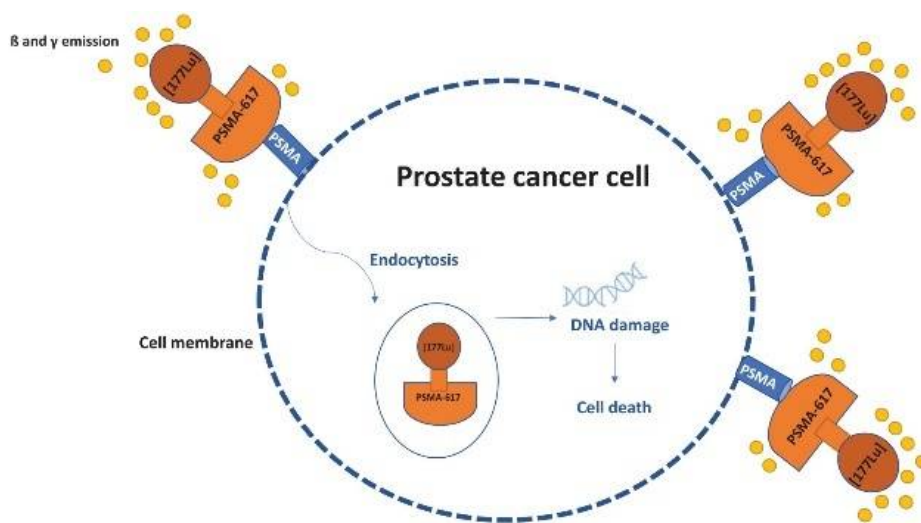


Figure 59: Mécanisme d'action de l'antigène membranaire spécifique de la prostate marqué au lutétium-177 (129)

E. La thérapie par lutétium-177 PSMA : (130-131-132-133)

La thérapie au lutétium-177 PSMA (RLT) a été réalisée pour la première fois au monde en 2013 par le professeur Richard Baum, médecin-chef de la clinique de radiothérapie moléculaire et d'oncologie de précision pour le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate métastasé résistant à la castration, qui ont été traités par une chimiothérapie par taxane et par hormonothérapie dite de seconde génération sans succès, à la clinique centrale de Bad Berka en Allemagne.

La radio-ligo-thérapie est un excellent exemple de ce que l'on appelle l'oncologie de précision, qui suit une approche thérapeutique personnalisée, c'est-à-dire que le traitement est adapté individuellement et précisément au patient, en utilisant des signaux moléculaires spécifiques dans les cellules tumorales de chaque patient.

Cela permet d'obtenir une efficacité maximale avec des effets secondaires minimes ou quasi inexistantes.

Le protocole de la thérapie au 177 Lutétium (clinique BAD BERKA)

1. Le choix du patient :

La décision de savoir si un patient est éligible pour une thérapie par radio-ligand est prise de manière interdisciplinaire. Chaque patient après échec thérapeutique par une chimiothérapie par taxane et par une hormonothérapie anti-androgénique doit bénéficier d'un examen TEP/TDM au gallium-68-PSMA avant la RLT, afin de mettre en évidence tous les foyers tumoraux PSMA-positifs et ainsi montrer les structures cibles pour l'émetteur de thérapie par le Lu-177.

2. La préparation du patient :

Tout patient doit bénéficier :

- D'une scintigraphie de la fonction rénale afin d'évaluer la fonction rénale
- D'une scintigraphie de la fonction des glandes salivaires afin d'évaluer la fonction des glandes salivaires
- Des examens biologiques (un hémogramme, la fonction hépatique, la fonction rénales) ; ces analyses doivent être réalisées dans les 3 jours avant chaque administration et 3 semaines après chaque administration

3. Le déroulement de RLT :

Pour la thérapie par radio-ligand, un séjour d'au moins 48h dans l'unité de thérapie est nécessaire en raison de la réglementation nationale de radioprotection en Allemagne. En règle générale, trois cycles de thérapie sont effectués à un intervalle de six à huit semaines et réitérés éventuellement jusqu'à six cycles au maximum.

Le jour de la thérapie, le radio-isotope est administré pendant environ cinq minutes par voie intraveineuse sous surveillance médicale.

Afin de s'assurer de la perméabilité de la voie intraveineuse et de l'absence de médicament résiduel dans la voie d'administration intraveineuse, un rinçage par une solution saline doit être effectué avant et après l'administration du 177-Lu-PSMA-617.

Une perfusion saline d'hydratation est ensuite effectuée afin d'optimiser la captation du radio ligand et d'accélérer l'élimination de son excédent par les reins réduisant ainsi au maximum l'exposition des tissus sains aux radiations inutiles.

Une hyperhydratation orale est par ailleurs conseillée d'eau le jour de l'administration et les deux jours suivants pour faciliter l'élimination du ^{177}Lu -PSMA-617

Afin de documenter l'absorption exacte du radio ligand thérapeutique dans le corps du patient, un TEMP/TDM tridimensionnel est réalisé après la thérapie. Grâce à ces clichés, il est finalement possible de calculer la dose exacte dans la tumeur et dans les tissus sains. Ces informations sont importantes pour la planification ultérieure du traitement et la prévision du succès de la thérapie et des éventuels effets secondaires.

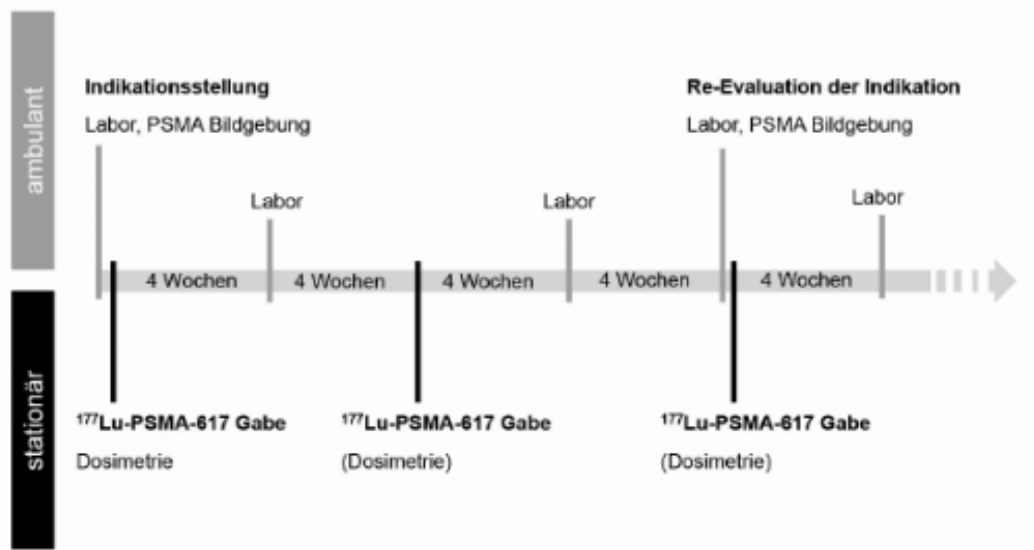


Figure 60: le déroulement de la thérapie,

Les recommandations : 3 cycles de ^{177}Lu -PSMA-617 toutes les 8 semaines avec examen de laboratoire toutes les 4 semaines et re stadification par TEP/TDM au ^{68}Ga -PSMA après le deuxième cycle. (134)

4. La dosimétrie : (136)

La sécurité et l'efficacité des thérapies ciblées par radionucléides peuvent être améliorées par l'utilisation d'une dosimétrie spécifique au patient, qui peut guider le dosage réussi de la tumeur et agir comme un indicateur proche de la toxicité de l'organe. Dans le traitement par le PSMA-177-Lu, les reins, les glandes salivaires et lacrymales sont particulièrement concernés, car ils souffrent de l'irradiation en raison du comportement physiologique du peptide thérapeutique.

Par conséquent, une dosimétrie basée sur l'imagerie à chaque cycle de traitement est fortement recommandée. La dosimétrie nécessite l'imagerie des patients à plusieurs moments pour établir le taux d'accumulation et de déplétion de l'activité dans chaque organe concerné (c'est-à-dire à 4, 24 et 96 heures après l'injection). Plus le nombre de points dans le temps est important, plus les estimations de dose sont précises, mais cela doit être mis en balance avec le confort du patient et la demande d'installations.

La méthode préférée pour réaliser la dosimétrie est l'imagerie 3D, à savoir la TEMP/TDM quantitative

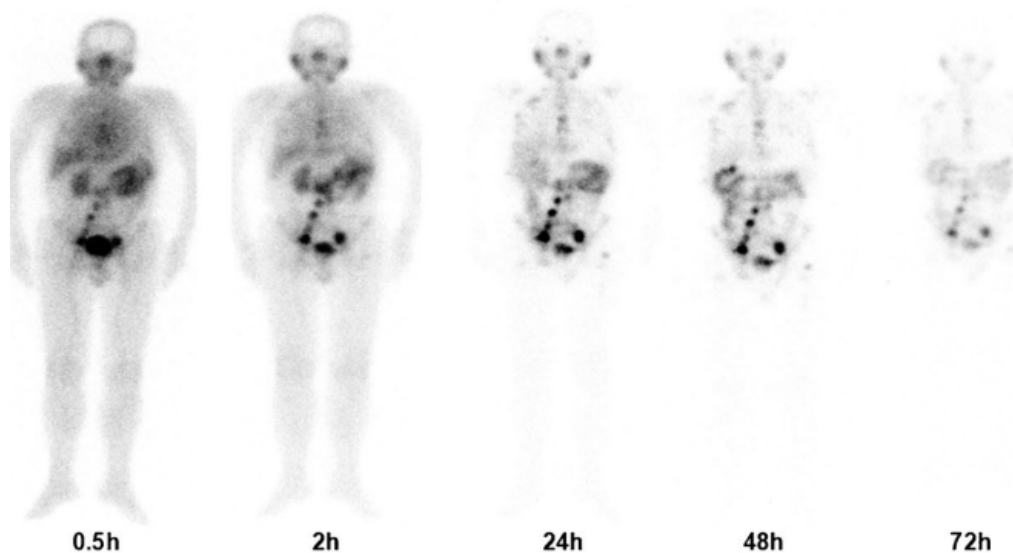


Figure 61: Images représentatives de la projection antérieure du corps entier d'un patient masculin de 72 ans atteint de mCRPC à différents moments après l'administration intraveineuse de ^{177}Lu -PSMA-617. (135)

5. Les effets secondaires :

En général, la RLT est une méthode thérapeutique bien tolérée. Toutefois, des effets secondaires peuvent survenir comme avec toute autre thérapie ou médicament.

Les plus fréquents sont observés après et/ou sous traitement par radioligand :

- Augmentation momentanée de la douleur (phénomène dit de "flare")
- Nausées
- Constipation
- Fatigue

Les médicaments administrés pendant la thérapie permettent toutefois souvent de lutter contre ces troubles.

D'autres symptômes peuvent apparaître :

- Atteinte de la moelle osseuse hématopoïétique
- Altération de la fonction des glandes salivaires (sécheresse de la bouche)
- Altération de la fonction rénale (temporaire)

Cependant, en cas d'événements indésirables, le médecin peut opter pour une interruption temporaire du traitement, un espacement des injections ou une réduction de l'activité volumique.

6. Les résultats :

BAUM et Al (137) ont fait une étude en 2016 sur 56 patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration métastasé (mCRPC) avec un âge médian 72 ans et un score de Gleason médian de 8 , qui ont tous subi une thérapie par radioligand (RLT) avec le ¹⁷⁷Lu-PSMA.

Tous les patients ont bénéficié d'une TEP/TDM au (⁶⁸Ga-PSMA) pour la sélection et le suivi après la RLT-PSMA.

Ils ont reçu 125 cycles de RLT ¹⁷⁷Lu-PSMA au total avec une activité médiane administrée de ¹⁷⁷LuPSMA de 5,76 GBq (plage de 3,6 à 8,7 GBq) par cycle.

L'étude a établi que sur 56 patients, 45 (80,3%) ont montré une réduction du taux de PSA.

Sur ces 45 patients, le taux médian de PSA est passé de 43,2 ng/mL (0,05 - 2848 ng/mL) à 23,8 ng/mL (0,01 - 2227 ng/mL) après le traitement.

Et une augmentation du PSA de >25% a été notée chez 6 (12,8%) patients présentant un échec thérapeutique.

Exemples illustratifs :

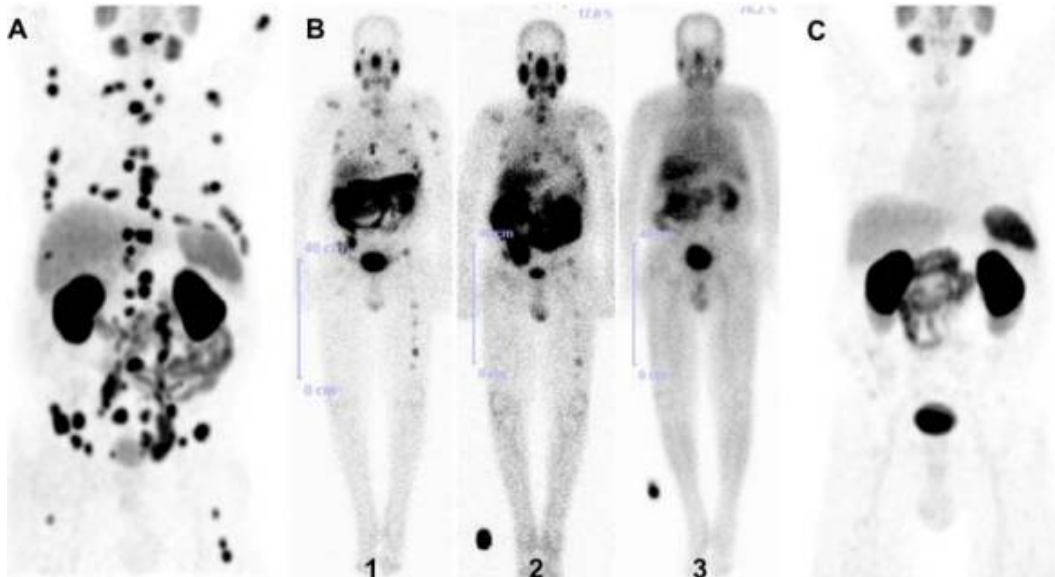


Figure 62: TEP/TDM 68Ga-PSMA avant et après la RLT,

Patient de 76 ans présentant des métastases osseuses et ganglionnaires progressives sur la TEP/TDM au 68Ga-PSMA (A). (137)

Scintigraphie au ^{177}Lu -PSMA après les 1er, 2ème et 3ème cycles de RLT, respectivement ; démontrent la résolution des métastases (B - 1, 2, 3).

La TEP/TDM au 68Ga-PSMA après 3 cycles de PSMA-RLT démontre une excellente réponse avec disparition de la plupart des métastases avides de PSMA (C).

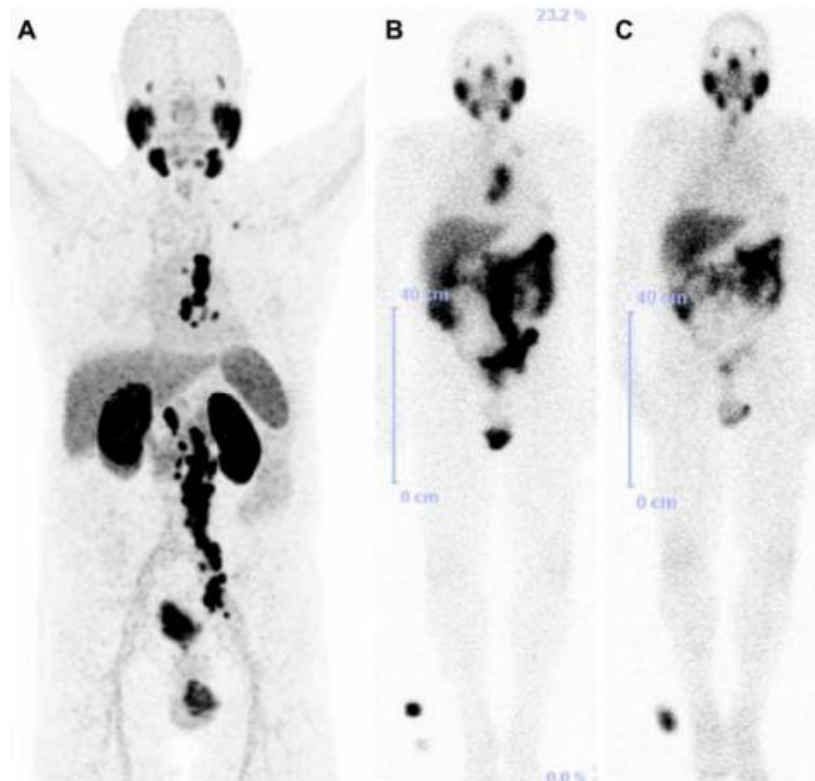


Figure 63: TEP/TDM 68Ga-PSMA avant et après la RLT ,

Patient de 70 ans avec une TEP/TDM au 68Ga-PSMA (A) montre des métastases ganglionnaires étagées iliaques gauches lomboaortiques et médiastinales

La scintigraphie au 177Lu-PSMA après le 1er PSMA-RLT (B) ; La scintigraphie au 177Lu-PSMA après le 2ème PSMA-RLT (C), montre une réduction remarquable de la captation ce qui correspond à une excellente réponse au traitement(137)

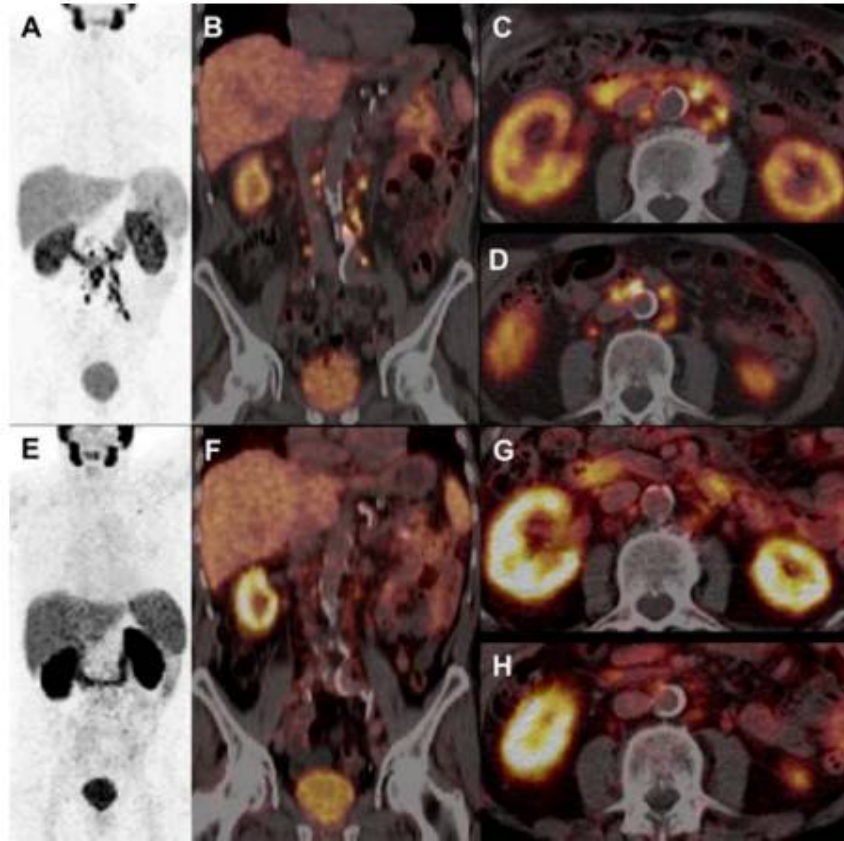


Figure 64: TEP/TDM 68Ga-PSMA avant et après la RLT ,

Un patient de 75 ans, après une prostatectomie, une radiothérapie externe sur les métastases osseuses, une hormonothérapie et une chimiothérapie, a été référé avec de multiples métastases ganglionnaires (TEP/TDM 68Ga-PSMA, A-D).

Une excellente réponse au traitement a été observée après deux cycles de RLT au 177LuPSMA sur la TEP/TDM au 68Ga-PSMA (E-H), avec une diminution de plus de 50 % du taux de PSA sérique (de 15 à 6 ng/ml). (137)

Une autre étude faite par **BAUM et Al (138) en 2018** a montré les bénéfices du traitement par le ¹⁷⁷lutétium ;

Dans une analyse de 224 patients atteints de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, ils ont observé une réduction du PSA chez 157/224 (70 %) . La réponse selon RECIST était la suivante : rémission complète (RC) chez 9 patients (4 %), rémission partielle (RP) chez 53 patients (23,7 %), une stabilité de la maladie (SD) chez 91 patients (40,6 %) et une progression de la maladie (PD) chez 71 patients (31,6 %)

Exemples illustratifs :

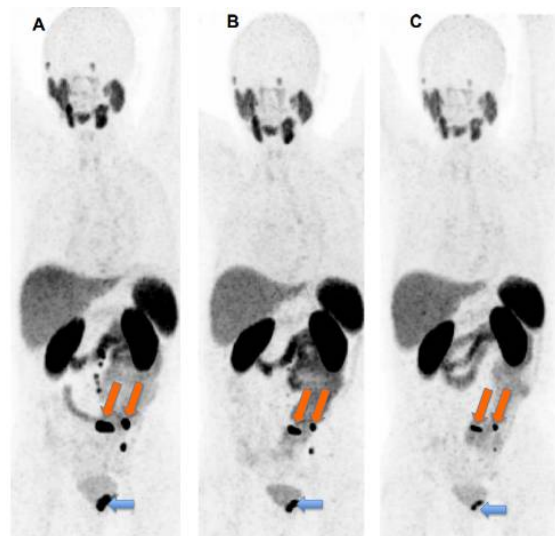


Figure 65: TEP/TDM 68Ga-PSMA avant et après la RLT

Un patient âgé de 76 ans, atteint d'un cancer de la prostate métastatique progressif résistant à la castration(mCRPC) qui a bénéficié d'une prostatectomie, une lymphadénectomie pelvienne, une thérapie de privation d'androgène (ADT) ainsi qu'une chimiothérapie à l'Enzalutamide et 16 cycles de Docetaxel. (138) Après 3 cycles de thérapie par radioligand ¹⁷⁷LuPSMA , les auteurs ont constaté une rémission partielle (PR) des métastases des ganglions lymphatiques (flèches orange) ainsi que de la tumeur primaire (flèches bleues).

A :Image TEP/TDM 68Ga-PSMA avant RLT

B : après 2 cycles

C : après 3 cycles

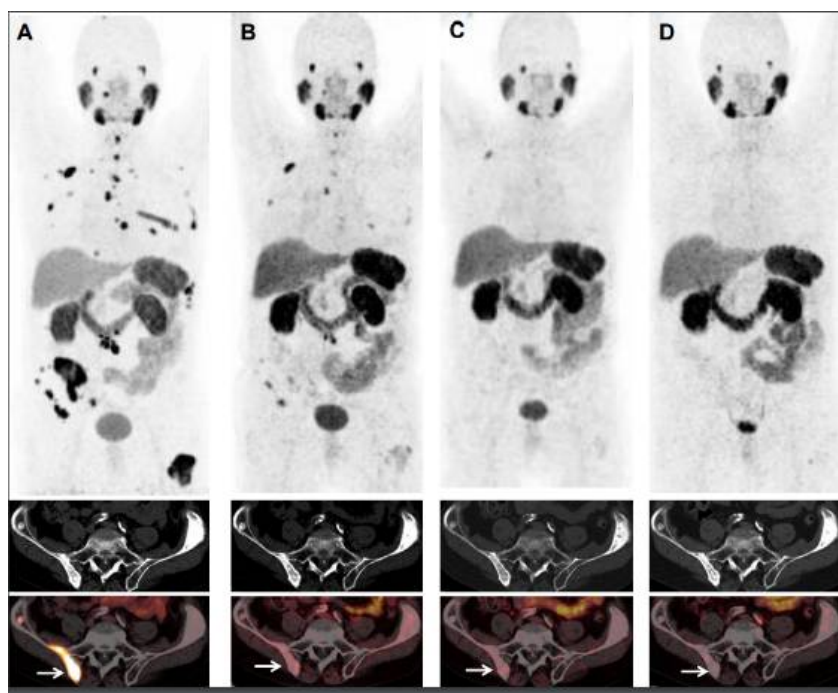


Figure 66: TEP/TDM 68Ga-PSMA avant et après la RLT

Un Patient de 77 ans (premier diagnostic en 1998) avec un mCRPC progressif et des métastases osseuses initiales.

Il a bénéficié d'une castration chirurgicale, hormonothérapie à base d'acétate d'Abiraterone, radiothérapie externe répétée et chimiothérapie avec docetaxel et cabazitaxel.

Après 3 cycles de RLT 177LuPSMA (radioactivité cumulée administrée 12,9 GBq) entre octobre 2015 et mars 2016, le patient a connu une rémission presque complète des lésions osseuses (sans toxicité), persistant pendant 2 ans après le dernier cycle. (138)

Images TEP/TDM au 68Ga-PSMA : A, oct. 2015 ; B, mars 2016 ; C, juillet 2016 et D, déc. 2017 ; les images TDM ne révélant aucun changement significatif au fil du temps au niveau des lésions ostéosclérotiques de l'os iliaque par contre les images TEP/TDM fusionnées au 68Ga-PSMA après la RLT montrant une diminution significative de l'expression de la PSMA dans les métastases (flèche).

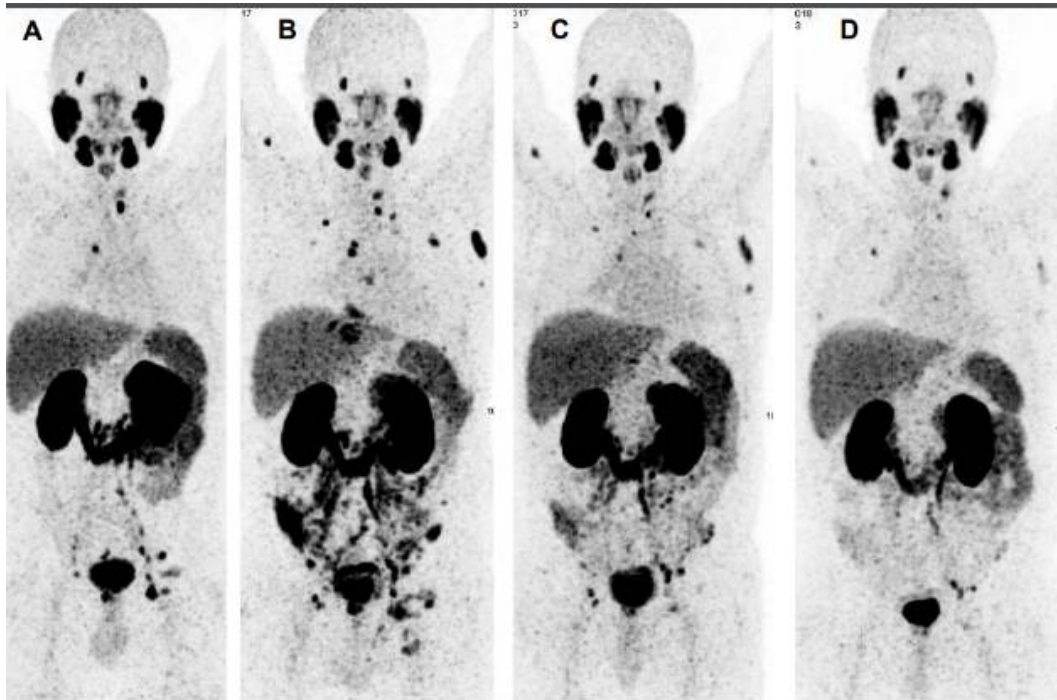


Figure 67: TEP/TDM 68Ga-PSMA avant et après la RLT

Un Patient de 60 ans avec un CPCRm bénéficiant d'une curiethérapie et ADT à base d'Enzalutamide, qui a présenté une rémission partielle des métastases ganglionnaires et osseuses après 3 cycles de RLT. (A, Image TEP/TDM au 68Ga-PSMA après le 3ème cycle).

La maladie a progressé 6 mois plus tard (B) et il a subi une deuxième phase de traitement (4e et 5e RLT) ce qui correspond à une RLT de sauvetage et un traitement concomitant à base d'acétate l'Abiratérone. (C, Image TEP/TDM au 68Ga-PSMA après le 4e cycle et D, après le 5e cycle) (138)

Le traitement combiné a abouti à une rémission partielle sans aucune toxicité.

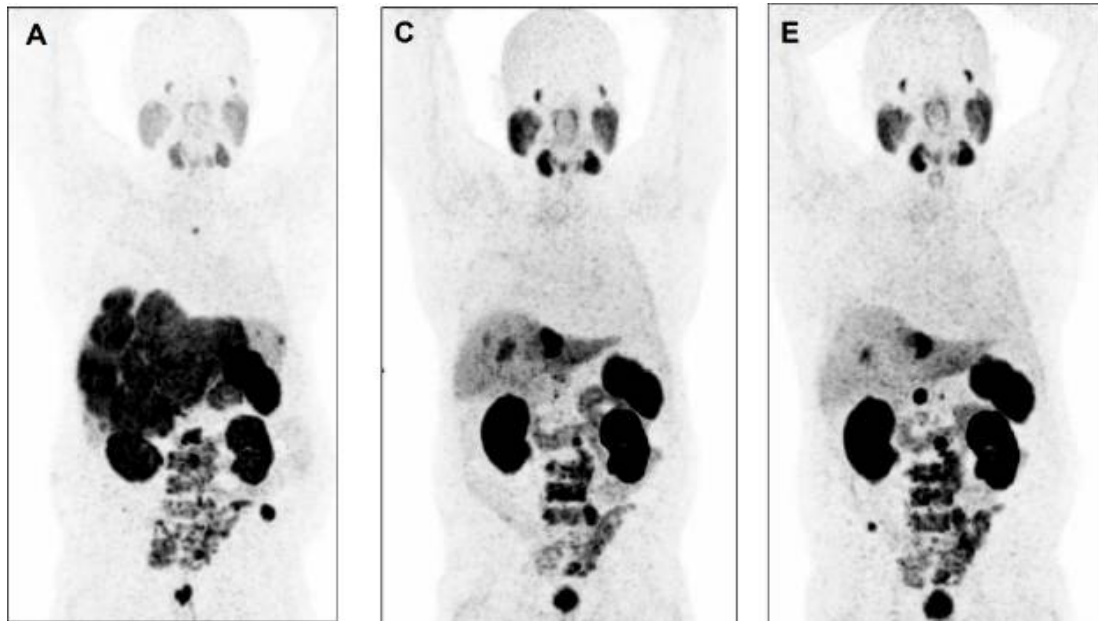


Figure 68: TEP/TDM 68Ga-PSMA avant et après la RLT

Un Patient de 75 ans avec un CPCRm progressif qui a bénéficié d'une prostatectomie, une ADT et une chimiothérapie à l'Enzalutamide ainsi qu'au Docetaxel (il se déplace en fauteuil roulant avec des douleurs osseuses) avec des métastases osseuses disséminées ainsi que des métastases hépatiques étendues (hépatomégalie) présentant une expression PSMA très élevée.

Après 3 cycles de thérapie par radioligand ^{177}Lu PSMA (activité cumulée administrée 22,7 GBq), une excellente réponse des multiples métastases hépatiques (rémission partielle selon les critères RECIST). L'état général du patient s'est remarquablement amélioré et il a vécu encore deux ans après le dernier cycle de RLT. A, image TEP au 68Ga-PSMA avant RLT ; C, après 2 cycles et E, après 3 cycles RLT (138)

7. Les limites : (139)

Le ciblage de l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) à l'aide de ligands PSMA marqués au ^{177}Lu constitue une nouvelle option prometteuse pour le traitement de rattrapage des patients atteints du cancer de la prostate résistant à la castration.

Cependant, Kratochwil et Al (139) ont montré que certains patients ne répondent pas à la radio ligo thérapie par le ^{177}Lu .

De ce fait, une nouvelle thérapie a fait son apparition, il s'agit de la thérapie alpha ciblée (TAT) connue également sous le nom de la thérapie à l'actinium-225-PSMA.

L'actinium-225 est privilégié dans le traitement du cancer en raison de la courte portée des particules alpha dans les tissus et de leur énergie élevée, ce qui le rend très efficace pour cibler et tuer les cellules cancéreuses en préservant les tissus environnants sains en plus du plus haut rendement radique (plus haute énergie à plus grande efficacité pour induire des altérations des brins d'ADN)

La demi-vie de 10 jours du ^{225}Ac est suffisamment longue pour faciliter le traitement, mais suffisamment courte pour qu'il en reste peu dans l'organisme plusieurs mois après le traitement.

Cette thérapie nouvellement développée est utilisée soit après l'échec d'un traitement par radio-ligand au lutétium-177, soit en cas de forte charge tumorale notamment de la moelle osseuse afin de minimiser les séquelles et les dysfonctions post thérapeutiques de la moelle hématopoïétique.

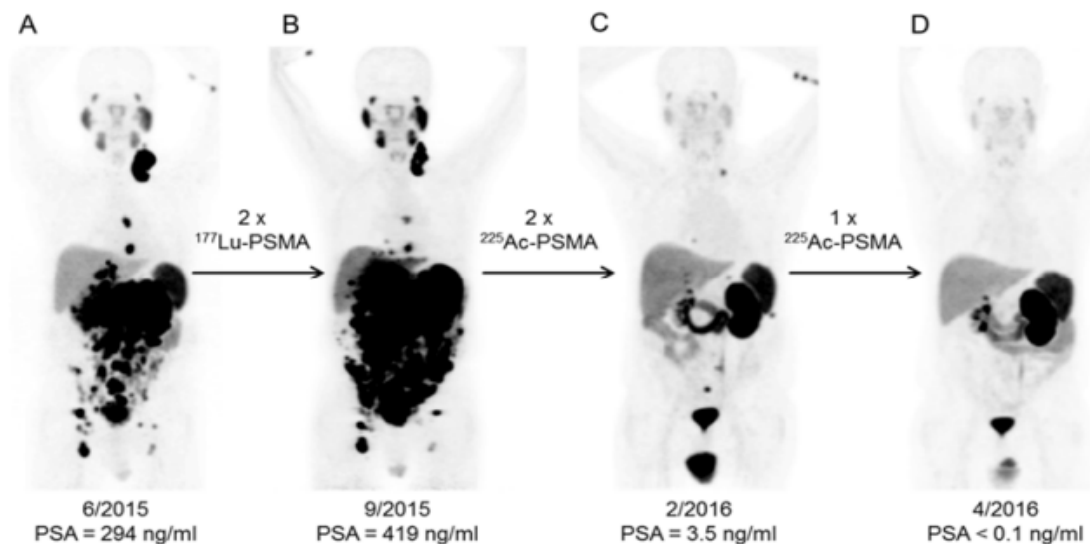


Figure 69: TEP/TDM au ^{68}Ga -PSMA-11 avant et après le traitement par le ^{225}Ac actinium.

TEP/TDM montrant l'aspect initial (A) : atteinte ganglionnaire et osseuse, le restaging après 2 cycles d'émission de bêta ^{177}Lu -PSMA-617 présente une progression (B). En revanche, le restaging après le 2ème (C) et le 3ème (D) cycle d'émission alpha de ^{225}Ac -PSMA-617 présente une fonte tumorale quasi complète. (139)

Le patient présente une carcinomatose péritonéale et une infiltration hépatique (Fig. 69 A) au moment où le ^{177}Lu -PSMA-617 (7,4 GBq par cycle) a été proposé comme traitement de sauvetage. Le taux initial de PSA était de 294 ng/mL. Malgré un ciblage suffisant de la tumeur, après le cycle 2, le taux de PSA a augmenté à 419 ng/mL et la plupart des lésions ont montré une progression tumorale sur la TEP/TDM du ^{68}Ga PSMA (figure 69 B). Le traitement a été remplacé par ^{225}Ac -PSMA-617, et le patient a reçu 3 cycles de 6,4 MBq (100 kBq par kilogramme de poids corporel) à intervalles bimensuels. Le restaging basé sur les résultats basé sur TEP/TDM ^{68}Ga -PSMA a finalement indiqué une réponse partielle après 2 cycles (Fig 69 C) et une rémission complète après 3 cycles (Fig 69 D). Le PSA est tombé en dessous du niveau mesurable (<0,1 ng/mL)

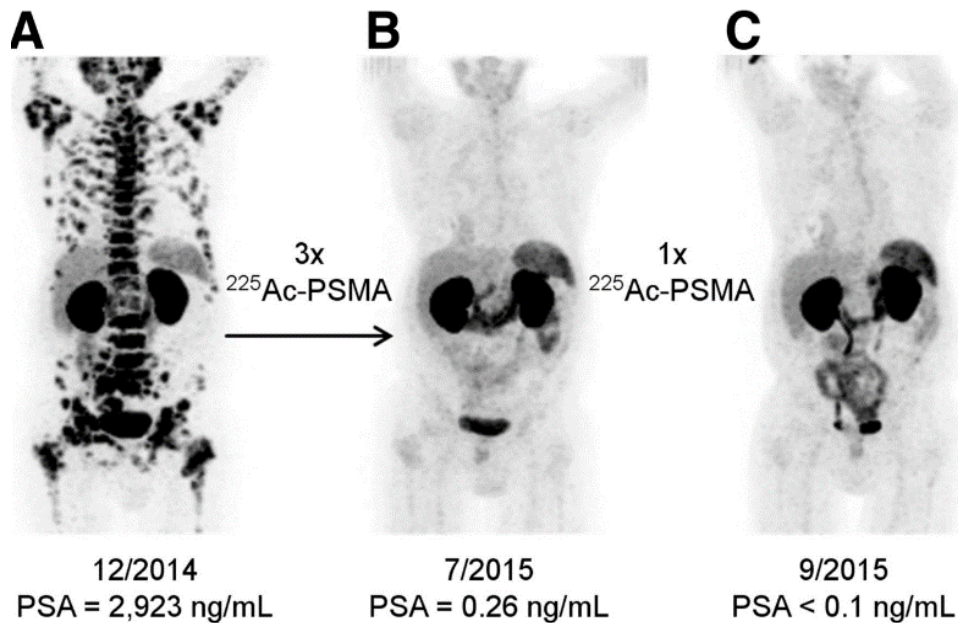


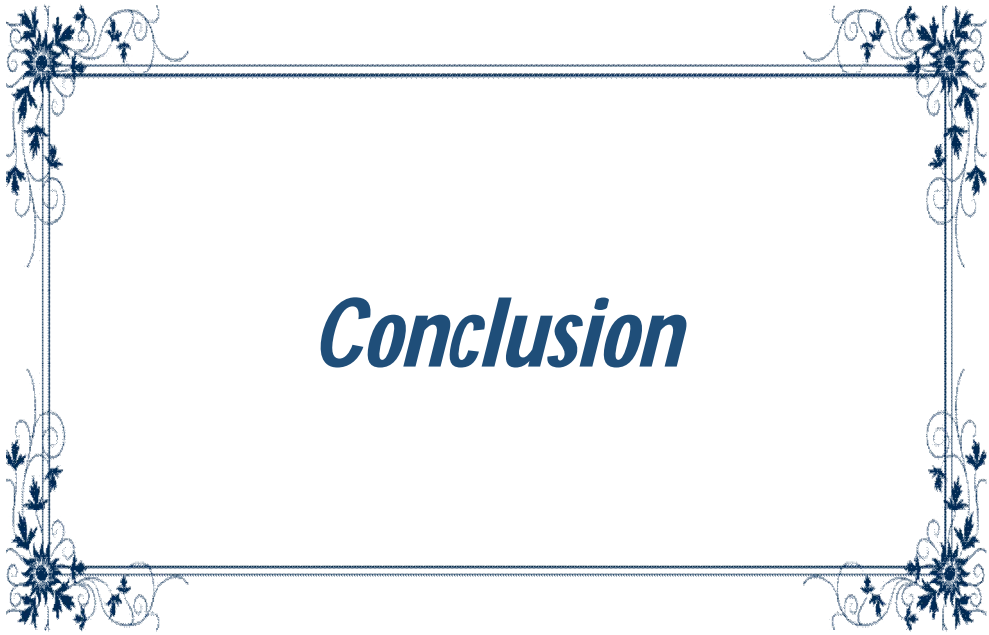
Figure 70: TEP/TDM au $^{68}\text{Ga-PSMA-11}$ avant et après le traitement par le ^{225}Ac actinium.

La TEP/TDM au $^{68}\text{Ga-PSMA-11}$ du patient montre une propagation tumorale pré thérapeutique (A), un restaging 2 mois après le troisième cycle de $^{225}\text{Ac-PSMA-617}$ (B), et un restaging 2 mois après un traitement de consolidation supplémentaire (C)

L'imagerie par TEP/TDM au PSMA a révélé une infiltration diffuse de la moelle rouge (A). Ceci a été considéré comme une contre-indication au traitement par $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$. Par conséquent, le patient a été traité par 3 cycles de 9-10 MBq (100 kBq par kilogramme de poids corporel) de $^{225}\text{Ac-PSMA-617}$ à intervalles bimensuels.

Deux mois plus tard, toutes les lésions précédemment positives au PSMA avaient visuellement disparu sur la TEP/TDM du PSMA (B) et, en conséquence, le taux de PSA avait chuté de plus de 3 000 ng/mL à 0,26 ng/mL.

Le patient a reçu 6 MBq supplémentaires de $^{225}\text{Ac-PSMA-617}$ comme traitement de consolidation, ce qui a entraîné une nouvelle baisse du taux de PSA à moins de 0,1 ng/ml ainsi qu'une réponse complète à l'imagerie (C). (139)



Conclusion

VI. Conclusion :

Le cancer de la prostate résistant à la castration constitue le stade terminal de la maladie.

La prise en charge a longtemps été un défi pour les médecins du fait de la faible sensibilité de l'imagerie conventionnelle pour la détection des métastases et des limites des moyens thérapeutiques.

Durant ces 10 dernières années, la médecine nucléaire a révolutionné la prise en charge de cette maladie, en développant une arme anti cancer associant des performances diagnostiques et thérapeutiques.

Le theranostic est une approche certes couteuse et peu disponible, mais son efficacité n'a pas d'égal comme l'a prouvée la littérature par diverses études.



VII.Résumé

Titre: Apport du théranostic dans la prise en charge du cancer de la prostate résistant à la castration

Auteur: Mahrsi Nadine

Rapporteur: Pr.Ben Rais Nozha

Mots clés: Radiopharmaceutique, PSMA, 68-Gallium, 177-lutétium, Théranostic

Le cancer de la prostate est le deuxième cancer le plus fréquent chez l'homme, c'est une tumeur maligne au comportement clinique extrêmement hétérogène. Ses comportements biologiques vont de l'inertie à l'invasion rapide. Son diagnostic repose principalement sur le toucher rectal et le dosage du taux de l'antigène prostatique spécifique.

Après un traitement initial par prostatectomie radicale ou radiothérapie, près de la moitié des patients présentent une récurrence biochimique avec une augmentation du taux de l'antigène prostatique spécifique.

Dans un but de traitement correctif, le patient est généralement soumis à une hormonothérapie. Au bout de 2 à 8ans, la plupart des patients évoluent vers une maladie résistante à la castration qui est définie par un taux sérique de testostérone (<50ng/dl) associé à une progression biochimique avec un PSA supérieur à 50% par rapport au nadir ou une progression radiologique.

Par conséquent, la détection précoce de la récurrence biochimique et des métastases est cruciale pour la re stadification et le traitement du cancer récurrent. Les techniques d'imagerie courantes présentent une sensibilité et une spécificité limitées pour détecter les micro métastases surtout devant un faible taux d'antigène prostatique spécifique.

Le théranostic est un néologisme pour désigner les techniques qui associent l'imagerie diagnostique à une thérapie ciblée dans l'histoire de la médecine nucléaire, tout en ciblant l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) avec des agents radiopharmaceutiques.

Il permet d'une part la détection des métastases infra radiologique avec un taux d'antigène prostatique spécifique quasi nul chez les patients en récurrence biochimique résistante à la castration par la TEP/TDM au 68Galium-PSMA-11

D'autre part, de proposer une thérapie par radio ligand au 177Lutétium-PSMA-617, pour ceux dont la chimiothérapie est inefficace.

Summary

Title: Contribution of theranostic in the management of castration-resistant prostate cancer.

Author: Nadine Mahersi.

Rapporteur: Pr. Rais Nozha.

Key words: radiopharmaceutical, PSMA, 68-Gallium, 177-lutetium, theranostic.

Prostate cancer is the second most common cancer in men, it is a malignant tumor with extremely heterogeneous clinical behavior, its biological behavior ranges from inertia to rapid invasion. Its diagnosis is mainly based on the digital rectal examination and the determination of the prostate specific antigen level.

After initial treatment with radical prostatectomy or radiotherapy, almost half of the patients present a biochemical recurrence with an increase in the level of prostate specific antigen.

For corrective treatment, the patient is usually treated with hormone therapy.

After 2-8 years, most patients progress to castration-resistant disease, which is defined by a serum testosterone level (<50 ng/dl) associated with biochemical progression with PSA greater than 50% of nadir or radiological progression.

Therefore, early detection of biochemical recurrence and metastasis is crucial for restaging and treatment of recurrent cancer.

Current imaging techniques have limited sensitivity and specificity to detect micro-metastases, especially in the face of low levels of prostate-specific antigen.

Theranostics is a neologism for techniques that combine diagnostic imaging with targeted therapy in the history of nuclear medicine, while targeting prostate specific membran antigen (PSMA) with radiopharmaceutical agents.

On the one hand, it allows the detection of sub radiological metastases with a zero prostate specific antigen level in patients with biochemical recurrence resistant to castration by PET/CT with 68GALIUM-PSMA-11.

On the other hand, to propose radio ligand therapy with 177Lutetium-PSMA-617, for those whose chemotherapy is ineffective.

ملخص

العنوان: مساهمة تقنية التيرونستيك في علاج سرطان البروستاتا بعد فشل العلاج بالإخصاء.

المؤلف: نادين محرسى.

المقرر: الأستاذة نزهة الرايس.

الكلمات الأساسية: المواد المشعة، PSMA، 68-Galium، 177lutétium، التيرونستيك

سرطان البروستاتا هو ثاني أكثر سرطان لدى الرجال انتشارا، وهو ورم خبيث مع عوارض سريرية غير متجانسة. يستند تشخيص هذا المرض أساسا إلى الكشف الجرحي وتحليل مضادات البروستاتا.

بعد العلاج الأولي عن طريق إستئصال البروستاتا الجذري أو الإشعاعي فإن قرابة نصف المرضى يعانون من رجوع المرض وارتفاع تحليل مضادات البروستاتا.

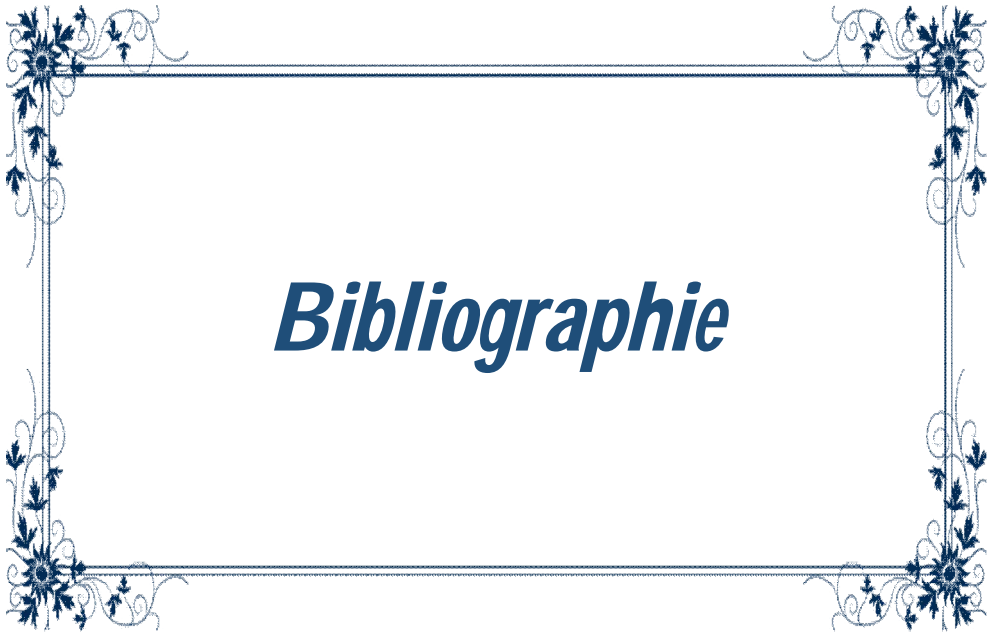
وفي هاته الحالة فإن المريض يخضع عادة للعلاج الهرموني لكن في حدود بعض السنوات أغلبية المرضى لا يستجيبون لهذا العلاج وذلك بملاحظة تحليل هرمون التستوستيرون منخفض تحت 50 وارتفاع تحليل مضادات البروستاتا بنسبة أكثر من 50 % أو علامات انتشار في صور الكشف بالأشعة.

وبالتالي فإن الكشف المبكر لرجوع المرض أو انتشار المرض هو هام جدا لبقية المتابعة والعلاج.

إن تقنيات التصوير المستعملة عادة، جدواها محدودة، خاصة لتشخيص الانتشار أمام تحليل ليس مرتفعا كثيرا لمضادات البروستاتا.

تقنية التيرونستيك هي تقنية حديثة تجمع بين إمكانية الكشف والعلاج في نفس الوقت مع استعمال مضادات البروستاتا ممزوجة بمواد مشعة مختلفة.

فانه في مرحلة أولى يقع الكشف بجهاز البات سكان مع استعمال المواد 68GALIUM-PSMA-11. وفي مرحلة ثانية تقع المداواة عن طريق حقن للمريض مادة 177 Lutétium-PSMA-617 يقع استعمال هاته التقنية الجديدة خاصة للمرضى الذين يعانون من عدم فاعلية العلاج الكيميائي.

A decorative rectangular border with ornate floral and scrollwork designs in each corner, framing the central text.

Bibliographie

VIII. Bibliographie

- [1] GLOBOCAN 2020: new global cancer data, 17 december 2020
- [2] La prostate : une glande au carrefour uro-génital, T. Seisen, M. Rouprêt, A. Faix, S. Droupy , [https://doi.org/10.1016/S1166-7087\(12\)70028-3](https://doi.org/10.1016/S1166-7087(12)70028-3), 2012
- [3] Docteur Tamalo, uriner après l'éjaculation pourquoi est-ce douloureux?
- [4] BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA (BENIGN ENLARGEMENT OF THE PROSTATE) AND THERAPEUTIC EFFECTIVENESS OF PYGEUM AFRICANUM EXTRACT, OPC
- [5] L'appareil génital masculin, professeur jean pierre siffroi, service d'histologie biologie de la reproduction et cytogénique
- [6] Prostate Pathology, the internet pathology laboratory for medical education, hosted by the university of UTAH, 2022
- [7] institute for systems biology, SCGAP urological epithelial stem cells project, Glossary, Prostate and Bladder figures.
- [8] Normal histology of the prostate, J E McNeal DOI: 10.1097/00000478-198808000-00003
- [9] Physiologie des androgènes chez l'homme adulte ,J. TOSTAIN, D. ROSSI, P.M MARTIN, Laboratoire de transfert en oncologie biologique, CHU de Marseille ,Progrès en Urologie (2004)
- [10] Article : les Androgènes écrit par Dominique BIDET, Jean-Cyr GAINAULT, Jacques PERRONNET, Encyclopædia Universalis

- [11] cours de médecine : STRUCTURE, METABOLISME, ROLE, FONCTIONS ET PATHOLOGIES DES ANDROGENES ET DES PROGESTATIFS ,Pr SAADI AMAL SOULEF, Faculté de Médecine d'Oran
- [12] livre : ANDROLOGY : MALE REPRODUCTIVE HEALTH AND DYSFUNCTION : chapter 3 : physiology of testicular function/ G.F.Weinbauer, J.Gromoll, M.Simoni, E.Nieschlag : Germany
- [13] Thèse sur CONSEQUENCES FONCTIONNELLES ET STRUCTURALES DE L'ASSOCIATION DE DEUX MUTATIONS DU RECEPTEUR DES ANDROGENES DANS LE CANCER DE LA PROSTATE par Audrey MONGE le 24 septembre 2008 , université louis pasteur strasbourg)
- [14] thèse Caractérisation de nouvelles cibles de LXR et impact sur le métabolisme lipidique et l'athérosclérose par David Masson, October 2014, DOI:10.13140/RG.2.2.26393.62564)
- [15] Androgen Receptor (AR) Coregulators: An Overview / CYNTHIA A. HEINLEIN AND CHAWNSHANG CHANG / George Whipple Laboratory for Cancer Research, Departments of Pathology, Urology, and Radiation Oncology, University of Rochester, Rochester, New York 14642 /2002 by The Endocrine Society
- [16] Cours : contrôle de l'activité testiculaire par le complexe hypothalamo-hypophysaire, programme de première ES, académie de Dijon, par sebastien vigier, 6 avril 2006)

- [17] Récepteur des androgènes : Pathologie moléculaire Ch. Sultan, J. Gobinet, B. Terouanne, F. Paris, Ch. Belon, S. Jalaguier, V. Georget, N. Poujol, G. Auzou et S. Lumbroso, <https://doi.org/10.1051/jbio/2002196030223>, 2002
- [18] Review: Androgen Receptor-Dependent and -Independent / Mechanisms Involved in Prostate / Cancer Therapy Resistance , Daniel J. Crona and Young E. Whang, 12 June 2017, <https://doi.org/10.3390/cancers9060067>
- [19] Variants du récepteur des androgènes dans le cancer de la prostate, Edwige Schreyer, Philippe Barthélémy, Félicie Cottard, Pauline Ould Madi-Berthélémy, Frédérique Schaff-Wendling, Jean-Emmanuel Kurtz et Jocelyn Céraline, DOI : 10.1051/medsci/20173308021, 2017
- [20] Prostate-specific antigen in clinical practice Stacy Loeb a , William J. Catalona b, doi:10.1016/j.canlet.2006.12.022, 2006
- [21: M. Hara, Y. Koyanagi, T. Inoue, T. Fukuyama, Some physico-chemical characteristics of ‘‘c-seminoprotein’’, an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion. VII, *Nihon Hoigaku Zasshi* 25 (1971) 322.
- [22] Wang, L.A. Valenzuela, G.P. Murphy, T.M. Chu, Purification of a human prostate specific antigen, *Invest. Urol.* 17 (1979) 159.
- [23] T.A. Stamey, N. Yang, A.R. Hay, J.E. McNeal, F.S. Freiha, E. Redwine, Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate, *N. Engl. J. Med.* 317 (1987).

- [24] W.J. Catalona, D.S. Smith, T.L. Ratliff, K.M. Dodds, D.E. Coplen, J.J. Yuan, et al., Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer, *N. Engl. J. Med.* 324 (1991)
- [25] *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* :Human Kallikrein 2 (hK2) and Prostate-Specific Antigen (PSA): Two Closely Related, but Distinct, Kallikreins in the Prostate by Harry G. Rittenhouse, Judith A. Finlay, Stephen D. Mikolajczyk, and Alan W. Partin, 2014, DOI: 10.1080/10408369891234219
- [26] Lilja H, Christensson A, Dahlen U, et al. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with 1-antichymotrypsin. 1991
- [27] Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, et al. A complex between prostate-specific antigen and: 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. 1991
- [28] Twenty years of PSA: from Prostate Antigen to Tumor Marker; Gabriela De Angelis, Harry G. Rittenhouse, Stephen D. Mikolajczyk, BA, L. Blair Shamel, MS, Axel Semjonow, 2007
- [29] Les formes moléculaires du PSA Amine BENCHIKH EL FEGOUN, Arnauld VILLERS, [https://doi.org/10.1016/S1166-7087\(07\)92255-1](https://doi.org/10.1016/S1166-7087(07)92255-1), 2007
- [30] Thèse : PSA et dépistage du cancer de la prostate: Enjeux, controverses et perspectives Le PSA watch : un POC test prometteur par Christophe EGROT Université Henri Poincaré, Nancy 2010

- [31] review Prostate Cancer Screening by William J. Catalona DOI: 10.1016/j.mcna.2017.11.001 / 2018
- [32] Association nationale des malades du cancer de la prostate : revue Le diagnostic du cancer de la prostate avec le PSA Roland MUNTZ, Président-fondateur de l'ANAMACaP
- [33] PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN AND ULTRASONOGRAPHY IN DETECTION AND FOLLOW-UP OF PROSTATE CARCINOMA / part 1 : PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN: ITS CLINICAL USE AND APPLICATION IN SCREENING FOR PROSTATE CANCER by Chris H. Bangma, Beft G. Blijenberg, Fritz H. Schroder / The scandinavian journal of clinical and laboratory investigation 1995
- [34] PSA markers in prostate cancer detection, Matthew B Gretzer, Alan W Partin, DOI: 10.1016/s0094-0143(03)00057-0, 2003
- [35] Revue: Interprétation clinique d'une élévation du taux des PSA sanguins Par Olivier Cussenot, Service d'urologie, Hôpital Saint-Louis, France/ 2002/ JOHN LIBBEY EUROTTEXT
- [36] Pro PSA: a more cancer specific form of prostate specific antigen for the early detection of prostate cancer, Stephen D Mikolajczyk, Harry G Rittenhouse DOI: 10.2302/kjm.52.86
- [37] Prostate-specific antigen and screening for prostate cancer, Misop Han, Peter H. Gann, William J. Catalona, 2004/ [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(03\)00188-3](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(03)00188-3)

- [38] Association of Free-Prostate Specific Antigen Subfractions and Human Glandular Kallikrein 2 With Volume of Benign and Malignant Prostatic Tissue by Thomas Steuber, Pauliina Niemela, Alexander Haese, Kim Pettersson, Andreas Erbersdobler, K.-H. Felix Chun, Markus Graefen, Michael W. Kattan, Hartwig Huland, and Hans Lilja / DOI : 10.1002/pros.20156
- [39] COMPARISON OF PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN CONCENTRATION VERSUS PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN DENSITY IN THE EARLY DETECTION OF PROSTATE CANCER: RECEIVER OPERATING, CHARACTERISTIC CURVES, WILLIAM J. CATALONA, JEROME P. RICHIE, JEAN B. DEKERNION, FREDERICK R. AHMANN, TIMOTHY L. RATLIFF, BRUCE L. DALKIN, LOUIS R. KAVOUSSI, MICHAEL T. MACFARLANE AND PAULA C. SOUTHWICK, the journal of urology, 1994
- [40] Cancer de la prostate: l'AFU actualise ses recommandations, Medscape, 2021, Deborah L docteur en pharmacie
- [41] la société canadienne du cancer, cancer de la prostate, février 2021
- [42] institut national du cancer : toucher rectal
- [43] site : info cancer sous le contrôle de Dr Bernard Poletto
- [44] review: All change in the prostate cancer diagnostic pathway Derek J. Lomas and Hashim U. Ahmed, clinical urology, 2020, DOI: 10.1038/s41571-020-0332-z
- [45] Medical echography, Goubaa Mohamed MD Djerba Tunisia

- [46] Article: Biopsie transpérinéale de la prostate, les cliniques MAROIS urologie et santé sexuelle
- [47] Transrectal Ultrasound in Prostate Cancer: Current Utilization, Integration with mpMRI, HIFU and Other Emerging Applications, John Panzone, Timothy Byler, Gennady Bratslavsky and Hanan Goldberg¹, Mars 2022. doi: 10.2147/CMAR.S265058
- [48] Targeted and Systematic Biopsy for Diagnosis and Management of Prostate Cancer R.J. Chuang, L.S. Marks, 2019, DOI:<https://doi.org/10.1016/j.clon.2019.11.011>, clinical oncology
- [49] RECOMMANDATIONS FRANÇAISES DU COMITÉ DE CANCÉROLOGIE DE L'AFU – ACTUALISATION, 2018–2020 : CANCER DE LA PROSTATE, F. Rozet, C. Hennequin, J.-B. Beauval, P. Beuzeboc, L. Cormier, G. Fromont-Hankard, P. Mongiat-Artus, G. Ploussard, R. Mathieu, L. Brureau, A. Ouzzane, D. Azria, I. Brenot-Rossi, G. Cancel-Tassin, O. Cussenot, X. Rebillard, T. Leuret, M. Soulié, R. Renard Penna, A. Méjean /2018
- [50] Biopsies de la prostate ciblées par IRM /MRI-targeted prostate biopsies, F. Cornud, A. Lefèvre, F. Beuvon, P. Camparo, T. Flam, M. Barral, P. Soyer, Correspondances en Onco-Urologie - Vol. IX - n° 2 - avril-mai-juin 2018
- [51] Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Truong H, et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. doi: 10.1016/j.eururo.2013.05.059, 2013

- [52] Sonn GA, Natarajan S, Margolis DJ, et al. Targeted biopsy in the detection of prostate cancer using an office based magnetic resonance ultrasound fusion device. doi: 10.1016/j.juro.2012.08.095, 2013
- [53] In-bore MRI targeted biopsy / Martina Gurgitano, Eleonora Ancona, Duilia Maresca, Paul Eugene Summers, Sarah Alessi, Roberta Maggioni, Alessandro Liguori, Marco Pandolfi, Giovanni Maria Rodà, Massimo De Filippo, Aldo Paolucci, and Giuseppe Petralia / 2020 settembre/ doi: 10.23750/abm.v9i1i10-S.10251
- [54] PI-RADS® Prostate Imaging – Reporting and Data System 2019 Version 2.1/ ACR – ESUR – AdMeTech 2019
- [55] High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia/ David G Bostwick, Lina Liu, Michael K Brawer, and Junqi Qian, reviews urology, 2004
- [56] Precursor lesions to prostatic adenocarcinoma, Jonathan I Epstein, DOI: 10.1007/s00428-008-0707-5, National library of medicine, 2008
- [57] Critical Reviews in Oncology/Hematology :Cancer of the prostate Sergio Bracarda, Ottavio de Cobelli, Carlo Greco, Tommaso Prayer-Galetti, Riccardo Valdagni, Gemma Gatta, Filippo de Braud, Georg Bartsch / 2005
- [58] Overview of Prostate Anatomy, Histology, and Pathology / Christine H. Lee, Oluyemi Akin-Olugbade, Alexander Kirschenbaum, / doi:10.1016/j.ecl.2011.05.012
- [59] American urological association, prostatic adenocarcinoma 2018

- [60] Review : Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis Patricia Harnden, Mike D Shelley, Bernadette Coles, John Staffurth, Malcom D Mason / 2007
- [61] The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System; Jonathan I Epstein , Lars Egevad, Mahul B Amin, Brett Delahunt, John R Srigley, Peter A Humphrey; Grading Committee; DOI: 10.1097/PAS.0000000000000530
- [62] plateforme : prostate cancer foundation
- [63] Imagerie du cancer de la prostate : IRM et imagerie nucléaire par R. Renard Pennaa, I. Brenot-Rossi, L. Salomon , M. Soulié / <http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2015.07.016> / 2015 Elsevier Masson SAS.
- [64] Cancer de la prostate. Diagnostic et bilan d'extension / G. Fournier (Professeur des Universités, Praticien hospitalier) a,*, A. Valeri (Professeur des Universités, Praticien hospitalier) a , P. Mangin (Professeur des universités, Praticien hospitalier) b , O. Cussenot (Professeur des universités, Praticien hospitalier) / 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés. doi: 10.1016/j.anuro.2004.06.003
- [65] Cancer de la prostate : diagnostic et bilan d'extension D. Lizée, A. Ouzzane, A. Villers/ Volume 5 > n°2 > avril 2012 [http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953\(12\)58452-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(12)58452-9)

- [66] un extrait de l'ouvrage guide pratique de l'IRM : cancer de la prostate
Par Anne Claire Nonnotte/ 2018
- [67] Imagerie par résonance magnétique et cancer de la prostate par F.
Cornud, A. Villers, P. Mongiat-Artus, X. Rebillard, M. Soulie, les
membres du sous-comité « Prostate » du CCAFU/ 2008 Publie par
Elsevier Masson doi:10.1016/j.purol.2008.06.006
- [68] MN net, Dr Ph Granier, 2011
- [69] PSMA Ligands for PET-Imaging of Prostate Cancer / Journal of
Nuclear Medicine, published on July 7, 2017 as
doi:10.2967/jnumed.117.191031/ Sarah M. Schwarzenböck
- [70] Medicine key, fastest medicine insight engine, chapitre 9: Aspect post-
thérapeutique du cancer de la prostate, R. Renard-Penna, J.-M. Simon
and L. Michaud ,24 Avril 2017
- [71] Cancer of the prostate Sergio Bracarda, Ottavio de Cobelli, Carlo
Greco, Tommaso Prayer-Galetti, Riccardo Valdagni, Gemma Gatta,
Filippo de Braud, Georg Bartsch , 16 mars 2005
doi:10.1016/j.critrevonc.2005.03.010
- [72] Diagnostic and Therapeutic Strategies for Prostate Cancer Mary
Nguyen-Nielsen, MD and Michael Borre, MD, PhD, DMSc,
ELSEVIER 2016, <http://dx.doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2016.07.002>

- [73] Guidelines on Prostate Cancer—2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent Nicolas Mottet a, *, Roderick C.N. van den Bergh b , Erik Briers c , Thomas Van den Broeck d , Marcus G. Cumberbatch e , Maria De Santis f,g , Stefano Fanti h , Nicola Fossati i,j , Giorgio Gandaglia i,j , Silke Gillessen k,l,m, Nikos Grivas n , Jeremy Grummet o , Ann M. Henry p , Theodorus H. van der Kwast q , Thomas B. Lam r,s , Michael Lardas t , Matthew Liew u , Malcolm D. Mason v , Lisa Moris d,w, Daniela E. Oprea-Lager x , Henk G. van der Poel n , Olivier Rouvière y,z , Ivo G. Schoots aa,bb, Derya Tilki cc,dd, Thomas Wiegel ee, Peter-Paul M. Willemse ff , Philip Cornford gg, <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.042>
- [74] societe canadienne du cancer: hormonotherapie du cancer de la prostate, fevrier 2021
- [75] Le traitement hormonal du cancer de la prostate, C. Bastidea, F. Bruyère, G. Karsenty, L. Guy, F. Rozet, <http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2013.08.325>, 2013
- [76] Cancer de la prostate. Traitement Prostate cancer. Treatment G. Fournier, A. Valeri, P. Mangin, O. Cussenot , 2004 Elsevier doi: 10.1016/j.anuro.2004.06.004
- [77] French AFU Cancer Committee Guidelines -Update 2022-2024: prostate cancer -Management of metastatic disease and castration resistance ; G. Ploussarda,G. Roubaud , E. Barret, J.-B. Beauval, L. Brureauud, G. Créhangee, C. Darianef, G. Fiardg, G. Fromont h, M. Gauthéi,R. Renard-Pennaj, F. Rozet , A. Ruffionk,l , P. Sargos m, R. Mathieun, M. Rouprêt , Comité de Cancérologie de l'Association française d'Urologie, groupe prostate

- [78] The development of androgen-independent prostate cancer, B J Feldman, D Feldman, DOI: 10.1038/35094009
- [79] Androgen receptor gene amplification: a possible molecular mechanism for androgen deprivation therapy failure in prostate cancer, P Koivisto, J Kononen, C Palmberg, T Tammela, E Hyytinen, J Isola, J Trapman, K Cleutjens, A Noordzij, T Visakorpi, O P Kallioniemi 1997
- [80] In vivo amplification of the androgen receptor gene and progression of human prostate cancer, T Visakorpi, E Hyytinen, P Koivisto, M Tanner, R Keinänen, C Palmberg, A Palotie, T Tammela, J Isola, O P Kallioniemi DOI: 10.1038/ng0495-401 1995
- [81] A mechanism for androgen receptor-mediated prostate cancer recurrence after androgen deprivation therapy, C W Gregory, B He, R T Johnson, O H Ford, J L Mohler, F S French, E M Wilson
- [82] Androgen receptor activation in prostatic tumor cell lines by insulin-like growth factor-I, keratinocyte growth factor, and epidermal growth factor, Z Culig, A Hobisch, M V Cronauer, C Radmayr, J Trapman, A Hittmair, G Bartsch, H Klocker october 1994
- [83] From HER2/Neu signal cascade to androgen receptor and its coactivators: a novel pathway by induction of androgen target genes through MAP kinase in prostate cancer cells, S yeh, H K Lin, H Y Kang, T H Thin, M F Lin, C Chang DOI: 10.1073/pnas.96.10.5458 1999 mai
- [84] Prostatic cell lineage markers: emergence of BCL2+ cells of human prostate cancer xenograft LuCaP 23 following castration; A Y Liu, E Corey, F Bladou, P H Lange, R L Vessella; DOI: 10.1002/(SICI)1097-0215(19960103)65:1<85::AID-IJC15>3.0.CO;2-H

- [85] The biology of hormone refractory prostate cancer. Why does it develop? J T Isaacs, DOI: 10.1016/s0094-0143(05)70066-5; 1999
- [86] Evidence for clonal outgrowth of androgen-independent prostate cancer cells from androgen-dependent tumors through a two-step process; N Craft, C Chhor, C Tran, A Beldegrun, J DeKernion, O N Witte, J Said, R E Reiter, C L Sawyers 1999
- [87] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Prostate Cancer, 2022
- [88] Small-molecule PSMA Ligands. Current State, SAR and Perspectives; Alexey E. Machulkin, Yan A. Ivanenkov, Anastasia V. Aladinskaya, Mark S. Veselov, Vladimir A. Aladinskiy, Elena K. Beloglazkina, Victor E. Koteliansky, Artem G. Shakhbazyan, Yuri B. Sandulenko, Alexander G. Majouga Doi: 10.3109/1061186X.2016.1154564
- [89] First evidence of PSMA expression in differentiated thyroid cancer using [68Ga]PSMA-HBED-CC PET/CT, Frederik A. Verburg^{1,2} & Thomas Krohn¹ & Alexander Heinzl¹ & Felix M. Mottaghy^{1,2} & Florian F. Behrendt; DOI 10.1007/s00259-015-3065-y
- [90] Prostate-specific membrane antigen (PSMA)–ligand positron emission tomography and radioligand therapy (RLT) of prostate cancer doi: 10.1093/jjco/hyaa004 , Jpn J Clin Oncol. 2020
- [91] The novel theranostic PSMA-ligand PSMA-617 in the diagnosis of prostate cancer by PET/CT: biodistribution in humans, radiation dosimetry and first evaluation of tumor lesions Ali Afshar-Oromieh^{1,2}, Henrik Hetzheim³, Clemens Kratochwill¹, Martina Benesova⁴, Matthias Eder⁴, Oliver C. Neels⁴, Michael Eisenhut⁴, Wolfgang Kübler⁵, Tim Holland-Letz⁶, Frederik L. Giesel¹, Walter Mier¹, Klaus Kopka⁴ and Uwe Haberkorn; doi:10.2967/jnumed.115.161299

- [92] PSMA ligands in prostate cancer – probe optimization and theranostic applications Susanne Lütje, Roger Slavik, Wolfgang Fendler , Ken Herrmann , Matthias Eiber; doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymeth.2017.06.026>
- [93] Prostate-Specific Membrane Antigen Ligands for Imaging and Therapy Matthias Eiber, Wolfgang P. Fendler, Steven P. Rowe, Jeremie Calais, Michael S. Hofman, Tobias Maurer, Sarah M. Schwarzenboeck, Clemens Kratochwil, Ken Herrmann, and Frederik L. Giese; DOI:10.2967/jnumed.116.186767
- [94] Clinical Translation and First In-Human Use of [⁴⁴Sc]Sc-PSMA-617 for PET Imaging of Metastasized Castrate-Resistant Prostate Cancer; DOI:10.7150/thno.20586; Elisabeth Eppard, Ana de la Fuente, Martina Benešová, Ambreen Khawar, Ralph A. Bundschuh, Florian C. Gärtner, Barbara Kreppel, Klaus Kopka, Markus Essler, Frank Rösch
- [95] Gallium-68 in Medical Imaging, Lucia Martiniova , Louis De Palatis , Elba Etchebehere, and Gregory Ravizzini, DOI: 10.2174/1874471009666161028150 654
- [96] PSMA Ligands for PET-Imaging of Prostate Cancer, Sarah M Schwarzenboeck, Isabel Rauscher, Christina Bluemel, Wolfgang P Fendler, Steven P Rowe, Martin G Pomper, Ali Asfhar-Oromieh, Ken Herrmann, Matthias Eiber, 2017 doi:10.2967/jnumed.117.191031
- [97] Le PSMA-PET/CT en cas de cancer de la prostate, Article par Tim Van den Wyngaert, MD, PhD | Médecine nucléaire | Universitair Ziekenhuis Antwerpen ; 2017)

- [98] ⁶⁸Ga]Gallium-labelled PSMA ligand as superior PET tracer for the diagnosis of prostate cancer: comparison with ¹⁸F-FECH A. Afshar-Oromieh & U. Haberkorn & M. Eder & M. Eisenhut & CM. Zechmann DOI 10.1007/s00259-012-2069-0
- [99] Comparison of PET imaging with a ⁶⁸Ga-labelled PSMA ligand and ¹⁸F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer, Ali Afshar-Oromieh, Christian M. Zechmann, Anna Malcher, Matthias Eder, Michael Eisenhut, Heinz G. Linhart, Tim Holland-Letz, Boris A. Hadaschik, Frederik L. Giesel, Jürgen Debus, Uwe Haberkorn, DOI 10.1007/s00259-013-2525-5, 2013
- [100] Comparison of ⁶⁸ Ga-PSMA-11 PET/CT and ¹⁸ F-Fluciclovine PET/CT in a case series of 10 patients with prostate cancer recurrence, Jérémie Calais, Wolfgang P Fendler, Ken Herrmann, Matthias Eiber, DOI:10.2967/jnumed.117.203257, 2017
- [101] Evaluation of hybrid ⁶⁸Ga-PSMA-ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy, Matthias Eiber, Tobias Maurer, Michael Souvatzoglou , Ambros J Beer, Alexander Ruffani, Bernhard Haller , Frank-Philipp Graner, Hubert Kübler, Uwe Haberkorn, Michael Eisenhut, HansJürgen Wester, Jürgen E Gschwend, Markus Schwaiger, march 19, 2015 doi:10.2967/jnumed.115.154153
- [102] annual meeting SNMMI, PSMA theranostics in prostate cancer, Dr RICHARD BAUME, theranostics center for molecular radiotherapy and molecular imaging, ENETS center of excellence, Zentralklinik bad berka, allemagne, June 23-26 2018

- [103] PSMA Ligands for PET Imaging of Prostate Cancer, Sarah M. Schwarzenboeck, Isabel Rauscher, Christina Bluemel, Wolfgang P. Fendler, Steven P. Rowe, Martin G. Pomper, Ali Asfhar-Oromieh, Ken Herrmann and Matthias Eiber, *Journal of Nuclear Medicine* October 2017, 58 (10) 1545-1552; DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.191031>
- [104] l'association française d'urologie, résistance a la castration
- [105] Pharmacokinetics of enzalutamide, an anti-prostate cancer drug, in rats
Tae-Heon Kim ; Jong-Woo Jeong ; Ji-Hye Song ; Kyeong-Ryoon Lee ;
Sunjoo Ahn ; Sung-Hoon Ahn ; Sungsub Kim ; Tae-Sung Koo ;
doi:10.1007/s12272-015-0592-9.
- [106] Enzalutamide for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer, Alejo Rodriguez-Vida, Myria Galazi, Simon Chowdhury, Sarah Rudman, DOI:10.2147/DDDT.S69433, 2015
- [107] Pharmacokinetics of enzalutamide, an anti-prostate cancer drug, in rats
Tae-Heon Kim; Jong-Woo Jeong; Ji-Hye Song; Kyeong-Ryoon Lee;
Sunjoo Ahn; Sung-Hoon Ahn; Sungsub Kim; Tae-Sung Koo; DOI:
<https://doi.org/10.1007/s40265-018-0900-z>
- [108] ODM-201: a new-generation androgen receptor inhibitor in castration-resistant prostate cancer, Karim Fizazi, Laurence Albiges, Yohann Loriot, and Christophe Massard, doi: 10.1586/14737140.2015.1081566, 2015
- [109] FDA approved to also treat metastatic prostate cancer that is hormone sensitive (mHSPC) when used in combination with docetaxel, NUBEQA

- [110] Abiraterone acetate: A novel drug for castration-resistant prostate carcinoma; DOI:10.4103/0022-3859.101400, Ruchika Nandha
- [111] Clinical Pharmacokinetics of Docetaxel Stephen J. Clarke and Laurent P. Rivory, DOI: 10.2165/00003088-199936020-00002
- [112] Docetaxel for treatment of solid tumours: a systematic review of clinical data, Alberto Montero, Frank Fossella, Gabriel Hortobagyi, Vicente Valero, DOI: 10.1016/S1470-2045(05)70094-2
- [113] Cabazitaxel: a novel second-line treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer, Channing J Paller and Emmanuel S Antonarakis, 2011 Mar 10. doi: 10.2147/DDDT.S13029
- [114] pharma´net, referential algerien du medicament 100% web, JEVTANA 40MG/ML (60MG/1,5ML) SOL. A DILUER ET SOLVANT P./SOL. P./PERF. IV B/01 FL. DE 1,5ML DE SOL. A DILUER + 01 FL. DE 4,5ML DE SOLVANT (ETHANOL 96°, EPPI)
- [115] Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes D. A. Hanley, J. D. Adachi, A. Bell, V. Brown, doi: 10.1111/ijcp.12022, 2012
- [116] Management of bone metastases in refractory prostate cancer – role of denosumab, Article in Clinical Interventions in Aging · September 2012 DOI: 10.2147/CIA.S27930 · Source: PubMed
- [117] oncowikia blog, Amgen's XGEVA™ (denosumab), Gets FDA Approval for Fractures in Cancer Treatment, 2010
- [118] Radium-223 Dichloride for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: The Urologist's Perspective, DOI:<https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.11.031>, NEAL D, 2015

- [119] Sipuleucel-T : un vaccin contre le cancer de la prostate : « mode d'emploi » pour les urologues Sipuleucel-T: A prostate cancer vaccine: “instructions for use” for urologists I. Ouzaid* , V. Ravery, 2011 Elsevier Masson SAS. doi:10.1016/j.purol.2011.06.002
- [120] Plateforme: la société française d'urologie
- [121] Theranostic Advances in Breast Cancer in Nuclear Medicine, Nasim Vahidfar, Ayuob Aghanejad, Hojjat Ahmadzadehfar, Saeed Farzanehfar, and Elisabeth Eppard, Filippo Acconcia, Academic Editor, 2021 Apr 27. doi: 10.3390/ijms22094597
- [122] Theranostics: Cancer imaging and therapy using injectable radionuclide-labeled ligands, DOI: 10.15406/ppij.2020.08.00313, Jan S Redfern Redfern Strategic Medical Communications, Inc., USA 2020
- [123] Radiotheranostics in Cancer Diagnosis and Management, Hossein Jadvar, , Xiaoyuan Chen, Weibo Cai, , and Umar Mahmood, 2018 Jan 22. doi: 10.1148/radiol.2017170346
- [124] Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeted Radiohalogenated PET and Therapeutic Agents for Prostate Cancer, Steven P Rowe , Alexander Drzezga , Bernd Neumaier , Markus Dietlein , Michael A Gorin , Michael R Zalutsky, Martin G Pomper DOI: 10.2967/jnumed.115.170175
- [125] Radiometals for imaging and theranostics, current production, and future perspectives Renata Mikolajczak1 | Nicholas P. van der Meulen2 | Suzanne E. Lapi, <https://doi.org/10.1002/jlcr.3770>, 2019

- [126] The Rise of Peptide Therapeutics – lutetium Lu 177, SYNBIOSIS Science Magazine
- [127] Prostate-specific membrane antigen(PSMA)–ligand positron emission tomography and radioligand therapy (RLT) of prostate cancer, Ukihide Tateishi, Japanese Journal of Clinical Oncology, 2020, 50(4)349–356doi: 10.1093/jjco/hyaa004
- [128] Preparation of ^{177}Lu -PSMA-617 in Hospital Radiopharmacy: Convenient Formulation of a clinical dose using a single vial freeze dried PSMA 617 kit developed in house, Mohini Guleria, Jeyachitra Amirdhanayagam, Haladhar D. Sarma, Ramya Priya Rallapeta, V. S. Krishnamohan, Ajit Nimmagadda, Parthasarathy Ravi, Sailaja Patri, Tekchand Kalawat, and Tapas Das, 2021, <https://doi.org/10.1155/2021/1555712>
- [129] [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 (PluvictoTM): The First FDA-Approved Radiotherapeutic for Treatment of Prostate Cancer, Ute Hennrich and Matthias Eder, 2022 Oct 20. doi: 10.3390/ph15101292
- [130] Biomarkers to personalize treatment with ^{177}Lu -PSMA-617 in men with metastatic castration-resistant prostate cancer - a state of the art review; Isabel Heidegger Claudia Kesch, Alexander Kretschmer, Igor Tsaur, Francesco Ceci, Massimo Valerio, Derya Tilki, Giancarlo Marra, Felix Preisser, Christian D. Fankhauser, Fabio Zattoni, Peter Chiu, Ignacio Puche-Sanz, Jonathan Olivier, Roderik C. N. van den Bergh, Veeru Kasivisvanathan, Andreas Pircher, Irene Virgolini, Giorgio Gandaglia, and on behalf of the EAU-YAU Prostate cancer Working Party; <https://doi.org/10.1177/17588359221081922>, 5 march 2022

- [131] Znetraklinik BAD BERKA, Radioligandentherapie zur Behandlung metastasierter Prostatakarzinome, 19.06.2019, Prof. Richard P. Baum, Chefarzt der Klinik für Molekulare Radiotherapie und Präzisionsonkologie der Zentralklinik Bad Berka,
- [132] Zentralklinik Bad Berka germany, Radio-Liganden-Therapie (PRLT)
- [133] ATU DE COHORTE PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS : 177Lu :Lu-PSMA-617 solution injectable/pour perfusion Nov 2021, Titulaire de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation de Cohorte Advanced Accelerator Applications 20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly, France
- [134] 177Lu-PSMA-617 therapy, dosimetry and follow-up in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer; Wolfgang P Fendler, Clemens Kratochwil, Hojjat Ahmadzadehfar, Kambiz Rahbar, Richard P. Baum, Matthias Schmidt, Andreas Pfestroff, Ulf Lützen, Vikas Prasad, Alexander Heinzl, Martin Heuschkel, Juri Ruf, Peter Bartenstein, Bern Joachim Krause, June 2016
- [135] Image : Lutetium 177 PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy, DOI:10.1002/jmrs.227, 2017
Louise Emmett, Kathy Willowson, John Violet
- [136] Texte: First-in-human study of 177Lu-EB-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer Jie Zang, Xinrong Fan, Hao Wang, Qingxing Liu, Jingnan Wang, Hui Li^{1,2} & Fang Li, Orit Jacobson, Gang Niu, Zhaohui Zhu, Xiaoyuan Chen^R, 16 July 2018, <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4096-y>

- [137] Lutetium-177 PSMA Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy Short-running title / foot line: Lu-177 PSMA: Safety and Efficacy Authors: Richard P. Baum¹, Harshad R. Kulkarni¹, Christiane Schuchardt¹, Aviral Singh¹, Martina Wirtz², Stefan Wiessalla¹, Margret Schottelius², Dirk Mueller¹, Ingo Klette¹, Hans-Jürgen Weste, doi:10.2967/jnumed.115.168443, 2016
- [138] Title: Theranostics of Prostate Cancer: From Molecular Imaging to Precision Molecular Radiotherapy Targeting the Prostate Specific Membrane Antigen Short running title: Theranostics of Prostate Cancer Targeting the PSMA Type of manuscript: Review Author names: Harshad R. Kulkarni MD, Aviral Singh MD, Thomas Langbein MD, Christiane Schuchardt, Dirk Mueller PhD, Jingjing Zhang MD PhD, Coline Lehmann MD, Richard P. Baum MD PhD, – <https://doi.org/10.1259/bjr.20180308>, 2018
- [139] ²²⁵Ac-PSMA-617 for PSMA targeting alpha-radiation therapy of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer Clemens Kratochwil, Frank Bruchertseifer, Frederik L Giesel, Mirjam Weis, Frederik A Verburg, Felix Mottaghy, Klaus Kopka, Christos Apostolidis, Uwe Haberkorn, Alfred Morgenstern; 2016 as doi:10.2967/jnumed.116.178673

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 73

سنة : 2023

مساهمة تقنية التيرونستيك في علاج سرطان البروستاتا بعد فشل العلاج بالإخصاء

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2023

من طرفه

السيدة نادين محرسى

المزودة في 10 أكتوبر 1997 بصفاقس (تونس)

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : المواد المشعة؛ PSMA؛ 68-Gallium؛ Lutétium 177؛
التيرونستيك

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيسة ومشرفة

عضو

عضو

عضو

السيدة نزهة بن الرايس

أستاذة في الفيزياء الحيوية

السيد عماد غفير

أستاذ في الطب النووي

السيد ياسين نويبي

أستاذ في جراحة المسالك البولية

السيد حسن الريحاني

أستاذ في طب الأورام