

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE : 2020

N° : 225

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat
Mention Médecine Nucléaire

PAR

LATGÉ Adrien, Eric
Né le 28 avril 1991 à TOULOUSE

**Influence des acquisitions dynamiques pelviennes sur
l'interprétation des TEP-TDM à la ¹⁸F-Fluorocholine
chez les patients avec adénocarcinome prostatique**

Président de thèse : Professeur Izzie-Jacques NAMER
Directeur de thèse : Professeur Alessio IMPERIALE



FACULTÉ DE MÉDECINE (U.F.R. des Sciences Médicales)

Edition SEPTEMBRE 2020
Année universitaire 2020-2021

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (2001-2011) M. LUDÉS Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)

Directeur général :
M. GALY Michaël



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO218

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRPô CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques / Faculté	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUUX Rémy P0008	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	RPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRPô NCS	• Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / PO215	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04	Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03	Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02	Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01	Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier PO193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01	Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type Clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04	Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / Hautepierre	50.02	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
FAITOT François PO216	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02	Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01	Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02	Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02	Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02	Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01	Rhumatologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03	Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	NRP6 CS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01	Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RP6 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05	Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01	Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / HP	54.01	Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RP6 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02	Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01	Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01	Anatomie
LESSINGER Jean-Marc P0	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hôp. de Hautepierre	82.00	Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHELIN Carole P0101	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01	Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02	Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / PO218	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01	Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05	Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02	Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02	Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP6 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04	Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02	Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
SANANES Nicolas P0212	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02	Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04	Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01	Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Hautepierre	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / NHC	51.04	Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01	Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique / Hôpital de la Robertsau	51.01	Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01	Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02	Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

P6 : Pôle

RP6 (Responsable de Pôle) ou NRP6 (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3) (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépato-digestif Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		• Pôle de Biologie Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC	
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	

MO135 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BUND Caroline MO129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03	Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02	Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01	Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste MO130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra MO131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02	Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
FILISSETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02	Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre MO132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
GRILLON Antoine MO133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04	Génétique (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01	Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05	Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03	Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03	Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02	Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02	Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04	Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04	Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03	Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre	47.01	Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01	Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
---------------------	-------	---	---

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre GROS-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMCO
Dr TCHOMAKOV Dimitar	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*
DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o *pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)*
BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(* 4 années au maximum)

13
G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99
BRETTE Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03
GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95
KREMER Michel / 01.05.98
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU
DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Izzie-Jacques NAMER

Je vous remercie de votre accueil dans votre service et de vos enseignements. Accessible et bienveillant, vous avez rendu aisée mon intégration au sein de votre équipe parmi laquelle il ne fut pas difficile de trouver ma place. L'environnement de travail, agréable et toujours favorable à l'apprentissage, ne peut être que le résultat d'une autorité attachée à ces valeurs de cohésion et de transmission. Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Soyez assuré, cher Maître, de ma très haute considération et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Alessio IMPERIALE

Tu es à l'origine de ce travail de thèse. En tant que premier véritable pas dans le domaine universitaire, j'ai pu, sous ta direction, mieux cerner les enjeux et les challenges attendant à la publication scientifique, mais également estimer à une plus juste valeur les qualités requises pour un enseignant-chercheur. Les vacances réalisées à tes côtés et portant sur des examens moins fréquemment réalisés ont été et continuent d'être riches d'enseignements. En espérant pouvoir poursuivre ces collaborations, soit assuré, cher Alessio, de mon admiration et de toute mon estime.

A Monsieur le Professeur Nicolas MEYER

Vous avez accepté de participer à cette étude et de juger de mes travaux. Votre implication a pour moi été essentielle, car j'aurais probablement été bien peu apte à effectuer moi-même les analyses statistiques de mes résultats. Grâce à vous et votre équipe, j'ai pris conscience de la rigueur nécessaire au recueil et au traitement des données d'une étude clinique de qualité. Soyez assuré, Monsieur le Professeur, de ma très haute considération.

A Monsieur le Professeur Jean-Emmanuel KURTZ

Votre service d'oncologie médicale d'Hautepierre fut le terrain de stage de mes premiers mois en tant qu'interne. L'expérience clinique de cette période reste à ce jour un formidable souvenir, tant par le fait d'avoir immédiatement été mis en responsabilité que par la confiance dont a témoigné le reste de l'équipe médicale à mon égard. La multidisciplinarité et la coordination dans la prise en charge d'un patient, qui s'effectue de A à Z, fait pour moi de cette spécialité une des plus valorisantes dans son exercice. Soyez assuré, Monsieur le Professeur, de mon profond respect.

Au Docteur Céline HEIMBURGER

Un immense merci pour toutes ces heures que je t'ai infligé pour la relecture de ces centaines de TEP et les prises de tête existentielles à propos de « la fixation suspecte au-dessus du bruit de fond de ce ganglion iliaque externe presque inguinal en limite de champ dont la captation de la choline est focale mais la forme rassurante, toi tu as mis « douteux non », moi « douteux oui », franchement je pense que c'est rien mais quand même un peu équivoque... ok on va laisser « douteux oui » puisque de toute façon c'est toi la chef ». Ce fut un vrai plaisir de travailler avec toi, pour la thèse ou en vacation. En espérant avoir l'occasion de souvent te recroiser, à l'intérieur ou l'extérieur d'un service de médecine nucléaire.

A Diana

Toi qui partages ma vie depuis bientôt sept ans, partenaire dans les études et dans tout le reste, je mesure chaque jour la chance incroyable que j'ai de t'avoir rencontré. D'un point de vue professionnel, ton sérieux et ton perfectionnisme m'ont poussé à donner le meilleur de moi-même pour le concours de l'internat afin que nous puissions atteindre ensemble les objectifs fixés. Sur le plan personnel, je ne peux que m'incliner devant ta capacité à gérer des millions de choses en même temps quand pour moi une unique tâche est déjà une épreuve de tous les instants. Je te dois beaucoup, y compris pour la rédaction et la relecture de cette thèse, donc à charge de revanche pour la tienne l'année prochaine. Entre nous, tout est simple, fluide, aisé, facile... Bien plus que ma compagne, tu es une évidence.

A ma mère

Tu m'as accompagné au cours de toutes ces années d'études et partagé avec moi les moments de doute et de remise en question. Tu as également porté avec toi une partie des difficultés de ce parcours, et rien de ce que j'ai accompli jusque-là n'aurait été rendu possible sans un soutien, une compréhension et un environnement familial aussi favorable. De la même façon que tu t'es impliquée dans la relecture et la mise en forme de ce manuscrit, tu trouves toujours la volonté de donner le meilleur de toi-même pour les autres, qu'ils fussent ta famille, tes amis, ou tes élèves. Je ne serai probablement pas capable de te rendre au centième tout ce que je te dois, mais je tâcherai de faire de mon mieux.

A mon père

Un évident modèle dans la vie, j'ai toujours pu compter sur tes conseils avisés pour me guider dans mes prises de décision, tout comme je continuerai fréquemment à les solliciter. Ton parcours a précocement et favorablement influencé le mien dans le sens où j'ai compris tôt la nécessité d'aller au bout de son potentiel et de ses ambitions, non pour rendre fier autour de soi ou obtenir un quelconque statut hiérarchique ou économique, mais pour montrer l'exemple à ceux qui suivent tout en assurant une sécurité matérielle au sein d'un foyer ainsi qu'une éducation riche de sens. Je mesure mieux aujourd'hui la charge que cela impose. Si je parviens à reproduire ce que tu as pu créer pour nous, alors j'aurai réussi.

A ma sœur

Tu portes depuis peu la plus lourde des responsabilités qui soit. Je garde par conséquent une certaine humilité vis-à-vis des défis que tu affrontes et face auxquels je ne sais si je serais moi-même à la hauteur. Au travers du temps passé à l'intérieur des hôpitaux, l'occasion m'a été donnée d'observer au plus près ton indispensable métier et la valeur des gens qui l'exercent. Je n'ai jamais douté de tes capacités techniques et humaines à exercer ces fonctions, et les personnes qui bénéficient de ton savoir-faire ne se rendront malheureusement pas toutes compte de leur privilège.

A mes grands-parents, dont j'aurais souhaité qu'ils puissent assister à cette soutenance si le temps et la vie n'en avait décidé autrement.

A tout le premier cercle familial, Giulia, Rosa, Juliette, Léa, Sam, Alex, Laura, Arthur, Manon, Sylvie, Didier, Valérie, Eric, mais également Romain, Robin, leurs frères et sœurs et leurs parents que j'ai plaisir de retrouver quand l'occasion se présente et sur qui je peux toujours compter.

Au reste de ma famille.

A Rodica qui a eu la très grande gentillesse de nous acheter une nouvelle maison de vacances sur la côte varoise ! On va venir, souvent...

A Tudor, Caroline, Emma et Juliette, pour leur chaleureux accueil normand au fil des années et des moules-frites.

A Clémence RISSER, pour avoir réalisé l'ensemble des analyses statistiques de ce travail.

A toute l'équipe de manipulateurs de l'ICANS et du NHC, qui travaillent avec sérieux tout en entretenant une ambiance légère qui rend les journées tellement plus agréables.

Au Docteur Cyrille BLONDET, grâce auquel je mesure un peu plus chaque jour mes très graves lacunes en histoire et géographie.

Au Docteur Caroline BUND, MCU-PH depuis toujours, dont le talent et les compétences rayonnent dans ce service de médecine nucléaire.

Au Docteur Fabrice HUBELE, pour sa légendaire gentillesse.

Aux Docteurs Stéphanie HASSLER, BOURAHLA et SCHNEEGANS avec qui je travaille depuis peu.

Au Docteur DIDON-PONCELET, qui m'a accueilli au sein de son service d'Haguenau et auprès de laquelle j'ai fait mes premiers pas dans ma discipline.

A tous mes co-internes et jeunes chefs de médecine nucléaire, Benjamin, Eric, François, Jacob, Marie-Soline, Mehdi, Nastassja, Olivier, Samuel, Valentin, auprès desquels c'est ou ce fut un véritable plaisir de venir bosser tous les matins et de se retrouver parfois en dehors.

A la team du 6931, Dr MOUTON, Zouzoulyne et c'est qui Lucile ? Mes premières formidables rencontres sur Strasbourg, un dress-code à base de grues, et la peur du dragon qui rôde...

A la super équipe de radiothérapie du CPS, Chloé-Line, Clara, Guillaume, Isabelle et Joffrey.

A mes co-interne de Radio 1 dont Agathe, Alex et Elies.

A Lucie, mon amie et de très loin le meilleur binôme de TP qui puisse exister sur Terre, qui m'a accompagné dans ce projet à l'époque un peu fou de traverser la route de Narbonne, et qui, à n'en pas douter, sera un excellent médecin.

A tous mes vieux compagnons de pharma, dont Seb le troubadour et Shanèze pour le supporter, Clément l'humoriste et son assistante Pia, Hugo, Florence et tous ceux que j'ai un peu perdu de vue.

A la bande du RU et de la BU maintenant éparpillée aux quatre coins de la France, Alexandre, Camille, Maxime, Raphaël, Tom, les Thib's et les Toub's, plus grands partenaires de cas SIDES et de soirées FIFA, ainsi que Ana, Mélanie et Vickie (qui me trouvera toujours beaucoup plus de défauts que je ne pensais en avoir).

Enfin, au Docteur Lucien DE GUZMAN DE SAINT NICOLAS, qui, le premier, m'a aiguillé vers le chemin de la médecine.

TABLE DES MATIERES

Index des tableaux	22
Index des figures	23
Abréviations	24
PARTIE I – Généralités relatives au cancer de la prostate et à l'imagerie moléculaire.....	26
I-A Données épidémiologiques	26
I-B Anatomie.....	28
I-B-1 Anatomie zonale de la prostate.....	28
I-B-2 Vascularisation artérielle.....	29
I-B-3 Vascularisation veineuse.....	30
I-B-4 Drainage lymphatique.....	30
I-B-5 Innervation.....	31
I-C Histologie.....	32
I-C-1 Histologie normale.....	32
I-C-2 Histologie tumorale.....	33
I-C-3 Score de Gleason.....	34
I-D Classification TNM.....	38
I-E Eléments de diagnostic du cancer de la prostate.....	38
I-E-1 PSA.....	38
I-E-2 Examen clinique.....	40
I-E-3 Biopsies prostatiques.....	41
I-F Concept de maladie oligométastatique.....	41
I-G Modalités d'imageries utilisées (hors TEP)	43
I-G-1 Echographie.....	43
I-G-2 Tomodensitométrie.....	43
I-G-3 Scintigraphie osseuse.....	44
I-G-4 IRM multiparamétrique.....	45
I-H Prise en charge thérapeutique.....	48
I-H-1 Abstention – surveillance clinique.....	48
I-H-2 Surveillance active.....	48
I-H-3 Ganglion sentinelle.....	49
I-H-4 Prostatectomie totale.....	50
I-H-5 Radiothérapie.....	52
I-H-1-a Radiothérapie externe.....	52

<i>I-H-1-b Curiethérapie</i>	54
I-H-6 HIFU.....	55
I-H-7 Cryothérapie.....	56
I-H-8 Autres techniques locales.....	56
I-H-9 Hormonothérapie.....	56
I-H-10 Chimiothérapie.....	58
I-H-11 Radiothérapie interne vectorisée.....	59
I-I La choline et ses analogues.....	60
I-I-1 Origine, fonctions et métabolisme.....	60
I-I-2 Synthèse des analogues radiomarqués de la choline.....	63
I-I-3 Biodistribution.....	64
I-I-4 Dosimétrie.....	67
I-J Bases physiques et éléments technologiques de la TEP.....	68
I-K Performances des examens TEP-TDM utilisant les analogues de la choline.....	76
I-K-1 Staging initial.....	76
I-K-2 Récidive biologique.....	78
I-K-3 Corrélation avec le PSA.....	78
I-K-4 Caractérisation des foyers observés.....	80
I-L Performances des examens TEP-TDM utilisant les ligands du PSMA.....	84
I-M Considérations médico-économiques.....	86
I-N Protocoles d'acquisition en TEP à la ¹⁸ F-Fluorocholine dans la littérature.....	88
PARTIE II – Etude clinique	99
II-A Introduction.....	99
II-B Matériel et méthodes.....	101
II-B-1 Population.....	101
II-B-2 Protocole d'acquisition.....	102
II-B-3 Interprétation des résultats.....	102
II-B-4 Analyse statistique.....	103
II-B-5 Suivi des patients.....	104
II-C Résultats.....	104
II-C-1 Caractéristiques de la population.....	104
II-C-2 Concordances de lecture entre le temps tardif seul puis en connaissance du temps précoce.....	107
II-C-2-a Lecture interne junior.....	107

<i>II-C-2-b Lecture senior</i>	108
<i>II-C-2-c Lecture commune</i>	109
<i>II-C-2-d Tableaux récapitulatifs</i>	110
II-C-3 Concordances de lecture inter-opérateurs.....	111
<i>II-C-3-a Temps tardif seul</i>	111
<i>II-C-3-b Temps tardif en connaissance du temps précoce</i>	111
<i>II-C-3-c Tableau récapitulatif</i>	111
II-C-4 Régression logistique.....	112
II-C-5 Suivi des patients.....	112
II-C-6 Valeurs de SUV_{max}	113
II-C-7 Foyers de l'extrémité céphalique.....	113
II-D Discussion.....	114
II-E Conclusion.....	131
REFERENCES.....	132

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 : Grades histologiques de Gleason.....	36
Tableau 2 : Définitions histologiques dans le cadre de la nouvelle classification établie par la conférence de consensus de l'ISUP 2014.....	36
Tableau 3 : Evaluation du risque de rechute selon les caractéristiques biologiques et anatomopathologiques initiales.....	37
Tableau 4 : Classification TNM 2016 du cancer de la prostate.....	38
Tableau 5 : Estimation des doses reçues après administration intraveineuse de ¹⁸ F Fluorocholeline chez l'homme à partir des données de biodistribution de modèles murins et humains.....	68
Tableau 6 : Protocoles d'acquisition de la littérature pour l'évaluation des patients avec adénocarcinome prostatique.....	89
Tableau 7 : Résumé des caractéristiques des patients inclus.....	106
Tableau 8 : Concordances de lecture des différents opérateurs entre le temps tardif sans et avec connaissance du temps précoce, aux trois régions anatomiques d'intérêt, estimées selon les coefficients Kappa de Cohen avec CI 95%.....	110
Tableau 9 : Changements d'interprétation induits par la connaissance du temps précoce, par régions anatomiques d'intérêt.....	110
Tableau 10 : Changements d'interprétation induits par la connaissance du temps précoce, par groupes de patients.....	110
Tableau 11 : Concordances de lecture inter-opérateurs au temps tardif seul et au temps tardif avec connaissance du temps précoce, aux trois régions anatomiques d'intérêt.....	111

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Évolution du nombre de séries de biopsies à partir de données hospitalières de 3 centres français entre 2001 et 2016.....	27
Figure 2 : Anatomie zonale de la prostate.....	29
Figure 3 : Schéma de la distribution artérielle prostatique.....	30
Figure 4 : Cartographie détaillée des localisations potentielles des ganglions sentinelles prostatiques.....	31
Figure 5 : Grades de Gleason, illustration initiale.....	35
Figure 6 : Survie sans RB après PT, stratifiée par groupes de patients.....	37
Figure 7 : Maladie oligo-métastatique <i>versus</i> maladie systémique.....	42
Figure 8 : Illustration de scintigraphie osseuse chez un patient de 82 ans présentant de multiples localisations secondaire.....	45
Figure 9 : IRM prostatique réalisée chez un patient adressé dans le cadre de suspicion de récurrence locale de néoplasie prostatique Gleason 3+3, traité par prostatectomie 3 ans auparavant.....	47
Figure 10 : Voies métaboliques de la choline.....	62
Figure 11 : Principales enzymes impliquées dans le métabolisme phospholipidique de la choline dans la cellule.....	62
Figure 12 : Séquence réactionnelle de la synthèse de ¹⁸ F-Fluorocholine.....	63
Figure 13 : Synthèse du ¹⁸ F-fluorométhyl-triflate.....	63
Figure 14 : Schéma du système de production de la ¹⁸ F-Fluorocholine à partir du ¹⁸ F fluorométhyl-triflate.....	64
Figure 15 : Libre parcours moyen, erreur de localisation associée et acolinéarité dans la désintégration β ⁺	69
Figure 16 : Illustration schématique de l'effet de volume partiel.....	75
Figure 17 : Corrélation entre la positivité des examen TEP-TDM à la ¹¹ C-Choline et la valeur du PSA.....	79
Figure 18 : Courbes activité-temps des lésions prostatiques malignes et bénignes.....	82
Figure 19 : Comparaison d'imageries TEP-TDM à la ¹⁸ F-fluorocholine et au ⁶⁸ Ga-PSMA chez un patient présentant une atteinte ganglionnaire lombo-aortique dans le cadre d'un cancer de la prostate.....	86
Figure 20 : Importante accumulation du radiotracer au sein de la prostate au temps précoce, régressive en quasi-totalité au temps tardif, compatible avec une origine inflammatoire et/ou infectieuse.....	118
Figure 21 : Récidive locale à proximité de l'anastomose vésico-urétrale caractérisable au temps précoce, et masquée par l'activité urinaire du radiotracer au temps tardif.....	119
Figure 22 : Discrète accumulation du radiotracer du lit vésiculaire gauche au temps précoce, d'interprétation équivoque.....	120
Figure 23 : Localisation secondaire de la voûte crânienne dans un contexte d'atteinte osseuse multifocale.....	128
Figure 24 : Caractérisation d'une accumulation focale du radiotracer de l'angle ponto cérébelleux droit révélant un neurinome du nerf acoustique (incidentalome)...	129

ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de mise sur le marché
ATU : Autorisation temporaire d'utilisation
CE : Corps entier
CHTs : High-affinity choline transporters
CI : Confidence Interval
CIPR : Commission internationale de protection radiologique
CK : Choline kinase
CTLs : Choline transporter like proteins
EGFR : Récepteur de l'EGF (Epidermal Growth Factor)
FCH : Fluorocholine
FDG : Fluorodéoxyglucose
FEC : Fluoroethylcholine
FOV : Field of view
GnRH : Gonadotropin-Releasing Hormone
GS : Score de Gleason
HBP : Hypertrophie bénigne de la prostate
HDR : High Dose Rate
HIFU : High-intensity focused ultrasound
HT : Hormonothérapie
IPSS : International Prostate Symptom Score
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
ISUP : International Society of Uro-Pathology
IT : Intervalle de temps
LDR : Ligne de réponse
LH : Luteinizing Hormone
LHRH : Luteinizing Hormone Releasing Hormone
MIP : Maximum Intensity Projection
MIRD : Medical Internal Radiation Dose
MTV : Metabolic tumour volume
NSE : Neuron Specific Enolase
OCTs : Organic cation transporter
OCTNs : Organic cation / carnitine transporter

OR : Odds ratio
PACS : Picture Archiving and Communication System
PAP : Phosphatases acides prostatiques
PERCIST : PET Response Criteria In Solid Tumor
PSA : Prostate Specific Antigen
PSA-DT : PSA doubling time
PSAT : PSA total
PSA-V : PSA velocity
PSMA : Prostate-specific membrane antigen
PI : Post-injection
PT : Prostatectomie totale
QALY : Quality-adjusted life year
RAU : Rétention aiguë d'urine
RB : Récidive biologique
RE : Radiothérapie externe
ROI : Region of interest
RT : Radiothérapie
RTUP : Résection transurétrale de la prostate
SAM : S-adénosylméthionine
SRT : Salvage radiation therapy
SUV : Standardized uptake value
TDM : Tomodensitométrie
TEMP : Tomographie par émission monophotonique
TEP : Tomographie par émission de positons
TNM : Tumor, Nodes, Metastasis
TVP : Thrombose veineuse profonde
TR : Toucher rectal
VIP : Vasoactive intestinal peptide
VPN : Valeur prédictive négative
VPP : Valeur prédictive positive

PARTIE I – Généralités relatives au cancer de la prostate et à l'imagerie moléculaire

I-A Données épidémiologiques

Chez l'homme, le cancer de la prostate représente la première cause de cancer en France avec une incidence de 48427 nouveaux cas en 2013, et la troisième cause de mortalité par cancer (environ 8200 décès en 2017) après les néoplasies pulmonaires et colo-rectales. L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans. Depuis la découverte du PSA par Wang en 1979 et sa large utilisation à des fins de dépistage, l'incidence de ce cancer a fortement augmenté jusqu'en 2005, avec près de trois fois plus de cas identifiés par an comparativement au début des années 1980. On note à partir de 2005 un début de décroissance du nombre de nouveaux cas diagnostiqués : ceci s'explique d'une part par le fait qu'une grande partie du réservoir de cas prévalents que représentaient les patients asymptomatiques ont pu être dépistés à partir du dosage du PSA durant les quarante dernières années [1], et que l'incidence tendra maintenant à être directement corrélée avec l'avance en âge de la population [Figure 1]. La seconde explication est liée à la remise en question de ces tests biologiques, notamment par la publication des essais ERSPC et PLCO, qui ont engendré un recours moins important au dépistage, avec des recommandations changeantes et parfois contradictoires entre les différentes sociétés savantes [2].

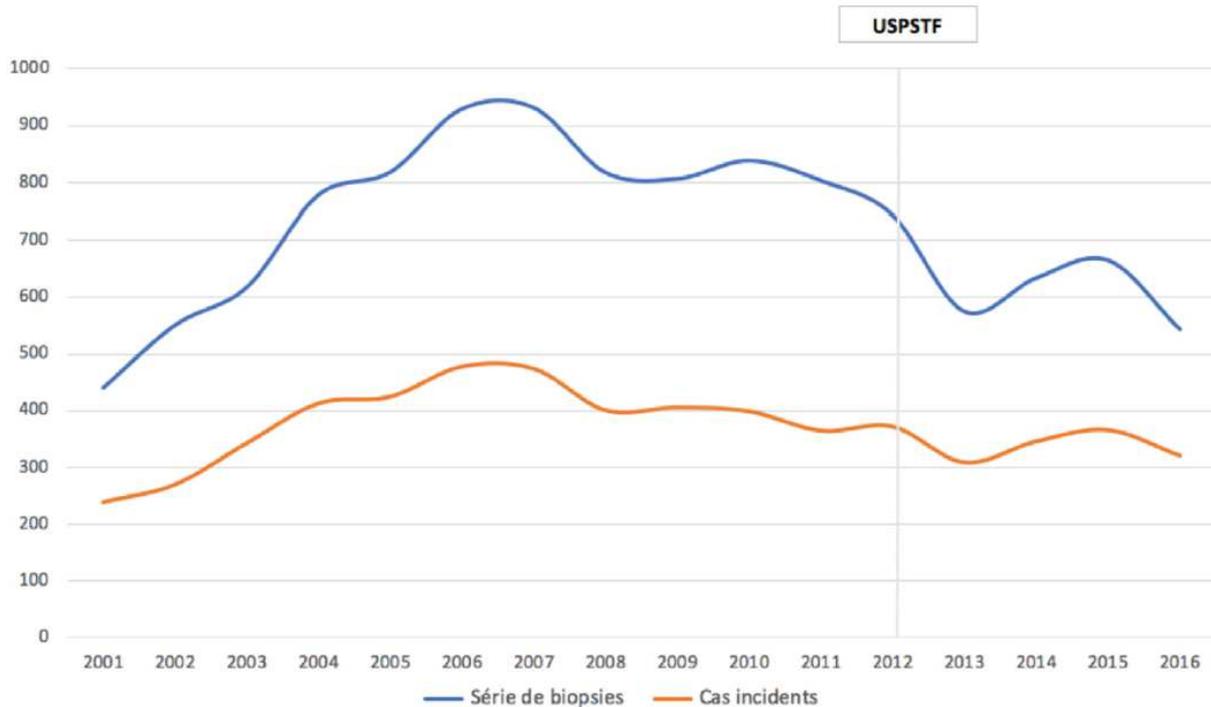


Figure 1 : Évolution du nombre de séries de biopsies à partir de données hospitalières de 3 centres français entre 2001 et 2016. D'après Delporte et al., 2019 [2]

Plusieurs facteurs de risque du cancer de la prostate sont établis scientifiquement. L'avance en âge est fortement corrélée à la probabilité de développer la maladie : elle est rare avant 40 ans et augmente drastiquement à partir de 55 ans. Un antécédent familial de cancer de la prostate au premier degré multiplie par trois le risque pour un individu de développer lui-même ce cancer ; ce sur-risque est multiplié par neuf avec deux apparentés. Plus d'une centaine de gènes impliqués ont été identifiés à ce jour, en faveur de l'origine polygénique de cette hérédité. Certains groupes ethniques sont également plus à risque de développer ce cancer, en particulier les populations noires (afro-américains, antillais). La mise en évidence de certains des gènes prédisposants pourrait en partie expliquer cette différence. A l'inverse, les populations asiatiques semblent moins affectées par cette pathologie. D'autres facteurs sont associés à un risque plus élevé de cancers de stade avancés et d'une mortalité accrue tels que l'obésité, le tabagisme, une taille importante. La pratique d'une activité physique semble au contraire en faveur d'une réduction de la mortalité.

I-B Anatomie

I-B-1 Anatomie zonale de la prostate

La prostate participe à la fonction reproductrice de l'homme par la production du liquide séminal qui constitue l'environnement protecteur des spermatozoïdes après l'éjaculation. Elle produit en particulier le PSA qui assure la liquéfaction du sperme et conserve la mobilité des spermatozoïdes. Cette glande est située dans le pelvis, et ses rapports (col vésical au-dessus, symphyse pubienne en avant et rectum en arrière) autorisent une accessibilité au toucher rectal et une évaluation clinique. De forme grossièrement conique avec base supérieure et apex inférieur, elle mesure environ 4 cm de large et 3 cm de haut. Elle est traversée par l'urètre prostatique dans sa portion antérieure et médiane, et par les deux conduits éjaculateurs en arrière qui s'abouchent dans l'urètre prostatique [3]. En 1981, McNeal a décrit trois zones spécifiques [**Figure 2**] qui diffèrent selon leur situation anatomique, leur histologie, leur origine embryologique et leurs fonctions [4] :

- la zone périphérique : occupe 70% du volume total et entoure la zone centrale ; elle est le siège de 70% des adénocarcinomes prostatiques ;

- la zone transitionnelle : occupe 5% du volume total, est en situation médiane autour de la partie proximale de l'urètre ; elle est le siège de 25% des adénocarcinomes prostatiques et est le site de développement de l'hyperplasie bénigne de la prostate ;

- la zone centrale : occupe 25% du volume total, se situe en haut et en arrière de la partie proximale de l'urètre prostatique ; elle est le siège de 5% des adénocarcinomes prostatiques.

L'ensemble de la glande est recouvert d'une pseudocapsule composée de muscle lisse sur sa partie interne et de collagène sur sa partie externe.

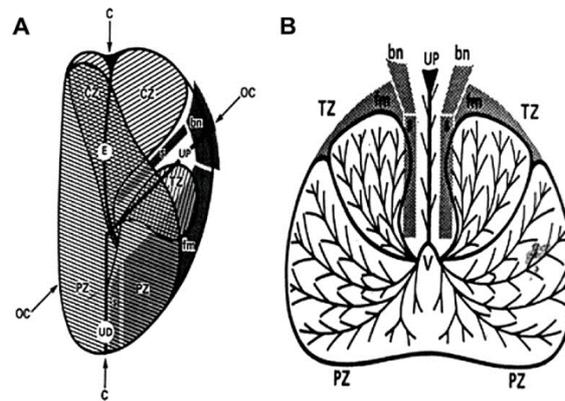


Figure 2 : Anatomie zonale de la prostate, coupe coronale (A), coupe transverse (B). D'après Lee et al., 2011 [3]

I-B-2 Vascularisation artérielle

La vascularisation artérielle [Figure 3] est assurée par deux pédicules dérivant de l'artère iliaque interne. Le pédicule supérieur, également appelé artère prostatique, contribue de façon majoritaire à la vascularisation prostatique. Son émergence provient dans la majorité des cas d'une artère vésico-prostatique, bien que des variantes anatomiques existent. Il donne des branches à destination du trigone vésical et des vésicules séminales. Il pénètre ensuite dans la glande prostatique par son versant postéro-supérieur par une branche médiale (vascularisation de la partie supérieure du lobe moyen, de l'urètre proximal), et une branche latérale cheminant le long de la prostate vers le bas et donnant plusieurs artères perforantes vers le lobe latéral (vascularisation de l'urètre distal). Le pédicule inférieur pénètre par la face inféro-postérieure de la prostate et forme un plexus apical en s'anastomosant avec la branche latérale de l'artère prostatique [5].

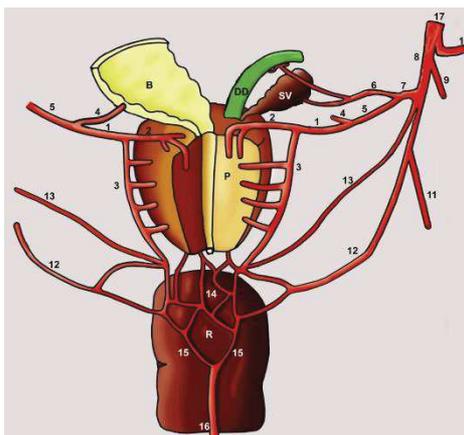


Figure 3 : Schéma de la distribution artérielle prostatique. D'après Garcia-Monaco et al., 2014 [5]

I-B-3 Vascularisation veineuse

Le drainage veineux s'effectue par le plexus veineux périprostatique (ou plexus de Santorini), puis par la veine vésiculaire qui se jette dans la veine iliaque interne [6].

I-B-4 Drainage lymphatique

La connaissance du drainage lymphatique prostatique, documenté depuis le XIX^{ème} siècle et alors basé principalement sur les dissections cadavériques, a pu bénéficier de techniques plus contemporaines comme l'imagerie avec utilisation de produits de contraste ou de radioisotopes. Sa prise en compte est essentielle à la fois pour le chirurgien urologue ainsi que pour le médecin imageur qui se doit d'étudier les aires anatomiques participant au drainage afin de ne pas méconnaître les localisations suspectes de dissémination ou de récurrence [Figure 4]. La principale voie de drainage a pour origine l'angle latéro-supérieur de la prostate et chemine vers la paroi pelvienne, les ganglions iliaques internes et externes puis iliaques communs. La deuxième voie a pour origine l'apex prostatique, passe par le plancher périnéal, se dirige vers les vaisseaux pudendaux internes puis les ganglions iliaques internes et externes. Enfin, la troisième voie intéresse les nœuds sacrés situés à hauteur de S2-S5 [7].

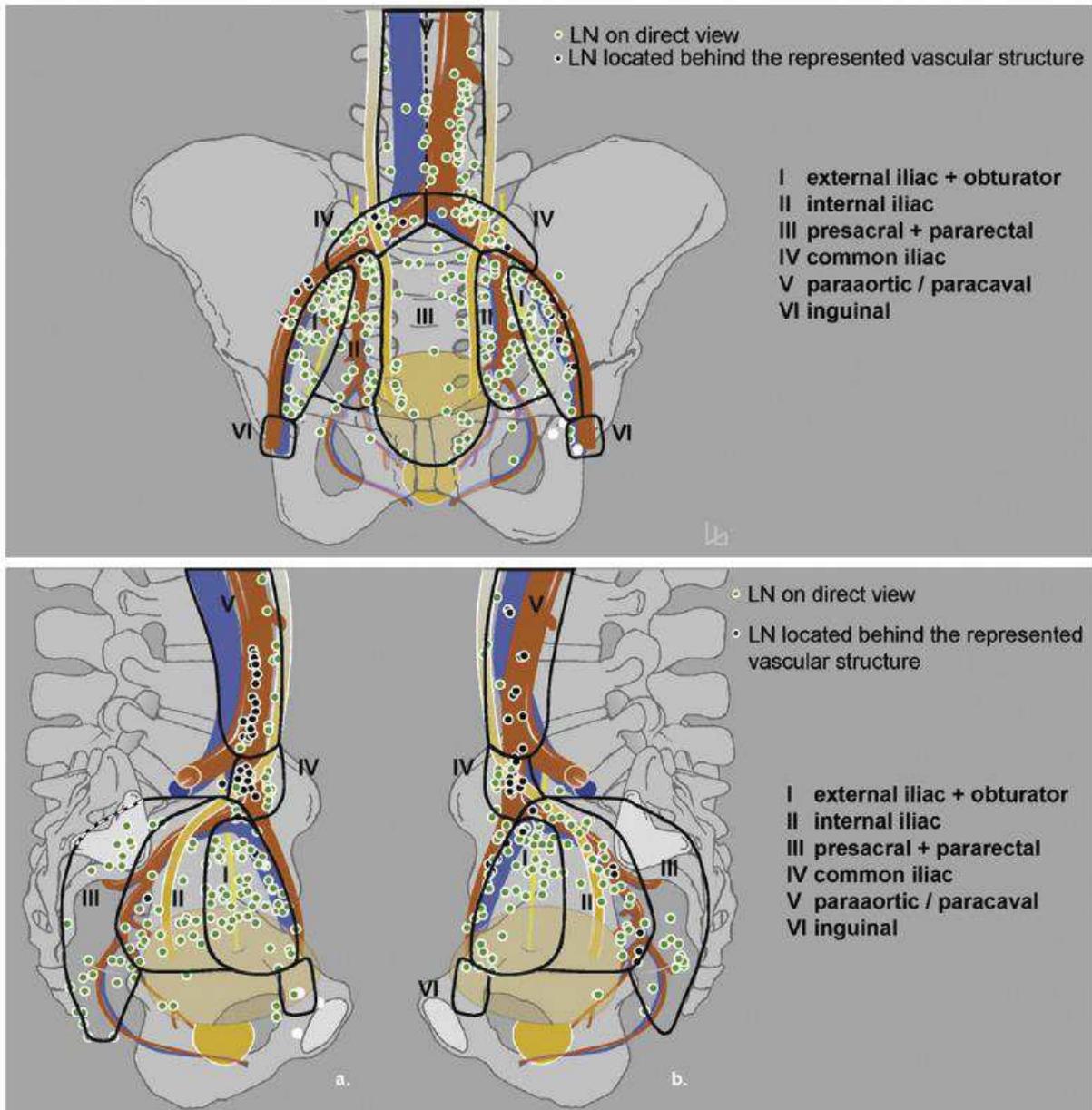


Figure 4 : Cartographie détaillée des localisations potentielles des ganglions sentinelles prostatiques. D'après Swanson et al., 2013 [7]

I-B-5 Innervation

L'innervation prostatique est issue du plexus hypogastrique inférieur situé à la partie postéro-latérale de la paroi pelvienne. On distingue deux types d'innervation : sympathique et parasympathique. Les nerfs sympathiques, dont l'émergence se situe des niveaux T10 à L2, sont responsables de la contraction des cellules musculaires lisses, du maintien de l'architecture histologique normale, et semblent jouer un rôle dans la croissance glandulaire

(une sympatectomie entraînant une atrophie de la glande). Les nerfs parasympathiques (niveaux S2-S4) s'opposent au système sympathique en freinant la croissance glandulaire. Il existe également une innervation non-adrénergique et non-cholinergique : il s'agit des neurones peptidergiques dont les principaux médiateurs impliqués sont le VIP, le NO et les enképhalines. Bien que leur rôle ne soit pas parfaitement élucidé, ils participent aux transports de fluides, à la relaxation musculaire, au débit sanguin et à la fonction sécrétrice [8,9].

I-C Histologie

I-C-1 Histologie normale

Sur le plan histologique, la prostate est composée d'un épithélium, d'un tissu conjonctif et d'une musculature [10].

L'épithélium est de type prismatique, composé de cellules épithéliales basales et de cellules neuroendocrines. Le contingent épithélial est constitué d'acini regroupés en lobules. Ces derniers sont centrés par des canaux secondaires eux-mêmes drainés par des canaux principaux qui se jettent dans l'urètre. Ces structures épithéliales sont disposées en deux couches cellulaires. Au centre se trouvent les cellules cylindriques sécrétoires responsables de la production du PSA et des PAP. Leur noyau est petit, en situation basale, et leur cytoplasme pâle ou éosinophile granuleux. En périphérie se trouvent les cellules basales, dont le noyau est petit, allongé, et leur cytoplasme endothéliiforme. Elles expriment la cytokératine 903, la cytokératine 5/6 et la protéine p63. Des cellules neuroendocrines exprimant la NSE et des chromogranines sont disposées entre les cellules glandulaires, avec une densité variable en fonction de la localisation (plus élevée autour des gros canaux péri-urétraux). 95% des adénocarcinomes ont pour origine les structures glandulaires acineuses ou les canaux secondaires.

Le stroma prostatique se compose essentiellement de cellules musculaires lisses à noyau ovalaire et cytoplasme éosinophile.

La capsule prostatique est une structure collagène située en périphérie de la glande, délimitant cette dernière avec les autres structures anatomiques. Si cette frontière est très nette sur les faces latérales et postérieure, elle l'est moins au niveau de l'apex et de la face antérieure en raison de l'intrication des structures acineuses avec les éléments conjonctifs et musculaires sphinctériens.

La zone périphérique, prédominante chez le sujet jeune, se compose d'acini et de canaux de petite taille à revêtement régulier. Le stroma musculaire y est lâche, et les cellules sécrétoires ont un cytoplasme clair. La zone transitionnelle, qui s'hypertrophie avec l'âge et inclut les glandes péri-urétrales, est composée de plus de lobules dont l'histologie est similaire à la zone périphérique. La zone centrale se distingue par des glandes de grande taille à cytoplasme éosinophile et granuleux, regroupées en lobules et à contours festonnés ; le stroma musculaire y est compact.

I-C-2 Histologie tumorale

Dans le cadre de la dégénérescence cancéreuse des cellules glandulaires, l'analyse histologique repose sur trois principaux critères.

L'anaplasie nucléaire correspond aux modifications structurales du noyau cellulaire. On note pour ces cellules tumorales un noyau plus volumineux, d'aspect vacuolisé, avec condensation de la chromatine et mise en évidence de volumineux nucléoles (supérieurs à un micron). Contrairement à d'autres types cancers, la visualisation de mitose est rare.

Les signes d'invasion vers le stroma musculaire, les tissus vasculo-nerveux, la capsule et les compartiments extra-prostatiques, s'évaluent par l'analyse des contours de la tumeur. Parfois délicats à mettre en évidence, certains signes caractéristiques sont à rechercher comme

la disparition des cellules basales, l'amputation de fibres musculaires ou l'extension tumorale le long des gaines péri-nerveuses.

Les remaniements architecturaux sont également notables, avec la perte de l'architecture radiaire des lobules et une prolifération néoplasique prenant alors d'autres formes : petits/grands acinis, structures glandulo-papillaires, structures solides ou trabéculaires, cellules indépendantes.

D'autres caractéristiques histologiques sont également parfois retrouvées : mucines acides, cristalloïdes intra-luminaux, disparition des lipofuschines...

L'étude du tissu prostatique fait appel à des techniques d'immunohistochimie, comme le marquage du PSA, des PAP, des différentes cytokératines, des protéines p63 ou P504S. Elles sont un complément à l'évaluation microscopique et permettent d'aider à la caractérisation de lésions indifférenciées ou à la distinction avec certaines lésions bénignes. A noter que l'expression de p53 et d'EGFR sont considérés comme des facteurs de mauvais pronostic.

I-C-3 Score de Gleason

Ce score histopronostique de référence a été initialement établi par Donald Gleason en 1966 [11] et est basé sur la disposition architecturale des cellules tumorales [**Figure 5**]. Depuis cette date, de multiples révisions de cette classification ont vu le jour, notamment en 2005 [12] et 2014 [13], sous l'impulsion de l'International Society of Uro-Pathology (ISUP). Cinq grades sont proposés pour la caractérisation d'une population cellulaire donnée, et le score de Gleason est établi par la somme de deux grades. En effet, plusieurs contingents présentant des degrés de différenciation différents peuvent cohabiter au sein d'une même prostate. Si le score de Gleason est évalué à partir de biopsies, le grade le plus représenté et le grade le plus péjoratif sont additionnés, car seule une partie de la glande est analysée. A

contrario, si le score est établi à partir d'une pièce de prostatectomie, les deux grades les plus représentés sont additionnés. Si un seul grade est présent, sa valeur est doublée. Les contingents représentant moins de 5% du tissu ne sont en général pas pris en compte, en dehors de quelques cas où ils apparaissent être de haut grade au sein d'une prostate de plus bas grade.

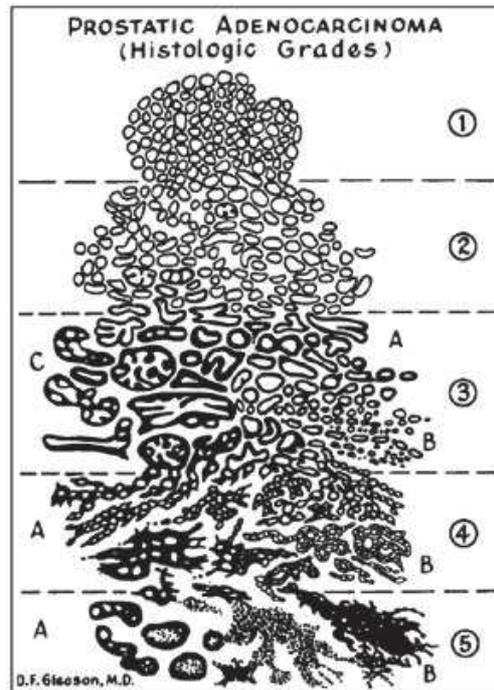


Figure 5 : Grades de Gleason, illustration initiale. D'après Humphrey, 2004 [14]

Les caractéristiques histologiques observées à faible grossissement sont résumées dans le [Tableau 1].

<i>Pattern</i>	<i>Tumor shape and borders</i>	<i>Stromal invasion</i>	<i>Tumor cell arrangements</i>	<i>Gland size</i>
1	Nodular, well-defined and smooth edges	Pushing	Single, round to oval, closely packed, but separate glands	Medium
2	Masses less well-defined and less well-circumscribed	Some gland separation at tumor edge	Single, separate, round to oval glands, with more variation in gland size and shape, and loosely packed with stromal separation (up to one gland diameter, on average)	Medium
3A	Ill-defined infiltrating edges	Irregular extension	Single separate glands of variable shape and size, with elongated, angular and twisted forms, usually with wide stromal separation	Medium
3B	Ill-defined infiltrating edges	Irregular extension	Same as 3A but glands are smaller	Small to very small
3C	Masses and cylinders with smooth rounded edges	Expansile	Papillary and cribriform epithelium, without necrosis	Medium to large
4A	Raggedly infiltrative	Diffusely permeative	Fused glands, creating masses, cords, or chains	Small, medium, or large
4B	Raggedly infiltrative	Diffusely permeative	Similar to 4A, but cells have cleared cytoplasm = hypernephromatoid variant	Small, medium, or large
5A	Smooth, rounded cylinders	Expansile	Papillary, cribriform or solid masses with central necrosis = comedocarcinoma	Variable
5B	Raggedly infiltrative	Diffusely permeative	Masses and sheets of anaplastic carcinoma, with a few tiny glands or signet ring cells	Small

Tableau 1 : Grades histologiques de Gleason. D'après Humphrey, 2004 [14]

La dernière actualisation du score de Gleason datant de 2014 et en vigueur à ce jour établi donc 5 groupes selon les caractéristiques suivantes énoncées dans le [Tableau 2].

- Grade Group 1 (Gleason score ≤ 6) – Only individual discrete well-formed glands
- Grade Group 2 (Gleason score $3 + 4 = 7$) – Predominantly well-formed glands with lesser component of poorly- formed/fused/cribriform glands
- Grade Group 3 (Gleason score $4 + 3 = 7$) – Predominantly poorly-formed/fused/cribriform glands with lesser component of well-formed glands†
- Grade Group 4 (Gleason score $4 + 4 = 8$; $3 + 5 = 8$; $5 + 3 = 8$)
Only poorly-formed/fused/cribriform glands *or*
Predominantly well-formed glands and lesser component lacking glands†† *or*
Predominantly lacking glands and lesser component of well-formed glands††
- Grade Group 5 (Gleason scores 9-10) – Lacks gland formation (or with necrosis) with or w/o poorly formed/fused/cribriform glands†

†For cases with $> 95\%$ poorly-formed/fused/cribriform glands or lack of glands on a core or at RP, the component of $< 5\%$ well-formed glands is not factored into the grade.

††Poorly-formed/fused/cribriform glands can be a more minor component.

Tableau 2 : Définitions histologiques dans le cadre de la nouvelle classification établie par la conférence de consensus de l'ISUP 2014. D'après Epstein et al, 2015 [13]

La survie sans RB décroît pour les groupes de grades élevés [13] [Figure 6]. Cet outil est fondamental pour assurer des comparaisons satisfaisantes entre les différentes études réalisées.

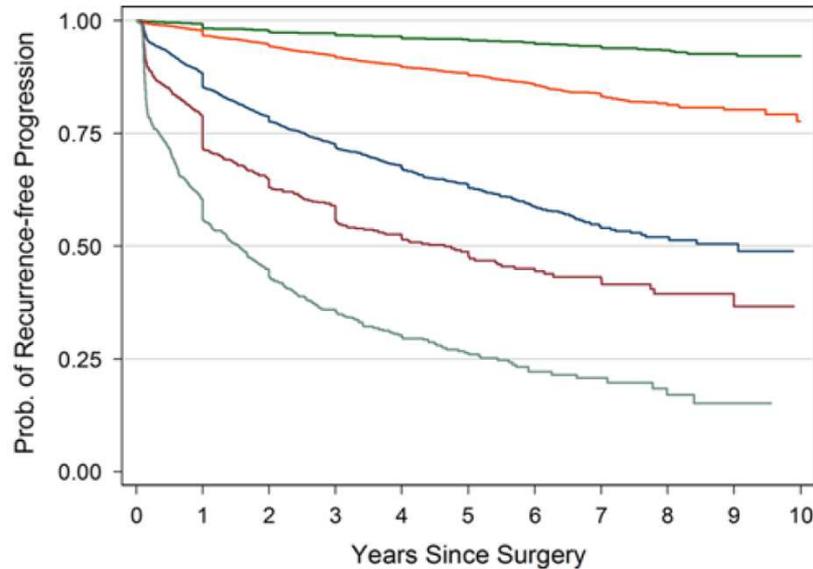


Figure 6 : Survie sans RB après PT, stratifiée par groupes de patients (en vert : groupe 1, en orange : groupe 2, en bleu : groupe 3, en marron : groupe 4, en gris : groupe 5). D’après Epstein et al, 2015 [13]

Les valeurs de PSA, le score de Gleason ainsi que le stade TNM sont combinés pour établir les différents groupes de risque, largement basés sur la classification de D’Amico [15] [Tableau 3]. Cette dernière est dotée de trois niveaux de risque et estime la probabilité de rechute à 10 ans après traitement local (PT ou RT).

Definition			
Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
PSA < 10 ng/mL and GS < 7 (ISUP grade 1) and cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL or GS 7 (ISUP grade 2/3) or cT2b	PSA > 20 ng/mL or GS > 7 (ISUP grade 4/5) or cT2c	any PSA any GS (any ISUP grade) cT3-4 or cN+
Localised			Locally advanced

Tableau 3 : Evaluation du risque de rechute selon les caractéristiques biologiques et anatomopathologiques initiales. D’après Mottet et al., 2018 [15]

Compte-tenu du différentiel existant en termes pronostiques entre les groupes Gleason 3+4 et 4+3, une dichotomie peut être établie pour les patients à risque intermédiaire : groupe intermédiaire-bas (ISUP 2) et groupe intermédiaire-haut (ISUP 3).

I-D Classification TNM [Tableau 4]

T	T0 : tumeur primitive non retrouvée
Tumeur primitive	T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal (TR) ni visible en imagerie : T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5 ; T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué ou un score de Gleason > 7 ou présence de grade 4 ou 5 ; T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur du PSA T2 : tumeur limitée à la prostate : T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins ; T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les deux lobes ; T2c : tumeur atteignant les deux lobes T3 : extension au-delà de la prostate : T3a : extension extraprostatique uni- ou bilatérale ; T3b : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscle élévateur de l'anus ou la paroi pelvienne)
N	Nx : ganglions régionaux non évalués
Ganglions régionaux	N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale N1 : atteinte ganglionnaire régionale N1 mi : métastase ganglionnaire ≤ 0,2 cm (optionnel)
M	Mx : métastases à distance non évaluées
Métastases à distance	M0 : absence de métastase à distance M1 : métastases à distance : M1a : atteinte des ganglions non régionaux ; M1b : atteinte osseuse M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse

Tableau 4 : Classification TNM 2016 du cancer de la prostate. D'après Rozet et al., 2018 [16]

I-E Eléments de diagnostic du cancer de la prostate

I-E-1 PSA

La découverte du Prostate Specific Antigen (PSA), aussi appelé kallistéine hK3, est classiquement attribuée à Wang pour ses travaux parus en 1979 sur la purification de cette nouvelle protéine alors détectée dans les tissus prostatiques sains, malins, les hyperplasies bénignes mais décelée dans aucun des autres tissus humains [17]. En réalité, d'autres équipes avaient précédemment isolé cette protéine : en 1971, Hara et al. l'avaient déjà retrouvé à partir du plasma séminal et nommée g-seminoprotéine [18] et, en 1974, Suominen purifiait une protéinase neutre également à partir du liquide séminal [19]. En réalité, ces découvertes correspondaient toutes à une seule et même protéine. Le gène codant pour le PSA a lui été

séquencé plus tard en 1987 [20]. Sa fonction principale est la liquéfaction du sperme et la libération des spermatozoïdes afin de permettre la fécondation. Son action passe par l'hydrolyse des séminogélines et de la fibronectine qui forment la partie solide du coagulum [21].

Le dosage du PSA est un des piliers de la gestion du cancer de la prostate, à tous les stades de la prise en charge. Son passage dans la circulation générale restant très faible en l'absence de pathologie sous-jacente, sa concentration plasmatique est de l'ordre de 1 ng/ml et sa demi-vie est de 3 jours. Etant donné les différentes techniques de dosage existantes, il est essentiel que, pour un même patient, les prises de sang soient réalisées dans un même laboratoire et à distance d'un toucher rectal ou d'une infection urogénitale. Au sein du compartiment plasmatique, environ 70% du PSA se trouve sous forme complexée. Les protéines auxquelles il se lie sont l'alpha-1-antichymotrypsine, l'alpha-1-protéase (formes dosables) et l'alpha-2-macroglobuline (forme mineure non dosée en routine). Les 30% restant correspondent à la forme libre. En cas de néoplasie, la forme complexée augmente ; en cas d'HBP, la forme libre est accrue. Cette caractéristique est utilisable via le calcul du rapport PSA libre/PSA total, un ratio inférieur à 15% étant évocateur de cancer. Le dosage de la forme libre, non réalisé en routine, peut aider à la sélection des patients pouvant bénéficier de biopsies en cas de PSA total compris entre 4 et 10 ng/ml.

Dans le cadre de la stratégie de dépistage individuel et couplé à une appréciation clinique de la prostate, le dosage du PSA total est recommandé chez les hommes entre 50 et 75 ans voire dès 45 ans en cas de facteurs de risque. Sa valeur normale est dépendante du volume prostatique, sa limite supérieure s'établissant à 4 ng/ml voire 5 ng/ml après 70 ans. En cas d'envahissement néoplasique, son taux peut renseigner sur le degré d'extension de la maladie : inférieur à 10 ng/ml, le cancer est localisé dans plus de deux tiers des cas ; supérieur

à 100 ng/ml, la présence de métastases à distance est quasi-certaine. A noter que la prise d'inhibiteurs de la 5 α -réductase réduit de 50% le taux de PSA.

D'autres indices basés sur le PSA existent. La densité de PSA, rapport du PSA sur le volume prostatique, peut aider à améliorer la valeur diagnostique du dosage pour des taux inférieurs à 10 ng/ml. La vélocité du PSA et son temps de doublement sont des indices permettant d'effectuer une surveillance post-thérapeutique et ayant une valeur pronostique. Le PSA-V, exprimé en ng/ml/an, est calculé selon la formule $PSA-V = (PSA_1 - PSA_2) / IT$. Le PSA-DT, exprimé en mois, est calculé selon la formule $PSA-DT = [\ln(2) \times IT] / [\ln(PSA_1) - \ln(PSA_2)]$, où IT est l'intervalle de temps entre les deux dosages de PSA [22].

Dans les suites d'une PT, le PSA s'effondre suite à l'exérèse de la glande : sa valeur doit alors être inférieure à 0,1 ng/ml à 6 semaines de l'intervention. S'il reste supérieur, cela peut témoigner de la présence de tissu prostatique résiduel. Au cours du suivi, la récurrence biologique est établie en cas de $PSA > 0,2$ ng/ml sur deux dosages successifs.

En cas de radiothérapie initiale, la baisse du PSA est beaucoup plus lente. Il atteint sa valeur la plus basse ou nadir plus de 2 ans après radiothérapie externe, et même plus tardivement en cas de curiethérapie. La récurrence biologique est dans ce scénario définie par un taux de $PSA > \text{nadir} + 2$ ng/ml sur deux dosages successifs [23].

I-E-2 Examen clinique

Le cancer de la prostate reste longtemps asymptomatique et il n'existe aucun signe pathognomonique permettant d'affirmer cliniquement ce diagnostic, d'où l'intérêt d'un dépistage précoce individuel. L'examen clinique avec toucher rectal reste incontournable et ne doit se substituer au dosage du PSA qui doit être réalisé conjointement. Le médecin doit s'attacher à rechercher la présence de nodule induré et apprécier la forme, la taille de la

glande ainsi que sa mobilité qui peut être altérée en cas d'envahissement tumoral. Les vésicules séminales sont également accessibles au TR.

I-E-3 Biopsies prostatiques

Seules les biopsies prostatiques permettent une documentation anatomo-pathologique en cas de suspicion clinique et/ou biologique de cancer. Il s'agit d'une procédure aujourd'hui bien standardisée [24], réalisée par un médecin formé dans un environnement médicalisé, sous anesthésie locale (bloc nerveux péri-prostatique à la lidocaïne 1%) ou exceptionnellement générale. Le schéma standard comprend 12 biopsies : chaque lobe est prélevé dans sa partie médiane et latérale, à la base, au milieu et à l'apex, à l'aide d'une aiguille de ponction de 18 Gauge. Les techniques dites de saturation (jusqu'à 24 biopsies) n'ont pas fait la preuve de leur supériorité [25]. La voie d'abord est transrectale, sous guidage échographique ; la voie transpérinéale peut également être utilisée en cas d'inaccessibilité rectale [26] à l'aide d'une grille de curiethérapie.

I-F Concept de maladie oligométastatique

Ces dernières années ont vu la naissance d'un nouveau concept s'intégrant dans l'histoire naturelle du cancer : la maladie oligo-métastatique. Il s'agit d'une extension secondaire limitée en nombre, ne dépassant pas 3 à 5 localisations dans la littérature. Ce concept est à différencier de l'oligo-progression qui correspond à la progression de quelques métastases seulement dans le cadre d'une atteinte multi-métastatique. L'état oligo-métastatique, évoqué dès 1995 [27], a connu un regain d'intérêt récent grâce à une meilleure connaissance des processus cellulaires sous-jacents, l'apparition de nouvelles approches thérapeutiques comme la radiothérapie stéréotaxique, et, enfin, des innovations en imagerie comme l'avènement de la TEP permettant une évaluation métabolique fine. Une des théories

appuyant l'existence de cet état est que certaines disséminations métastatiques avec localisations secondaires peu nombreuses sont la conséquence de la migration de cellules peu agressives, ces dernières n'ayant pas acquis toutes les caractéristiques de prolifération, en raison d'un environnement favorable pour la tumeur. *A contrario*, des conditions initialement défavorables pour la tumeur exerceraient une pression de sélection favorisant la prolifération des clones les plus agressifs [28] [Figure 7].

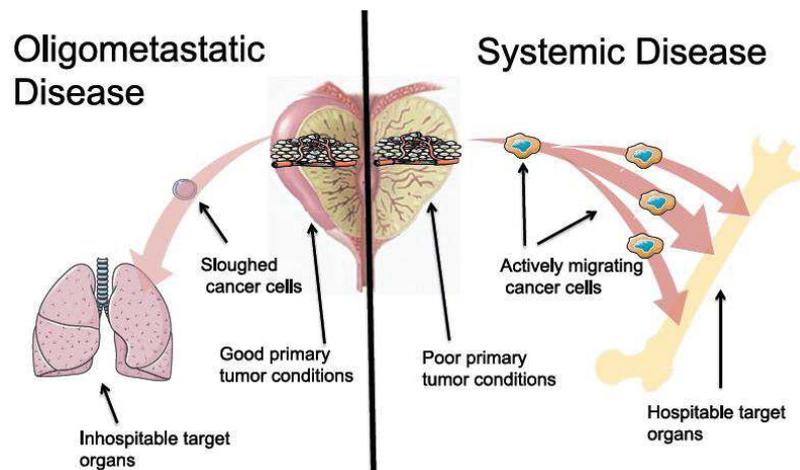


Figure 7 : Maladie oligo-métastatique *versus* maladie systémique. D'après Reyes et al., 2015 [29]

Bien que le niveau de preuve actuel reste faible, plusieurs études rétrospectives et prospectives ont cherché à évaluer le bien-fondé d'approches thérapeutiques basées sur ce nouveau groupe de patients. A titre d'exemple, un essai multi-centrique et randomisé de phase II (STOMP) a été conduit par Ost et al. en 2017 afin d'évaluer la pertinence d'une prise en charge par chirurgie ou radiothérapie stéréotaxique de localisations secondaires (jusqu'à 3 métastases extra-crâniennes) de cancer de la prostate dans un contexte de récurrence biologique. Ces métastases étaient recherchées par TEP-TDM à la choline marquée et le critère de jugement principal était le délai avant introduction d'une hormonothérapie (initiée en cas de progression symptomatique, de la découverte de plus de 3 métastases, ou d'une progression tumorale loco-régionale). Comparativement à une stratégie de surveillance simple, les patients

ayant bénéficié d'un traitement focal de leurs localisations secondaires ne recevaient pas d'HT avant 21 mois contre 13 mois dans le groupe surveillance [30]. Représentée dans 77% des publications traitant du cancer oligo-métastatique, il est intéressant de noter que la TEP-TDM est la modalité d'imagerie de choix dans ces travaux via l'utilisation de la choline marquée au carbone-11 ou au fluor-18, du FNa ou des ligands du PSMA, ces derniers apparaissent comme les plus prometteurs. Certaines limites doivent toutefois rester à l'esprit concernant l'évaluation par imagerie métabolique dans ce concept de maladie oligo-métastatique, comme l'impossibilité de visualiser l'extension microscopique ou de prédire l'agressivité des lésions mises en évidence avec ces radiotraceurs [31].

I-G Modalités d'imageries utilisées (hors TEP)

I-G-1 Echographie

Un foyer néoplasique se distingue sous la forme d'une plage hypoéchogène avec hypervascularisation en doppler couleur. Toutefois, en dehors de son rôle de guidage des biopsies et de la mesure du volume prostatique, l'échographie prostatique ne présente aucun intérêt dans le diagnostic, l'évaluation initiale ou dans la rechute après traitement.

I-G-2 Tomodensitométrie

L'imagerie de transmission tomographique possède des indications limitées aux malades présentant une dissémination métastatique ganglionnaire ou osseuse, et en cas de contre-indication à l'IRM.

L'évaluation ganglionnaire est rendue difficile par l'approche purement anatomique de la TDM. Si les ganglions sont présumés malins au-delà d'un petit axe supérieur à 8 mm au sein du pelvis ou 10 mm pour les autres localisations anatomiques, il existe un important chevauchement des valeurs physiologiques et pathologiques. Outre la taille, la morphologie

des ganglions doit être prise en compte, une atteinte néoplasique ayant tendance à modifier leur architecture (comme la perte du centre graisseux, une forme arrondie ou l'effraction capsulaire).

Dans le cadre de l'évaluation des patients en récurrence biologique, les performances du scanner demeurent très basses, de l'ordre de 36% pour la mise en évidence d'une récurrence locale prouvée histologiquement [32]. Le taux de détection par cette modalité est même plus bas en prenant en compte l'ensemble des RB, estimé à 14% [33]. L'interprétation du scanner est fortement limitée par la densité des tissus mous présents dans le lit prostatique, ne permettant pas de distinguer une reprise évolutive d'une cicatrice post-chirurgicale.

I-G-3 Scintigraphie osseuse

Il s'agit de la technique la plus répandue dans l'évaluation du squelette. Historiquement planaire, l'acquisition est aujourd'hui principalement tomoscintigraphique et couplée à un scanner de repérage, permettant une exploration complète et précise de la trame osseuse. Elle repose sur l'administration de biphosphonates marqués au ^{99m}Tc qui se fixent sur les cristaux d'hydroxyapatite en formation, reflétant ainsi l'activité ostéoblastique. Il s'agit donc d'une technique tout-à-fait pertinente pour la visualisation de métastases ostéocondensantes comme celles de la prostate. Le mécanisme de fixation osseuse du radiotraceur explique toutefois les possibles faux-positifs : foyers fracturaires, infections osseuses, autres tumeurs métastatiques ou primitifs, etc...

Si cet examen est bien ancré dans les recommandations dans le cadre de l'évaluation initiale des patients à risque intermédiaire ou haut, ainsi que chez les patients symptomatiques, sa place dans le contexte de RB après traitement curatif est bien plus limitée. En effet, le taux de détection métastatique dans cette situation est inférieur à 5% [34], voire nul en cas de PSA < 7 ng/ml [35]. Cette modalité est à envisager uniquement en cas de

symptomatologique osseuse, de PSA baseline élevé (> 10 ng/ml) ou d'une cinétique d'élévation rapide du PSA [36].

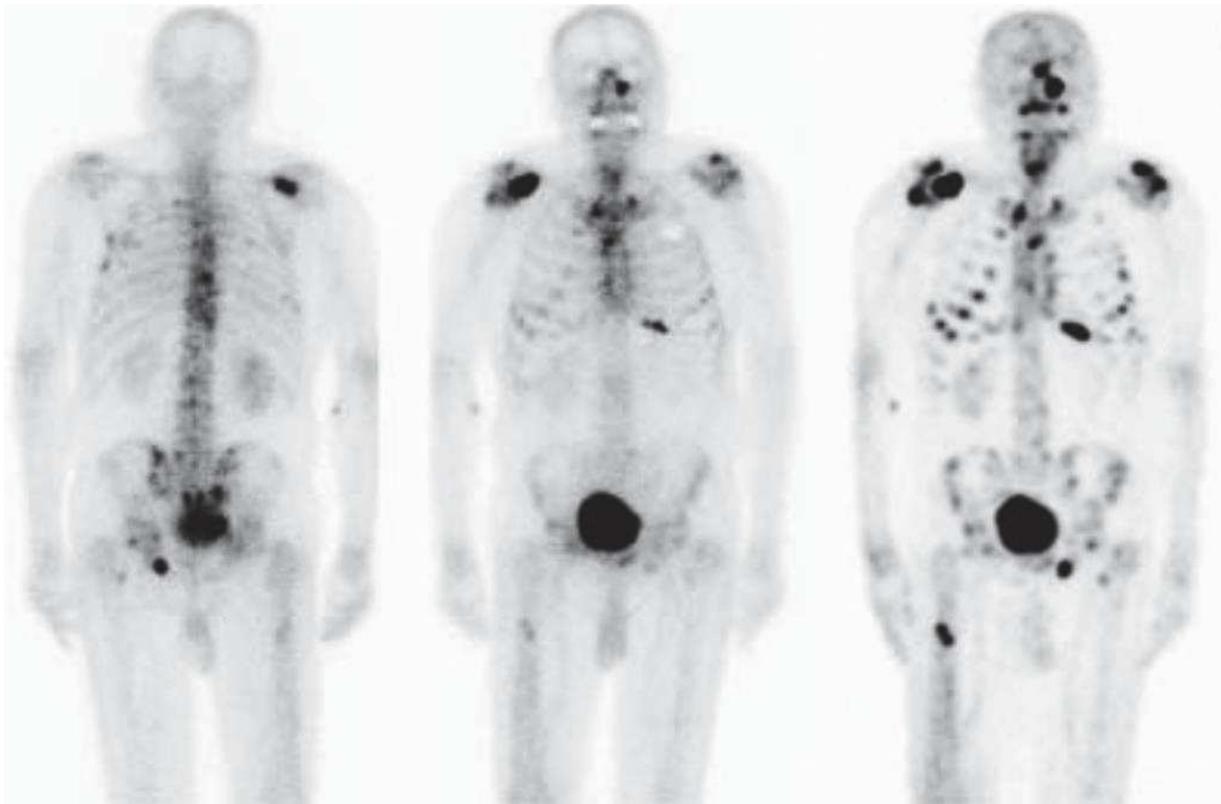


Figure 8 : Illustration de scintigraphie osseuse chez un patient de 82 ans présentant de multiples localisations secondaires. De gauche à droite : balayage planaire postérieur, balayage planaire antérieur, acquisition tomographique corps entier (reconstruction 3D ou MIP). D'après Even-Sapir et al., 2006 [37]

I-G-4 IRM multiparamétrique

L'IRM est une modalité d'imagerie performante dans l'évaluation locale et ganglionnaire des adénocarcinomes prostatiques, qui peut intervenir à différentes étapes au cours de la prise en charge. Les séquences d'intérêt réalisées sont le T2, la diffusion et la perfusion avec rehaussement dynamique (injection de gadolinium) [Figure 9]. Une préparation rectale est indispensable. Une antenne endorectale et/ou externe peut être utilisée.

Classiquement, une lésion tumorale apparaît en hyposignal T2, en restriction de diffusion, et hypervascularisée avec rehaussement précoce.

En cas de récurrence biologique, le positionnement de l'IRM dépend du traitement initial. Après PT, la mise en évidence d'une récurrence locale est utile bien que non toujours obtenue avant une éventuelle radiothérapie de rattrapage. La sensibilité et la spécificité de l'IRM avec séquences morphologiques et de perfusion ont été estimées à 98% et 94% respectivement dans une population en RB après PT avec PSA moyen de 1,3 ng/ml et dimension lésionnelle moyenne de 5 mm [38]. Les données sont plus controversées en cas de $PSA < 0,5$ mg/ml. Après RT, l'obtention d'une preuve histologique de la récurrence est essentielle compte-tenu de la morbidité liée aux thérapies de rattrapage dans cette situation. L'IRM permet alors de guider les biopsies et d'effectuer une cartographie prostatique. Les séquences fonctionnelles sont alors les plus informatives, avec des performances de 94% et 75% de sensibilité et spécificité respectives pour la mise en évidence de récurrences supérieures à 0,4 cc [39].

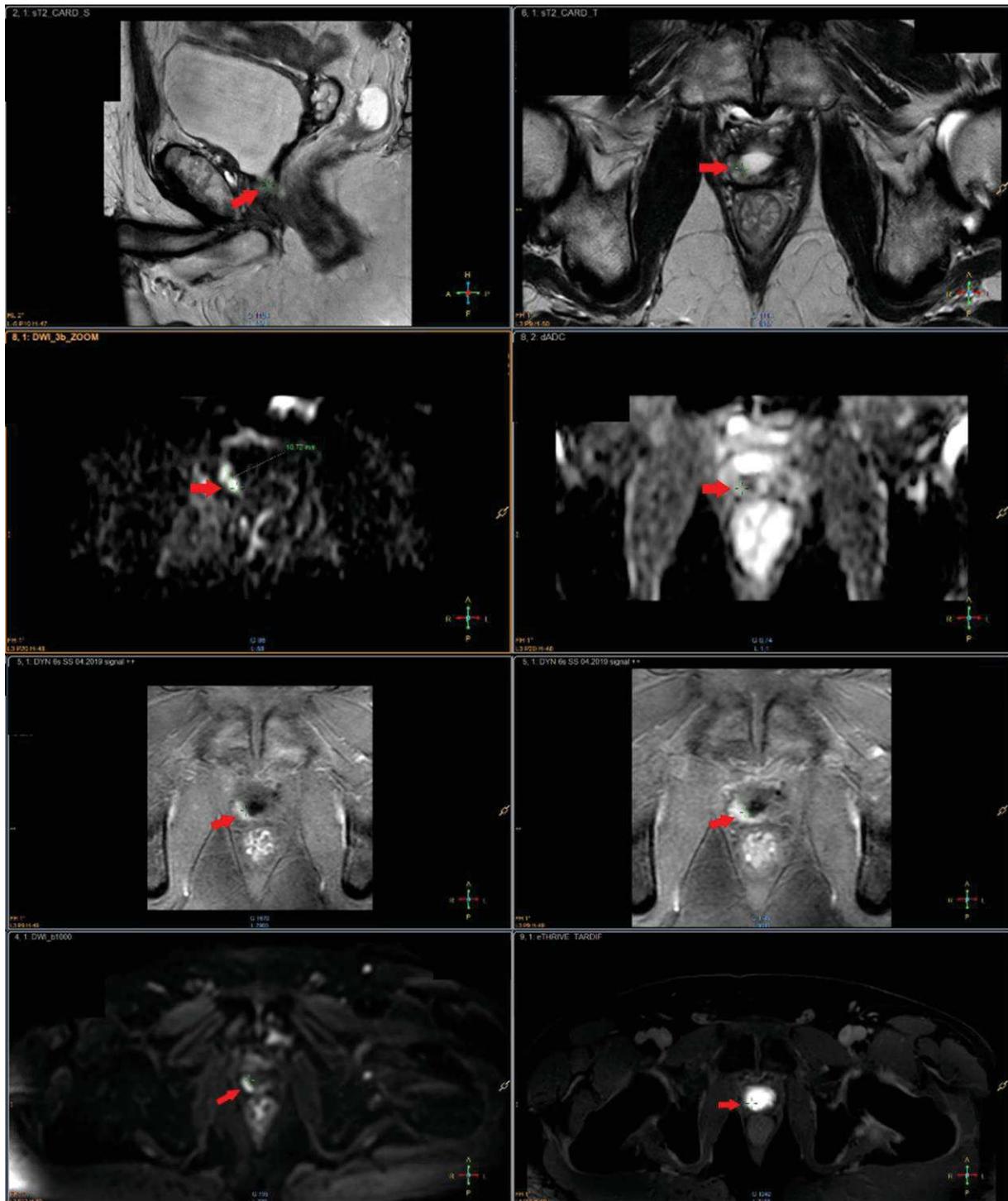


Figure 9 : IRM prostatique réalisée chez un patient adressé dans le cadre de suspicion de récurrence locale de néoplasie prostatique Gleason 3+3, traité par prostatectomie 3 ans auparavant. On constate une zone en hyposignal modéré T2, hypersignal diffusion avec restriction et prise de contraste précoce après injection de la partie latérale droite de l'anastomose vésico-urétrale mesurant environ 10 mm de diamètre, s'étendant immédiatement sous le col vésical jusqu'à hauteur du sphincter urétral. Ces images sont en faveur d'une récurrence locale.

I-H Prise en charge thérapeutique

I-H-1 Abstention – surveillance clinique

L'abstention-surveillance initiale est une approche symptomatique envisagée chez les patients dont l'espérance de vie ne dépasse pas 10 ans. L'évaluation est essentiellement clinique, et un traitement palliatif est uniquement proposé en cas d'apparition de symptômes. Ce traitement peut reposer sur l'hormonothérapie, la chimiothérapie, la radiothérapie de localisations secondaires osseuses. L'objectif est de limiter au maximum l'impact sur la qualité de vie chez ces patients qui ne tireraient pas de bénéfice d'une approche curative. En effet, dans une population de plus de 14 000 patients âgés de plus de 65 ans, atteints de tumeurs localisées T1 ou T2 et non initialement traités par chirurgie ou radiothérapie, Lu-Yao et al. ont montré que la mortalité spécifique à 10 ans était respectivement de 8,3%, 9,1% et 25,6% pour les cancers bien, moyennement et faiblement différenciés, contre un risque de décéder d'autres causes supérieur à 50% dans tous les groupes [40].

I-H-2 Surveillance active

Un grand nombre de cancers bien différenciés n'évoluent que très progressivement, sans altération de la survie du patient au fil des années. A ce titre, les hommes dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans, appartenant au groupe à faible risque, et dont 1 à 2 biopsies sur 12 sont positives (avec envahissement de moins de 50% des carottes) peuvent se voir proposer une prise en charge curative retardée [16]. Une surveillance étroite est alors mise en œuvre afin de détecter au plus tôt une évolution péjorative : contrôle clinique (TR) et biologique (PSA) tous les 3 à 6 mois, réalisation de biopsies de confirmation dans les 24 mois après la série initiale. Au cours du suivi, la découverte d'un contingent histologique de grade 4 ou classé Gleason 7 ou supérieur, un temps de doublement rapide du PSA ou le choix du patient font convertir la surveillance en un traitement curatif standard. Avec cette stratégie, le

taux de progression est estimé à 9% par an [41]. Comparativement à la prostatectomie d'emblée, elle n'entraîne pas de perte de chance à 10 ans pour les groupes à faible risque [42].

I-H-3 Ganglion sentinelle

La technique du ganglion sentinelle est une pratique courante dans la prise en charge chirurgicale des néoplasies mammaires. Par l'utilisation de nanocolloïdes injectés en périphérie du mamelon, il est possible de déterminer par acquisition planaire voire tomographique le ou les premiers relais ganglionnaires qui seront prélevés afin d'évaluer leur envahissement tumoral qui conditionnera alors la réalisation d'un curage axillaire. Le repérage per-opératoire est effectué grâce à une sonde de détection gamma. Ce même principe est utilisable pour les tumeurs urologiques/gynécologiques dont le cancer de la prostate en raison de sa dissémination lymphatique prépondérante. Comme énoncé plus bas, un curage ganglionnaire extensif est recommandé pour les cancers à risque intermédiaire ou haut, et ce d'autant plus que les nomogrammes prédictifs établissent à plus de 5% le risque d'envahissement ganglionnaire. Si ce curage permet une stadification tumorale optimale, son bénéfice clinique n'est pas établi et sa morbidité est non négligeable. De plus, 13% des métastases ganglionnaires ne sont pas incluses au sein d'un curage étendu [43]. Pour ces raisons, une approche basée sur la détection du ou des ganglions sentinelles peut aider à améliorer la détection de ces atteintes.

La mise en œuvre de cette procédure dans le cancer de la prostate consiste en une injection de nanocolloïdes marqués au ^{99m}Tc dans chaque lobe prostatique, en assurant une répartition homogène du radiotracer. L'activité doit être supérieure à 100 MBq pour chaque injection. Le repérage pré-opératoire par TEMP-TDM doit respecter un intervalle de 2 heures après injection en raison d'une vitesse de drainage moins rapide que pour les organes superficiels [44].

Dans une étude menée sur 121 patients, des ganglions sentinelles étaient retrouvés en dehors des sites de curage étendu dans 31% des cas (ganglions présacrés, inguinaux, para-aortiques, para-rectaux, rétro-iliaques, en latéralité de l'artère iliaque externe, de la paroi abdominale) [45]. Cela traduit un certain degré de variabilité inter-individuelle dans les voies de drainages lymphatiques. La sensibilité de détection des métastases ganglionnaires par le prélèvement des ganglions sentinelles est établie à 95,2% selon la revue systématique de la littérature de Wit et al. publiée en 2016 et rassemblant un total de 2509 patients, soit une valeur presque équivalente à celle du curage étendu [46]. La place du ganglion sentinelle reste cependant à ce jour expérimentale compte-tenu du manque de données solides attirant à l'efficacité de cette modalité dans le staging nodal.

I-H-4 Prostatectomie totale

La prostatectomie totale est le traitement de référence des adénocarcinomes localisés ou localement avancés, quel que soit le niveau de risque initial. Elle consiste en une exérèse de la glande et des vésicules séminales, avec réalisation d'une anastomose vésico-urétrale ; un curage ganglionnaire peut être associé. Il s'agit de la stratégie permettant d'obtenir le contrôle carcinologique le plus optimal au long cours. Elle doit être proposée aux patients dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans mais est classiquement peu pratiquée au-delà de 75 ans.

Bien qu'il s'agisse d'une chirurgie fréquente et bien tolérée, un certain nombre de complications doivent être expliquées au patient avant le geste. En premier lieu, elle entraîne une infertilité totale avec anéjaculation constante. L'incontinence urinaire est ensuite l'effet indésirable le plus fréquent, généralement transitoire mais pouvant persister un an après l'intervention dans environ 20% des cas, quelle que soit la technique chirurgicale employée [47]. Les autres complications notables comprennent les fuites ou sténoses anastomotiques,

les lymphocèles, les infections de paroi, les TVP et, en per-opératoire, les plaies des tissus adjacents. Le recours aux transfusions n'est pas rare.

La fonction érectile est définitivement altérée en cas de PT classique. Toutefois, un certain nombre d'hommes souhaitent pouvoir conserver la possibilité d'avoir des rapports sexuels. Pour cela, le chirurgien doit préserver les bandelettes neuro-vasculaires impliquées dans le mécanisme de l'érection. Cette possibilité est envisageable en cas de tumeur à faible risque et ne dépassant pas le stade T2b chez un patient ne présentant pas d'altération de la fonction érectile en pré-opératoire [48]. En effet, la situation anatomique péri-capsulaire de ces bandelettes n'autorise pas leur conservation en cas de franchissement tumoral avéré ou attendu de cette enveloppe en raison du risque de marges positives [49]. Une échelle d'évaluation du risque carcinologique prenant en compte des données cliniques, biologiques et d'imagerie avec été proposée par Tewari et al. afin d'envisager la stratégie thérapeutique optimale [50].

Depuis plus d'un siècle, les techniques chirurgicales n'ont cessé d'évoluer. Historiquement, la voie d'abord périnéale fut la première utilisée, dès 1905 [51] ; elle est aujourd'hui marginale. La voie d'abord rétropubienne fut ensuite prédominante pendant la seconde moitié du XX^{ème} siècle. Les années 2000 ont vu le fort développement des voies d'abord laparoscopiques trans- ou extra-péritonéales, maintenant parfois robot-assistées. Pour ce qui est du contrôle carcinologique, aucune de ces différentes approches n'a fait la preuve de sa supériorité ; les techniques modernes notamment robot-assistées semblent toutefois présenter un profil de complications plus favorable [52].

Un curage ganglionnaire étendu est recommandé en cas de tumeur à risque moyen ou élevé [16]. Celui-ci est réalisé dans le même temps que la PT quelle que soit la voie d'abord utilisée et doit inclure les territoires obturateurs, iliaques internes et externes bilatéraux [53]. Un minimum de 10 ganglions doit être prélevé afin d'assurer un grading optimal [54]. En

effet, si l'intérêt du curage en termes de survie reste équivoque, il s'agit du meilleur outil de classification de l'atteinte lymphatique qui conditionne la mise en route d'un traitement adjuvant.

I-H-5 Radiothérapie

Une importante irradiation tissulaire entraîne des phénomènes biologiques aboutissant *in fine* à la mort cellulaire dans la majorité des cas. Le mécanisme d'action des radiations ionisantes peut être direct par des dommages occasionnés au sein de la structure moléculaire des composants cellulaires, soit indirect par radiolyse de l'eau et créations d'espèces radicalaires. Bien que tous les compartiments cellulaires soient affectés, ce sont les lésions de l'ADN (cassures simple/double-brin, modifications de bases, pontages) qui sont responsables de la mort cellulaire. Pour les tumeurs solides, la mort mitotique par présence d'aberrations chromosomique est prédominante, bien que d'autres mécanismes soient impliqués (apoptose, nécrose).

L'irradiation peut être de source externe ou interne.

I-H-1-a Radiothérapie externe

Parmi les outils disponibles à l'heure actuelle, la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité représente la technique de choix pour la plupart des cancers de la prostate. L'utilisation de collimateurs multilames autorise une meilleure répartition des doses délivrées, notamment au sein d'organes cibles concaves comme la prostate ou les vésicules séminales, tout en permettant une meilleure protection des organes à risque. De plus en plus, cette radiothérapie est guidée par l'image afin de prendre en compte la mobilité de la prostate, dont la situation se trouve sous la dépendance des réplétions vésicale et rectale, par des acquisitions scanographiques pré-séance. L'implication thérapeutique majeure de ces

nouveaux moyens de traitement est liée à l'escalade de dose rendue possible par ces technologies. En effet, l'augmentation de la dose délivrée à la prostate a démontré son efficacité dans la prévention de la rechute biologique. Dans leur étude de 2011, Kuban et al. ont retrouvé une augmentation de la survie spécifique et de la survie sans rechute biologique chez les patients recevant une dose de 78 Gy (vs 70 Gy), dans une population avec PSA supérieur à 10 ng/ml ou à haut risque [55]. En 2014, Dearnaley et al. ont retrouvé des résultats similaires avec une meilleure prévention de la récurrence biologique dans le bras 74 Gy (vs 64 Gy) dans une population T1b-T3aN0M0, toutefois sans amélioration de la survie globale [56].

Les effets indésirables de la radiothérapie pelvienne dans le cancer de la prostate sont principalement urinaires et intestinaux : dysurie ou pollakiurie, hématurie, rectite/rectorragies, diarrhées [57]. Cette toxicité est aiguë, plus marquée en cas d'escalade de dose, mais a tendance à ne pas se chroniciser [15]. L'hypofractionnement est également une approche intéressante pour la RT des néoplasies prostatiques. Dans les schémas conventionnels (25-30 séances délivrant 1,8-2 Gy chacune), le principal objectif est de protéger les tissus à renouvellement lent. Or les cellules tumorales prostatiques ont un développement lent (rapport α/β bas) [58]. Cette caractéristique biologique plaide en faveur de schémas hypofractionnés, délivrant 2,5-3,5 Gy par séance, qui ont démontré leur non-infériorité comparativement aux schémas standards [59] ; ils ont de plus l'avantage d'améliorer l'acceptabilité du traitement par le patient.

La radiothérapie externe est indiquée quel que soit le niveau de risque du cancer, bien que ses modalités ne soient pas les mêmes en fonction du degré d'envahissement local ou régional. Le volume irradié intègre la prostate et les vésicules séminales en cas de groupe à risque intermédiaire ou haut. L'inclusion des aires ganglionnaires dans le volume traité peut être discuté [60]. L'irradiation de la loge de prostatectomie est également une option thérapeutique de choix en cas de tumeur T3, N1 ou R1. Enfin, elle est également utilisée dans

le cadre de la prise en charge symptomatique de localisations secondaires osseuses symptomatiques [16].

Il s'agit également de la thérapeutique de choix pour les patients en récurrence biologique après PT : on parle alors de radiothérapie de rattrapage. Elle doit être proposée le plus précocement possible ; en effet, la mortalité spécifique, l'apparition de métastases et une nouvelle RB sont significativement réduites en cas de PSA < 0,5 ng/ml avant SRT [61]. Le gain en survie globale n'est cependant pas établi à ce jour. L'efficacité de cette RT semble meilleure avec les fortes doses, avec une survie sans récurrence de 58,4% pour 70 Gy délivrés contre 38,5% pour 60 Gy [62]. L'adjonction d'une hormonothérapie est possible avec un bénéfice en survie globale à 10 ans démontré par l'essai RTOG 9601 [63], à privilégier chez les patients avec PSA > 0,7 ng/ml, un PSA-DT rapide et/ou un score de Gleason haut [16].

A noter que la RT externe est contre-indiquée en cas de maladie inflammatoire coloproctale ainsi qu'en cas d'antécédent de radiothérapie pelvienne. Elle peut également favoriser le développement de cancers secondaires.

I-H-1-b Curiethérapie

La curiethérapie consiste en une irradiation focale par une source directement au contact de la glande. On distingue deux types de curiethérapie.

La curiethérapie à bas débit de dose est indiquée dans les cancers à faible risque ou à risque intermédiaire dont les critères sont : PSA < 15 ng/ml, Gleason 3+4, volume prostatique < 50 cm³ et score IPSS ≤ 12, absence de lobe médian. Elle consiste en l'implantation permanente de grains d'iode-125 délivrant une irradiation locale sur plusieurs mois. Dans cette population, le contrôle biochimique est similaire à une prise en charge par PT ou radiothérapie externe exclusive [64].

La curiethérapie à haut débit de dose est indiquée en complément de la radiothérapie externe pour augmenter la dose totale délivrée à la prostate. Elle est réalisée par l'introduction de sources radioactives externes laissées en places quelques minutes. Une à deux séances à 24 heures d'intervalle sont habituellement réalisées. De façon similaire à l'escalade de dose en radiothérapie externe, la curiethérapie HDR améliore le contrôle carcinologique chez les patients à risque intermédiaire sans augmentation de la toxicité tardive [65].

I-H-6 HIFU

L'HIFU (pour High-Intensity Focused Ultrasound) consiste en la destruction du tissu prostatique par exposition à des ultrasons de haute énergie. Il s'agit d'un traitement local réalisé sous anesthésie générale ou rachi-anesthésie au moyen d'un transducteur piézo-électrique endo-rectal permettant la localisation et le traitement de foyers cibles pouvant aller jusqu'à l'ensemble de la glande. Deux mécanismes principaux sont impliqués dans les dommages tissulaires : l'hyperthermie rapide ($> 65^{\circ}\text{C}$) qui engendre une nécrose de coagulation, et les phénomènes de cavitation qui correspondent à la vibration de cavités gazeuses sous l'effet de l'exposition ultrasonore [66]. Les principaux effets indésirables sont la dysfonction érectile, l'incontinence urinaire, la RAU ainsi que les fistules prostatorectales [67].

Les patients candidats à l'HIFU peuvent être ceux présentant une récurrence locale après radiothérapie. Pour les patients ayant une atteinte localisée de novo, les études réalisées ne sont pas conclusives quant à la supériorité de cette technique comparativement aux standards de traitement actuels [67].

I-H-7 Cryothérapie

La cryothérapie est une modalité de traitement documentée dans plusieurs types de cancers (rein, métastases osseuses). Pour le cancer de la prostate, elle est en cours d'évaluation mais peut être proposée pour les tumeurs localisées en cas de contre-indication aux autres techniques ou dans le cadre de la récurrence locale après radiothérapie. Des aiguilles de cryothérapie sont insérées par voie périnéale sous guidage échographique. L'obtention d'une température de -40°C entraîne la destruction cellulaire par dénaturation protéique, rupture membranaire et stase vasculaire avec formation de microthrombi aboutissant à l'apoptose ischémique [68]. Les effets indésirables sont similaires à l'HIFU, tout comme l'absence de recommandations pour une utilisation en première intention devant le manque de données suffisamment solides [67].

I-H-8 Autres techniques locales

Parallèlement aux deux modalités précédemment mentionnées, d'autres techniques sont à l'étude dans le cadre de la thérapie focale comme le LASER (VTP ou FLA), la radiofréquence, l'électroporation ou le Cyberknife. Elles ont toutes pour objectif commun d'essayer de réduire la morbidité liée à la prise en charge des cancers localisés à bas risque en épargnant les bandelettes neurovasculaires et le sphincter urétral [69]. Elles ne peuvent être actuellement proposées qu'au sein d'essais cliniques [15].

I-H-9 Hormonothérapie

Les travaux de Huggins publiés en 1941 sur l'hormonodépendance de la glande prostatique et des cellules cancéreuses constituent une avancée majeure dans la connaissance des mécanismes biologiques impliqués et ouvre la voie à des stratégies thérapeutiques basées sur l'inhibition hormonale [70]. Aujourd'hui, ces propriétés sont largement exploitées car

elles ont pu démontrer leur efficacité dans un but de contrôle tumoral. Une carence en androgène (ou un blocage de leurs récepteurs) entraîne une apoptose cellulaire bénéfique sur le plan clinique, au prix d'effets indésirables inévitables. Une des caractéristiques principales des néoplasies prostatiques est la présence au sein de la tumeur d'une sous-population cellulaire dont le développement n'est pas favorisé par les hormones sexuelles : cette population est sélectionnée au cours d'un traitement hormonosuppresseur, entraînant son inefficacité après un intervalle de temps variable, de l'ordre de plusieurs mois : on parle alors de cancer résistant à la castration.

Plusieurs techniques ou classes thérapeutiques permettent d'obtenir une déprivation androgénique :

- la castration chirurgicale. Réalisée par pulpectomie bilatérale sous-albuginéale ou par orchidectomie [71] sous anesthésie locale, elle est irréversible et entraîne un effondrement de la testostéronémie sous 0,5 ng/ml ;

- les agonistes de la LHRH (ou GnRH). La sécrétion de la testostérone par les cellules de Leydig est sous la dépendance de la sécrétion pulsatile de LH par l'hypophyse, elle-même sous la dépendance de la LHRH sécrétée par l'hypothalamus. L'administration thérapeutique de composés agonistes (triptoréline, leuproréline) de la LHRH entraîne une saturation des récepteurs hypophysaires avec mise au repos de la voie de stimulation de la testostérone. Cela se fait au prix d'une majoration transitoire de cette sécrétion dont la durée est d'environ une semaine, avec risque d'exacerbation des signes cliniques de la maladie (effet flare-up), surtout chez les patients à forte masse tumorale ou extension métastatique osseuse. Celle-ci est minimisée par l'administration concomitante d'antiandrogène à l'initiation du traitement ;

- les antagonistes de la LHRH (ou GnRH). Le dégarelix agit par blocage des récepteurs hypophysaire de la LHRH. Son administration est mensuelle et n'induit pas d'effet

flare-up. Son efficacité est similaire aux agonistes de la LHRH, avec tendance à une meilleure survie sans récurrence biologique [72] ;

- les antiandrogènes. Ils peuvent être de structure stéroïdienne (acétate de cyprotérone) ou non stéroïdienne (nilutamide, flutamide, bicalutamide). Ils induisent un blocage périphérique de la testostérone au niveau de ses organes cibles. Ils ne doivent pas être utilisés en monothérapie compte-tenu d'une survie globale moins favorable [73]. Systématiquement associés à un agoniste de la LHRH ou une castration chirurgicale, ils réalisent alors un blocage androgénique complet ;

- les hormonothérapies de seconde génération. L'apparition d'une résistance à la castration est un phénomène inévitable, plus ou moins retardé dans le temps. Ces dernières années ont vu l'apparition de nouvelles molécules qui ont démontré une amélioration de la survie chez ces patients : l'acétate d'abiratérone (AMM en 2011) et l'enzalutamide (AMM en 2015). Leur administration reste couplée avec les agonistes de la LHRH.

I-H-10 Chimiothérapie

La chimiothérapie de première intention pour les stades métastatiques résistants à la castration est le docétaxel à la dose de 75 mg/m^2 tous les 21 jours (jusqu'à 10 cycles) avec co-administration de prednisone 10 mg par jour. Comparativement au mitoxantrone, le bénéfice en survie globale est significatif, de près de 3 mois [74].

Le cabazitaxel à la dose de 25 ou 20 mg/m^2 tous les 21 jours (jusqu'à 10 cycles) est la chimiothérapie de seconde intention, après progression sous docétaxel. Egalement comparée au mitoxantrone dans cette population de patient, elle a démontré un gain significatif en survie globale de 2,4 mois [75].

Dans le cas des patients d'emblée métastatiques et hormono-naïfs, le docétaxel peut être envisagé en association avec l'hormonothérapie, particulièrement en cas de volume tumoral important [76].

I-H-11 Radiothérapie interne vectorisée

Lors de la dissémination métastatique, l'os est le principal tissu atteint, et, classiquement, ces lésions sont fortement ostéocondensantes. Des douleurs peuvent alors apparaître, altérant de façon majeure la qualité de vie des patients. Plusieurs radiopharmaceutiques sont utilisables dans une optique palliative afin de réduire ces symptômes.

Le strontium-89 est un analogue du calcium émetteur β^- pur. L'activité injectée est d'environ 150 MBq. Il existe une réponse sur la symptomatologie douloureuse chez 65% à 90% des patients, débutant dès J3 et dont la durée dans le temps est de 3 à 6 mois. Dans 25% des cas une interruption des traitements antalgiques est possible, et 5 à 20% des patients ont une disparition complète des douleurs. La toxicité hématologique se traduit par une réduction de 30% des plaquettes entre 12 et 16 semaines après administration, ainsi qu'une diminution des leucocytes. Le strontium-89 augmenterait le délai avant l'apparition de nouveaux sites douloureux [77].

Le samarium-153 se fixe sur les cristaux d'hydroxyapatite à hauteur de 50 à 65% de la dose injectée (37 MBq/kg). 55 à 70% des patients ont une réduction de leurs douleurs dont l'effet survient dès 1 à 4 semaines et dure 2 à 17 semaines. Il est constaté une diminution des leucocytes et des plaquettes d'environ 10 à 40%, résolutive en 6 à 8 semaines [77].

Le radium-223 est un radionucléide émetteur de particules α . Ces dernières possèdent un important transfert linéique d'énergie comparativement aux particules β^- , délivrant une énergie 1500 fois supérieure localement. Leur faible pénétrance au sein des tissus permet de

limiter les effets indésirables associés. Sous sa forme industrielle, le dichlorure de radium-223 se comporte comme un analogue du calcium. L'activité injectée est de 50 kBq/ml. Son efficacité sur les douleurs osseuses survient à partir de 2 semaines chez environ 71% des patients et dure en moyenne 50 jours. Les effets indésirables observés comprennent une myélosuppression modérée, des diarrhées, des nausées/vomissements et une asthénie. Ces symptômes sont transitoires et spontanément résolutifs. Le $^{223}\text{RaCl}_2$ est le seul radiopharmaceutique ayant démontré une amélioration de la survie globale dans ce groupe de patient métastatiques avec un gain de plus de 3 mois comparativement au placebo [77,78].

I-I La choline et ses analogues

I-I-1 Origine, fonctions et métabolisme

La choline, ou 2-hydroxyéthyl-triméthylazanium, est un alcool aminé essentiel servant de constituant et de précurseur à de nombreuses molécules structurelles (acétylcholine, phospholipides membranaires, phosphatidylcholine) [Figure 10]. Il s'agit d'une source importante de groupements méthyl par la synthèse de la S-adenosylmethionine. Largement présente dans l'alimentation (viande et œufs notamment), elle peut également être synthétisée de novo par le foie, bien qu'à des niveaux insuffisants [79].

La choline est métabolisée selon trois principales voies. La première est celle de la phosphatidylcholine et est conditionnée par la présence de CK : la choline est transformée en phosphorylcholine par la CK, puis en cytidine-diphosphate-choline par la phosphocholine-cytidyltransferase (en présence de cytidine triphosphate), et, enfin, en phosphatidylcholine par la choline-phosphate cytidyltransferase (en présence de 1,2diacylglycerol). La seconde voie est oxidative et mène à la bétaine avec comme intermédiaire la bétaine aldehyde ; cette voie est particulièrement observée dans les reins et le foie. La troisième voie est impliquée dans la

neurotransmission et correspond à la conversion de la choline en acétylcholine par la choline acetyltransferase en présence d'acétyl-coenzyme A [80].

Une des principales caractéristiques des cellules tumorales prostatiques est l'altération de leur métabolisme phospholipidique [**Figure 11**], cette altération pouvant également être retrouvée dans d'autres types de cancer [81]. La choline-kinase, enzyme intra-cellulaire catalysant la transformation de la choline en phosphocholine et existant sous trois isoformes ($CHK\alpha1$, $CHK\alpha2$, $CHK\beta$) est surexprimée et semble jouer un rôle dans la transformation néoplasique. Il existe également une augmentation de la production endogène de choline par la transformation de la phosphatidylcholine (via les phospholipases A et D) ainsi que de son transport (via les High-affinity choline transporters (CHTs), Choline transporter-like proteins (CTLs), Organic cation transporters (OCTs) et Organic cation/carnitine transporters (OCTNs)) [82]. Des données suggèrent que la phospholipase D contribue à la prolifération maligne, à l'expression de signaux de survie ainsi qu'à la dissémination métastatique [83]. D'autres molécules provenant de la cascade enzymatique sont impliquées dans les voies pro-mitogènes comme la phosphocholine ou le diacylglycerol.

Des mécanismes épigénétiques participent également à la tumorigénèse. L'hyperméthylation d'îlots CpG du gène GSTP1 est retrouvée dans plus de 90% des adénocarcinomes prostatiques : elle entraîne une moindre expression de la glutathion S-transferase de classe π , enzyme de détoxification réduisant l'exposition aux substances carcinogènes [84]. La choline étant le précurseur de la SAM, important donneur de groupe méthyl, il est possible que son rôle pro-oncogène passe par la dysrégulation de processus épigénétiques.

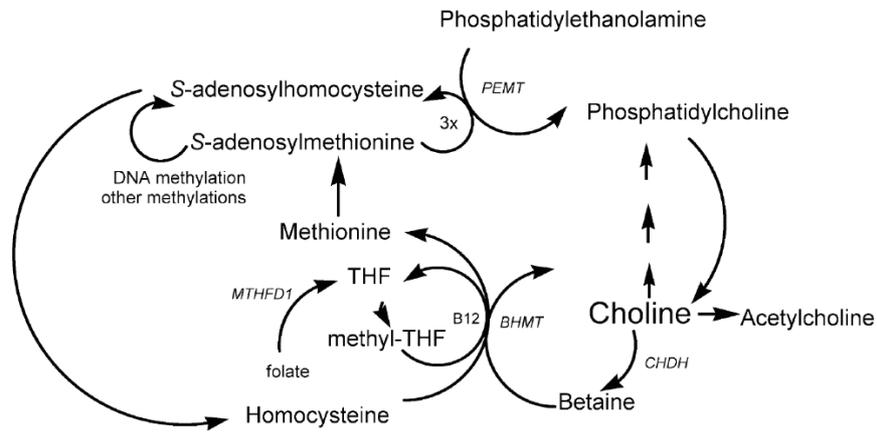


Figure 10 : Voies métaboliques de la choline. D'après Zeisel et al., 2009 [79]

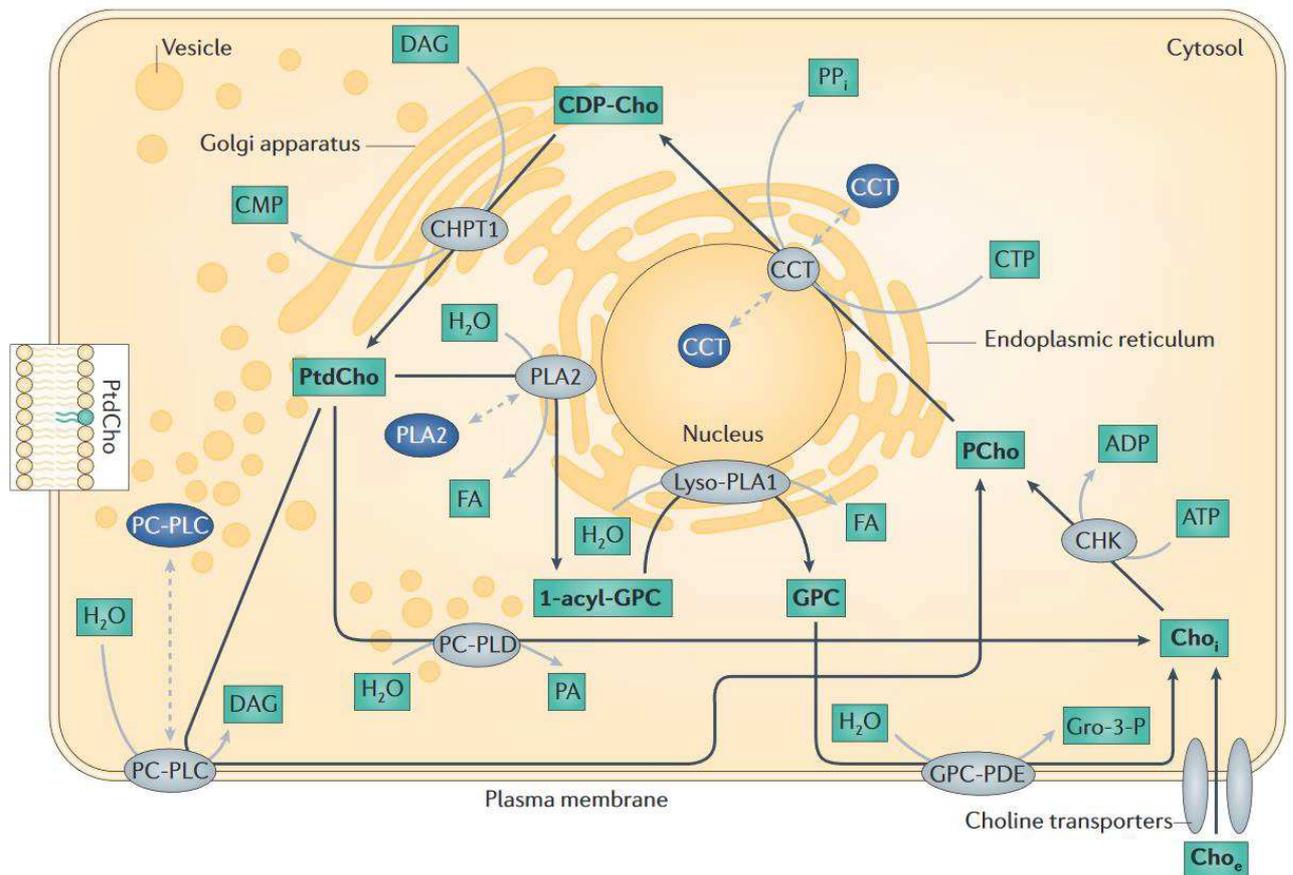


Figure 11 : Principales enzymes impliquées dans le métabolisme phospholipidique de la choline dans la cellule. D'après Glunde et al., 2011 [83]

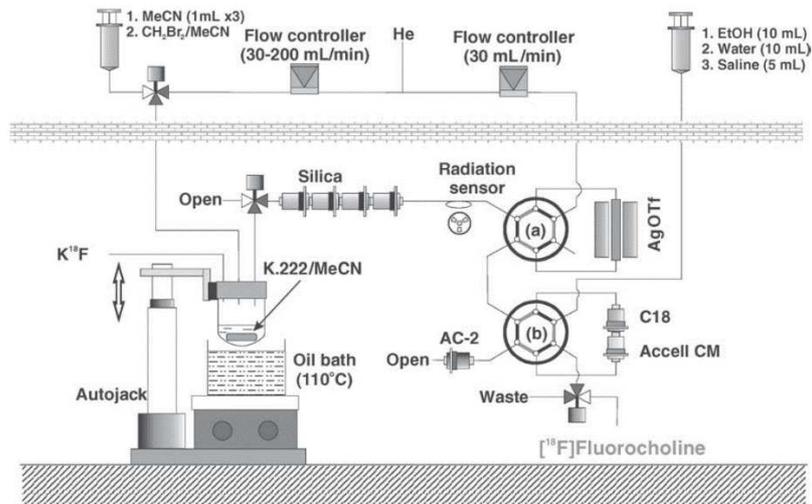


Figure 14 : Schéma du système de production de la ^{18}F -Fluorocholine à partir du ^{18}F -fluorométhyl-triflate. D'après Iwata et al., 2002 [87]

La ^{18}F -fluoroéthylcholine est un variant incorporant un second groupe méthyl entre l'atome d'azote et de fluor. Bien moins répandue que la ^{18}F -fluorométhylcholine (^{18}F -Fluorocholine), la FEC est moins phosphorylée par la CK et présente des performances diagnostiques légèrement inférieures [88]. Elle reste toutefois une option viable utilisable en clinique.

I-I-3 Bio-distribution

Au cours du processus d'élaboration de nouveaux vecteurs radiomarqués, l'étude de la biodistribution et de la pharmacocinétique est une première étape essentielle permettant de vérifier le comportement *in vivo* de ces marqueurs ainsi que la détermination des doses absorbées par les différents organes.

Chez le petit animal sain (souris BALB/c), après administration de ^{18}F -FCH, les reins sont les principaux sites de captation du traceur, avec une accumulation croissante jusqu'à la 20^{ème} minute PI (32,2% de la dose injectée par gramme de tissu (DI/g)) suivi d'une décroissance progressive (14,9% DI/g à 120 min). Le foie est le second organe concentrant le

plus de traceur, avec un maximum de 11,3% DI/g à 10 min PI. Les organes restants présentent une accumulation variable à 30 minutes : 9,5% DI/g pour le pancréas, 6,7% DI/g pour le cœur, 4,3% DI/g pour la rate, 3,1% DI/g pour la trame osseuse, 2,0% DI/g pour la vessie, 1,1% DI/g pour le tissu musculaire et 0,6% DI/g pour le parenchyme cérébral. Évaluée selon un modèle bicompartimental, la clairance sanguine est très rapide lors des trois premières minutes après injection avec une DI/g passant de 5,46 (30 sec) à 0,79 (3 min), soit une demi-vie de distribution de 1,06 minutes, conférant à la ^{18}F -FCH un bon ratio signal/bruit de fond [89]. Il n'est pas constaté de modification de la biodistribution entre 1h et 10h PI [90]. D'un point de vue dosimétrique, comme attendu, les organes présentant les plus fortes doses absorbées sont le rein et le foie avec respectivement 80,60 mGy/MBq et 32,16 mGy/MBq [89].

Le modèle animal utilisé pour évaluer le devenir de la ^{18}F -FCH *in vivo* dans le cancer de la prostate est la souris BALB/c nude porteuse de tumeur PC-3. Chez cette dernière, à 30 min PI, le ratio tumeur/muscle est évalué à 2,0 par Silveira et al. [89], permettant une bonne visualisation en TEP. De Grato et al. qui furent les premiers à étudier la biodistribution de la ^{18}F -FCH dans ce modèle animal retrouvaient en 2002 des rapports à 0,82, 6,45 et 1,93 à 10, 30 et 60 min PI respectivement. Pour ces mêmes temps, la dose captée par la tumeur était alors de 3,6%, 7,1% et 7,9% dose kg/100 g [90], suggérant la poursuite d'une augmentation de la rétention tumorale du traceur au cours de la première heure après injection. Ces données de pharmacocinétique obtenues directement après dissection des souris ont été corroboré par l'étude des animaux par microTEP [89].

D'un point de vue toxicologique, aucune toxicité aigüe ne fut constaté après administration d'une dose de ^{19}F -fluorocholine (fluorocholine non radioactive) 300 000 fois supérieure à celle que recevrait un humain de 70 kg (absence de modification comportementale ou mouvements anormaux chez les souris à 48h de l'injection) [91]. A 14

jours de l'injection de 100 μL de ^{18}F -FCH (après décroissance radioactive), il n'était pas retrouvé de lésion histologique, d'anomalie hématologique significative ou d'altération du développement [89].

Afin d'étudier le comportement de la FCH *in vitro*, ce radiotracer a été incubé pendant deux heures avec des cultures cellulaires PC-3 en présence de choline. Il a été constaté une importante métabolisation de la FCH avec environ 72% de la radioactivité émanant de cette molécule sous forme phosphorylée. Aucun dérivé marqué de la bétaine n'a été retrouvé, traduisant l'absence de transformation de la FCH par les voies oxydatives [91].

Chez l'homme, la distribution du radiotracer est sensiblement similaire à celle observée chez la souris, avec une captation majoritaire au sein des parenchymes rénaux, hépatique et splénique. Seuls les poumons et le myocarde présentent un degré de fixation plus faible que chez le petit animal. Modélisable selon un modèle biexponentiel, la clairance artérielle est très rapide durant les cinq premières minutes après injection. A titre d'exemple, au sein du foie, la radioactivité augmente fortement au cours des dix premières minutes PI, puis plus modérément et linéairement de 10 à 30 minutes PI [90]. L'imagerie TEP d'un patient présentant un carcinome prostatique avec métastase osseuse de l'ischion gauche par Degrato et al. en 2000 montrait un profil de captation relativement identique entre les lésions primitive et secondaire avec une augmentation quasi exponentielle de la fixation entre 0 et 5 min PI, suivie d'une phase de plateau. L'urine radioactive arrivait dans la vessie à environ 8 minutes, avec une nette majoration de l'activité au cours des minutes suivantes [86]. Chez l'homme, il existe également une captation physiologique du traceur par les glandes salivaires, l'hypophyse et les plexus choroïdes (en raison de l'absence de barrière hémato-encéphalique de ces structures).

Le devenir de la ^{18}F -Fluorocholine dans l'organisme diffère de la ^{11}C -choline. En raison de l'absence de modification dans la structure moléculaire, la ^{11}C -choline suit les

voies métaboliques de la choline et le carbone-11 se retrouve dans les métabolites, dont la bétaine. La clairance urinaire de la ^{11}C -choline est faible, avantage non négligeable dans l'évaluation de l'étage pelvien, contrairement à la ^{18}F -Fluorocholine [92]. Une réabsorption tubulaire incomplète liée à la greffe de l'atome de fluor pourrait expliquer ce profil d'élimination [86].

I-I-4 Dosimétrie

Évaluée selon le formalisme du MIRD, l'irradiation interne des différents organes est un paramètre essentiel, y compris pour des molécules à visée diagnostique, dont la connaissance permet de déterminer la dose à injecter assurant l'inocuité du traceur ainsi qu'un signal satisfaisant en TEP. Dans le cas de la ^{18}F -FCH, une première estimation de la dosimétrie a été réalisée par Degrado et al. en 2001 à partir d'un modèle murin [91], puis réajusté en 2002 selon les données TEP-TDM acquises sur 12 patients (7 hommes et 5 femmes) [93]. Les deux modèles donnent des résultats comparables : sans surprise, le rein est l'organe recevant le plus de dose (0,159 (H) et 0,174 (F) mSv/ MBq), suivi du foie (0,059 (H) et 0,069 (F) mSv/MBq) et de la rate (0,054 (H) et 0,064 (F) mSv/MBq). La dose aux gonades est de 0.014 mSv/MBq (testicules) et 0,018 mSv/MBq (ovaires) [**Tableau 5**]. Après recalcul de la dose efficace selon les données de la publication 103 de la CIPR et en considérant une administration de 250 MBq, la dose efficace est d'environ 2,8 mSv chez les hommes et 4,5 mSv chez les femmes [94,95].

Organ or tissue	Murine data (dose per unit activity)		Human data (dose per unit activity)			
	mSv/MBq $\times 10^2$	rad/mCi	Female		Male	
			mSv/MBq $\times 10^2$	rad/mCi	mSv/MBq $\times 10^2$	rad/mCi
Myocardium	1.24	0.046	1.74 \pm 0.31	0.064 \pm 0.011	1.48 \pm 0.32	0.048 \pm 0.006
Spleen	—	—	6.37 \pm 1.94	0.236 \pm 0.072	5.42 \pm 2.13	0.175 \pm 0.079
Small intestine	—	—	2.57 \pm 0.56	0.095 \pm 0.021	2.30 \pm 0.56	0.078 \pm 0.019
Uterus	—	—	1.99 \pm 0.35	0.074 \pm 0.013	—	—
Thyroid	—	—	1.48 \pm 0.34	0.055 \pm 0.012	1.38 \pm 0.25	0.049 \pm 0.006
Breast	—	—	0.98 \pm 0.22	0.036 \pm 0.008	—	—
Lung	1.16	0.043	1.29 \pm 0.15	0.048 \pm 0.005	1.14 \pm 0.28	0.038 \pm 0.011
Liver	8.11	0.300	6.94 \pm 0.41	0.257 \pm 0.015	5.90 \pm 1.15	0.191 \pm 0.032
Kidney	21.90	0.810	17.35 \pm 4.82	0.642 \pm 0.178	15.86 \pm 7.21	0.547 \pm 0.324
Bone	1.03	0.038	2.18 \pm 0.32	0.081 \pm 0.012	1.91 \pm 0.35	0.064 \pm 0.008
Muscle	0.90	0.032	1.23 \pm 0.14	0.046 \pm 0.005	1.10 \pm 0.18	0.037 \pm 0.005
Red marrow	1.16	0.043	2.02 \pm 0.18	0.075 \pm 0.007	1.74 \pm 0.28	0.057 \pm 0.004
Testes	0.76	0.028	—	—	1.36 \pm 0.41	0.039 \pm 0.004
Ovaries	1.05	0.039	1.80 \pm 0.15	0.067 \pm 0.006	—	—
Bladder wall	1.32	0.049	9.66 \pm 8.63	0.358 \pm 0.319	6.32 \pm 5.97	0.123 \pm 0.075
Effective dose equivalent	2.97	0.110	3.69 \pm 0.59	0.137 \pm 0.022	3.13 \pm 0.73	0.101 \pm 0.020

Tableau 5 : Estimation des doses reçues après administration intraveineuse de ^{18}F -Fluorocholine chez l'homme à partir des données de biodistribution de modèles murins et humains. D'après DeGrado et al., 2002 [93]

I-J Bases physiques et éléments technologiques de la TEP [96]

La tomographie par émission de positon est une technique d'imagerie moderne développée à partir des années 1970. Le terme « tomographie » se définit par l'obtention de plusieurs plans de coupe d'un objet d'intérêt, permettant une reconstruction tridimensionnelle. Le terme « émission » fait référence à la provenance du rayonnement détecté (naissance du photon au sein du patient, par opposition à l'imagerie par transmission). Enfin, le « positon » est le substratum physique caractéristique de cette modalité d'imagerie. De nos jours, la très grande majorité des appareils sont couplés à une tomodensitométrie (scanner) dont les avantages seront explicités plus loin.

Si la TEP correspond pour le grand public à la machinerie située autour du patient, c'est au niveau cellulaire que les événements d'intérêt se produisent via l'administration d'un radiotraceur. Ce dernier est le fruit de la réunion d'une molécule sélectionnée pour son implication dans la voie pathologique à étudier (vecteur), et d'un isotope radioactif dont la désintégration permettra sa localisation. La TEP est donc bien une imagerie métabolique, reflétant le devenir du vecteur au sein de l'organisme. Les isotopes utilisables sont multiples,

principalement caractérisés par leur demi-vie, leur énergie, et le libre parcours moyen de leurs positons dans la matière. Aussi, leur production peut être issue d'un cyclotron (sur site industriel) ou d'un générateur (au sein des services). Ces éléments confèrent pour chaque isotope des propriétés uniques conditionnant leur utilisation. A titre d'exemple, l'élément le plus répandu, le Fluor-18, naît au sein d'un cyclotron, et sa demi-vie de 110 minutes autorise un transport vers les structures de santé après sa production. A l'inverse, le carbone-11, bien que permettant un marquage sans altérer la structure atomique du vecteur, nécessite la présence du cyclotron sur le site d'utilisation en raison de sa brève période (20 minutes).

Les radiotraceurs utilisés en TEP émettent par désintégration β^+ un positon selon la formule suivante : ${}^A_ZX \rightarrow {}^A_{Z-1}Y + e^+ + \nu_e$. Ce positon va alors interagir à plusieurs reprises avec la matière, cédant son énergie cinétique à l'environnement, et parcourt une certaine distance selon l'élément considéré, de l'ordre de quelques millimètres. A l'issue de ce trajet, son interaction avec un électron provoque l'émission de deux photons dotés chacun d'une énergie de 511 keV, de directions opposées ($180^\circ \pm 0,5^\circ$). Ce phénomène est appelé annihilation. On identifie dès lors deux sources intrinsèques d'erreur de localisation : le libre parcours moyen du positon et l'acolinéarité [Figure 15].

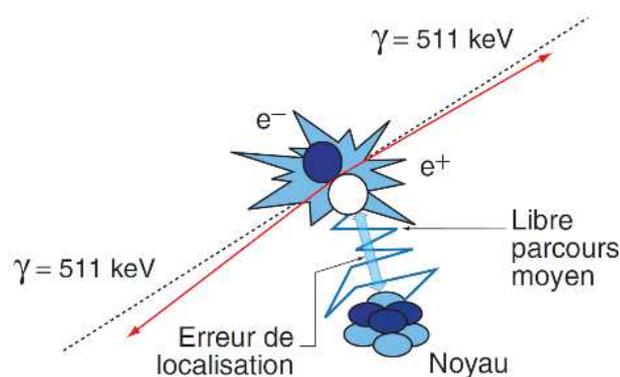


Figure 15 : Libre parcours moyen, erreur de localisation associée et acolinéarité dans la désintégration β^+ . D'après Soret et al., 2017 [96]

Ces deux photons de 511 keV véhiculent donc l'information biologique, et les détecteurs en sont les portes d'entrée dans le système. Disposés en anneau autour du patient, ils sont reliés deux à deux pour permettre une détection en coïncidence. Ainsi, les événements survenant sur une ligne de réponse ne sont pris en compte que lorsque la détection est double sur les détecteurs opposés et intervenant pendant la fenêtre temporelle (de l'ordre de 6 à 15 ns). Pour être retenus, les photons doivent également s'intégrer dans la fenêtre en énergie (425 à 650 keV).

Plusieurs types de coïncidences peuvent survenir :

- les coïncidences vraies non diffusées : situation idéale permettant la détection optimale des événements ;
- les coïncidences vraies diffusées : diffusion Compton d'un ou des photons aboutissant à une LDR erronée, excluables si hors de la fenêtre en énergie ;
- les coïncidence aléatoires : interaction de deux photons sur des détecteurs opposés pendant la fenêtre temporelle mais non issus d'une même annihilation ;
- photons simples : non détection d'un des deux photons.

Toutes les coïncidences qui ne sont pas vraies et non diffusées participent à la dégradation des performances du système, par diminution du rapport signal sur bruit ou saturation des détecteurs.

Au sein du détecteur, le photon incident interagit avec un cristal scintillateur dont l'énergie lumineuse est ensuite transformée en électrons par une photocathode puis un photomultiplicateur (ou diodes à avalanche dans les appareillages les plus récents). L'impulsion électrique au sortir du système est proportionnelle à l'énergie de ce photon incident. Plusieurs types de scintillateurs existent, caractérisés principalement par leur densité, leur coefficient d'atténuation, leur résolution en énergie, leur temps de décroissance de la scintillation et leur rendement lumineux. Le LSO, le GSO, le LYSO et le LaBr₃ sont des

scintillateurs rapides (décroissance < 60 ns), à l'inverse du NaI et du BGO (> 200 ns), permettant une fenêtre temporelle plus étroite.

La prise en compte de l'information temps de vol est permise par les cristaux les plus rapides et est intégrée aux dernières générations de TEP. Il s'agit de la détermination du site d'annihilation sur la LDR selon la différence des temps d'arrivée des photons sur les détecteurs en coïncidence. La précision de cette localisation est de l'ordre de 7,5 cm actuellement (pour une résolution temporelle de 500 ps), et a pour finalité une amélioration du ratio signal-sur-bruit. Ces bénéfices permettent dans certaines circonstances une diminution de l'activité injectée et une réduction du temps d'acquisition.

Les informations recueillies par le système peuvent être traitées de différentes manières :

- en mode 2D (obsolète) : des septas séparent les couronnes de détecteurs ;
- en mode 3D : absence de septas ; possibilité de détection de coïncidences sur des couronnes distantes, entraînant une majoration de la sensibilité au détriment d'un nombre plus important de coïncidences aléatoires.

Le format d'acquisition est également variable :

- sous forme de projections (images de l'activité métabolique au sein du patient selon de multiples incidences angulaires) qui s'intègrent dans un sinogramme qui stocke alors la position de la LDR et les coïncidences de cette dernière ;
- en mode liste, l'enregistrement de chaque coïncidence avec l'énergie photonique et l'information temporelle correspondante est conservée dans un fichier.

La reconstruction tomographique est le procédé par lequel l'objet d'intérêt est remodelisé à partir de ses projections (transformée de Radon). Après une acquisition tridimensionnelle, plusieurs méthodes sont possibles :

- reconstruction 3D : chaque plan de coupe est reconstruit à partir de l'ensemble des informations contenus dans tous les sinogrammes, à l'aide de l'algorithme 3D RP. Il s'agit d'une méthode longue ;

- réarrangement et reconstruction 2D : les données 3D sont transformées en données 2D via la conversion des sinogrammes croisés et obliques en sinogrammes droits (via les algorithmes SSRB ou FORE). Il est ensuite appliqué soit une rétroprojection filtrée (simple, répandu mais création d'artéfacts en étoiles et introduction de valeurs négatives dans les images), soit une méthode itérative de type MLEM (pas de valeurs négatives, conservation du nombre d'évènement, mais plus lent et majoration du bruit) ou OSEM (rapide).

L'appareillage TEP et tous les procédés permettant l'intégration du signal possèdent des limites intrinsèques dont nous allons détailler les principales ainsi que les méthodes correctives applicables.

Le temps mort d'une voie de traitement de la détection correspond au temps pendant lequel le système enregistre le signal d'un photon donné et n'est pas en mesure de détecter les autres photons arrivant sur le détecteur. Ce phénomène est particulièrement délétère lorsque l'activité métabolique est importante entraînant un risque de diminution du taux de comptage. L'utilisation de cristaux rapides et d'une surface de détection faible peuvent permettre de limiter ce temps mort.

La durée d'un examen TEP analogique est d'environ 20 minutes, pendant laquelle la décroissance radioactive est susceptible d'entraîner un différentiel de détection au cours de sa réalisation. Cette décroissance est prise en compte par l'intermédiaire du calcul d'un facteur de correction.

Les coïncidences aléatoires explicitées plus haut sont source de bruit dans l'image. Afin de s'en affranchir, il convient de les estimer et de les soustraire aux coïncidences totales

pour chaque LDR. Deux méthodes permettent cette estimation : l'utilisation d'une ligne à retard (avec comme inconvénients une augmentation du temps mort et l'ajout de bruit statistique) ou le calcul de probabilité de détection des coïncidences fortuites à partir des photons simples.

L'élimination des coïncidences diffusées par leur soustraction est également nécessaire. De façon similaire à la stratégie utilisée en TEMP, leur estimation peut être établie par des fenêtres en énergie décalées et inférieures à celle située autour de 511 keV. L'imagerie TDM associée à la TEP peut être prise en compte afin de déterminer la morphologie du patient et ainsi supprimer les LDR détectées en dehors de ses contours. Enfin, cette estimation peut être calculée directement par simulation de Monte Carlo.

A mesure de la traversée des faisceaux dans la matière, l'atténuation des rayonnements vient perturber l'évaluation des processus métaboliques à mesurer. Elle est d'autant plus importante que les milieux traversés sont denses et/ou épais et peut provoquer des distorsions géométriques. Cependant, l'acquisition anatomique en transmission par TDM permet d'obtenir les coefficients d'atténuation μ pour chaque coupe et ainsi de contourner cette caractéristique physique. Cette correction n'est toutefois pas directe en raison du différentiel d'énergie entre les photons d'annihilation (511 keV) et les rayons X (70 keV). Une étape de conversion à l'aide de la méthode de mise à l'échelle bilinéaire est nécessaire, séparant les tissus selon leur densité respective par rapport à l'eau, l'air et l'os. Cette correction d'atténuation est essentielle pour une mesure juste de l'activité métabolique, particulièrement chez les patients corpulents, et est indispensable pour rendre possible la quantification.

Dans le cadre de la caractérisation de certaines tumeurs pulmonaires ou hépatiques, il peut être nécessaire de prendre en compte les mouvements respiratoires du patient. En effet, le déplacement cyclique du diaphragme entraîne un étalement du signal et une sous-estimation de l'activité métabolique des lésions. De plus, la correction de l'atténuation par les données

TDM est erronée en raison de la durée d'acquisition très courte de cette modalité. La synchronisation respiratoire est réalisée au moyen de la détection de l'amplitude de déplacement de la cage thoracique au moyen d'une ceinture ou de marqueurs réfléchissants posés sur le patient, et les cycles respiratoires sont alors découpés en plusieurs phases. La contrepartie de cette méthode est la nécessité d'une majoration du temps d'acquisition (environ trois fois plus longue) afin de compenser l'augmentation du bruit dans les images.

Dépendante de la réponse impulsionnelle du système et de l'ordre de 5 mm sur les TEP actuelles, la résolution spatiale n'est pas homogène au sein du champ de vue. Du fait de l'impossibilité de connaître la profondeur de l'interaction du photon dans le cristal, il existe une incertitude sur la localisation exacte du site d'annihilation du positon (erreur de parallaxe), plus importante en périphérie du champ de vue qu'au centre. Il est toutefois possible de mesurer cette variation de résolution spatiale et de la modéliser au sein des algorithmes de reconstruction (correction de la *point spread function*).

L'effet de volume partiel [**Figure 16**] est le fruit d'une résolution spatiale limitée et de l'échantillonnage des images TEP. Il entraîne une sous-estimation de l'activité d'une structure lorsque celle-ci est d'une taille inférieure à 2 à 3 fois la résolution spatiale du système. De plus, l'étalement du signal entraîne une « contamination » des structures adjacentes (*spill out*) pouvant faire apparaître comme unique des lésions proches multiples. De la même façon, l'activité de l'environnement peut interférer avec la lésion d'intérêt (*spill in*). Cet effet est important à prendre en compte lors de l'interprétation des examens de médecine nucléaire car, à l'heure actuelle, les méthodes informatiques de compensation ne sont pas répandues en routine clinique.

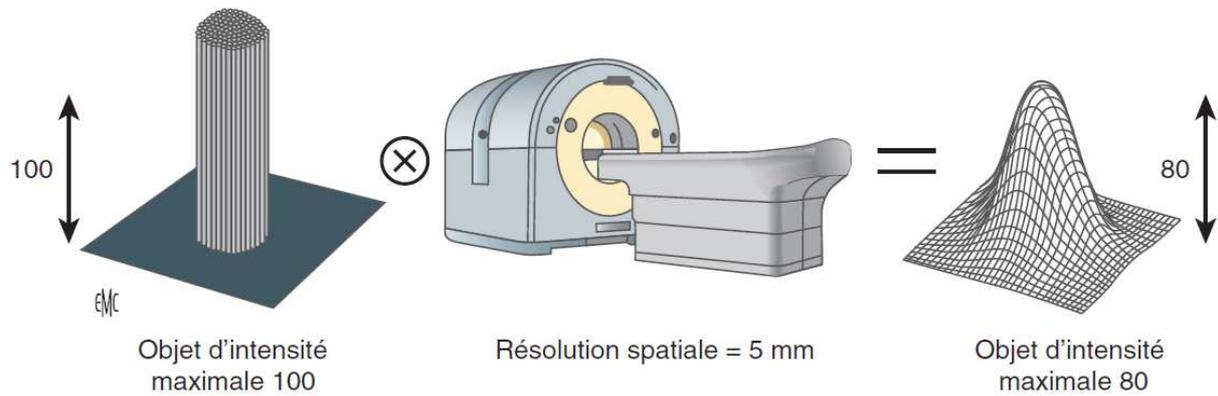


Figure 16 : Illustration schématique de l'effet de volume partiel. D'après Soret et al., 2017 [96]

L'estimation des processus métaboliques représente tout l'enjeu de la réalisation des examens TEP, ce d'autant plus qu'ils sont fréquemment répétés, afin d'évaluer la réponse au traitement ou pour caractériser une éventuelle progression. Il est donc nécessaire de pouvoir disposer d'un outil de quantification de ces processus. Bien qu'idéale, la quantification absolue (exprimée en kBq/ml) reste une approche complexe et peu utilisée en routine. C'est la quantification relative qui est classiquement exploitée au travers de la Standard Uptake Value (SUV) dont la formule est la suivante : $SUV = [\text{Concentration du traceur (kBq/mL)}] / [\text{Activité injectée (kBq)} / \text{Poids du patient (g)}]$. Cet indice simple permet d'obtenir rapidement une représentation de l'activité métabolique d'une structure et est exploité par les critères PERCIST. La détermination de la région d'intérêt (ROI) reste à l'appréciation du médecin nucléaire, ce qui peut compromettre la reproductibilité des mesures. Plusieurs catégories de SUV existent pour une ROI donnée :

- SUV_{moyenne} : moyenne des SUV des différents voxels ;
- SUV_{max} : SUV du voxel ayant la plus haute valeur. Cette valeur présente l'inconvénient d'être très sensible au bruit ;
- SUV_{peak} : moyenne des SUV selon une sphère de 1 cm^3 centrée sur le voxel le plus intense. Cette valeur permet de réduire la sensibilité au bruit du SUV_{max} .

La quantification via la mesure du SUV n'est toutefois pas sans faille. La glycémie du patient influence cette valeur (si utilisation du ^{18}F -FDG), de même que le délai injection-acquisition. En outre, elle ne permet pas une comparabilité inter-patient satisfaisante et, pour un même patient, la réutilisation du même protocole et de la même machine est une condition *sine qua non* à son interprétabilité.

I-K/ Performances des examens TEP-TDM utilisant les analogues de la choline

I-K-1 Staging initial

La TEP à la ^{18}F -FCH n'a pas de place dans l'évaluation initiale locale de la maladie. Bien qu'une corrélation significative ait été retrouvée entre les foyers les plus hyperfixants et les zones les plus envahies au sein de la prostate [97], la résolution intrinsèquement limitée de l'examen TEP et l'effet de volume partiel peuvent ne pas mettre en évidence de petits foyers de néoplasie et ne permettent pas de déterminer avec certitude le degré d'extension au sein ou au-delà de la capsule prostatique. En outre, les facteurs confondants que sont l'HBP et l'inflammation peuvent se traduire par une augmentation de la captation du radiotracteur non liée au processus tumoral [98].

La TEP à la ^{18}F -FCH n'est pas indiquée dans l'évaluation initiale du statut ganglionnaire, en raison d'une sensibilité trop peu satisfaisante à détecter l'envahissement néoplasique et dépendante de la taille tumorale et du taux de PSA. Dans la méta-analyse de Brogster et al. parue en 2013, sur 4 études évaluant les performances de la choline marquée au fluor-18, les sensibilité et spécificité étaient respectivement de 65% et 91%. Des résultats similaires étaient retrouvés sur dix études évaluant la choline marquée au carbone-11, avec une sensibilité et une spécificité de 58% et 95% respectivement. Ces données ont été confirmées prospectivement par Poulsen et al. qui, dans une population de 210 patients à risque intermédiaire ou haut et avec comparaison au gold standard histologique, ont retrouvé

une sensibilité de 73%, une spécificité de 88%, une VPP de 59% et une VPN de 93% pour l'analyse basée sur le patient. Sur l'analyse basée sur les ganglions, ces valeurs étaient de 56%, 94%, 40% et 97% respectivement. Comme attendu, les ganglions pathologiques repérés par la TEP étaient significativement plus grands que ceux non détectés (10,3 mm contre 4,6 mm) [99].

Au-delà de l'évaluation pelvienne, la TEP autorise une évaluation corps entier relativement rapide permettant la détection de métastases à distance, dont l'os représente la localisation principale. Comparativement à la scintigraphie osseuse, la TEP offre de meilleures performances diagnostiques. Dans leur revue de la littérature, Wondergem et al. ont retrouvé une sensibilité de 85% et une spécificité de 97% pour l'analyse centrée sur le patient [100]. Des résultats similaires ont été mis en évidence par Poulsen et al. sur un échantillon de 50 patients avec PSA médian élevé (84 ng/ml). La sensibilité était de 85% (contre 51% pour la scintigraphie) et la spécificité de 91% (contre 82% pour la scintigraphie) [101]. La TEP permet une détection plus précoce des lésions osseuses, avant l'apparition des signes scanographiques [102], ainsi que la mise en évidence d'atteintes de la moelle osseuse [103]. Elle écarte également certaines faiblesses de la scintigraphie osseuse, comme la fixation des remaniements dégénératifs bénins qui peuvent être des facteurs confondants en imagerie monophotonique. Il est important de signaler que ces données ont été comparées à la scintigraphie planaire. Or les nouvelles techniques de TEMP-TDM ont permis d'améliorer drastiquement les performances de la scintigraphie osseuse. Bien qu'actuellement non recommandée pour l'évaluation métastatique initiale, la TEP à la ^{18}F -FCH possède l'AMM pour la stadification chez les patients à haut risque. Elle reste donc utilisable à la discrétion de l'urologue et du médecin nucléaire.

I-K-2 Récidive biologique

La récidive biologique est la principale situation clinique pour l'utilisation de la TEP à la ^{18}F -FCH, dans laquelle cette modalité a démontré sa valeur ajoutée comparativement aux autres techniques. La méta-analyse publiée en 2015 par Fanti et al. (réalisée à partir d'études utilisant la ^{11}C -choline aux performances similaires) retrouve une sensibilité et une spécificité de 89% et 89% pour la détection de la récidive, qu'elle soit locale, régionale ou à distance. Ces chiffres descendaient à 61% et 97% respectivement en considérant uniquement la récidive locale [104]. Si la spécificité est satisfaisante, la sensibilité reste largement inférieure à l'IRM pour l'analyse locale. Mais l'intérêt de la TEP à la choline réside dans son approche corps entier (« one-stop-shop ») permettant de déterminer avec une exactitude satisfaisante l'atteinte néoplasique globale indépendamment des organes touchés, ce que n'autorisent pas les autres imageries (à l'exception de l'IRM de diffusion corps entier et de la TEP aux ligands du PSMA dont l'accessibilité est à ce jour très restreinte). A titre d'exemple, elle détecte des lésions secondaires osseuses chez près de 15% des patients en RB avec scintigraphie négative [105]. Plus généralement, la TEP identifie des lésions non visibles par l'imagerie conventionnelle dans 32% des cas [106], et modifie l'attitude thérapeutique pour 48% des patients parmi lesquels 10% sont réorientés vers une stratégie palliative alors qu'un traitement curatif était initialement envisagé, et 21% vers une stratégie curative pour un traitement palliatif initialement envisagé [107]. Elle doit donc de préférence être réservée aux patients dont l'état général rend compatible une potentielle prise en charge curative loco-régionale.

I-K-3 Corrélation avec le PSA

Il est maintenant acquis depuis une dizaine d'années que le taux de détection de la TEP à la choline est directement corrélé au PSA du patient [Figure 17]. Faible pour des

concentrations inférieures à 1 ng/ml, il augmente linéairement jusqu'à atteindre un plateau au-dessus de 10 ng/ml [108]. Dans une large cohorte de patients (n = 4426), Graziani et al. ont déterminé via une analyse ROC que le cut-off idéal pour l'utilisation de la TEP dans cette indication était de 1,16 ng/ml [109] ; cette valeur est en phase avec les recommandations de l'EAU qui estime que la TEP à la choline est envisageable chez les patient en RB après PT à partir d'un taux de PSA > 1 ng/ml (niveau de preuve faible). Cette donnée seule n'est cependant pas satisfaisante car, par définition, le PSA des patients en RB traités par RT est supérieur à 2 ng/ml, et parce qu'elle ne permet pas une sélection optimale en cas de taux intermédiaire. La cinétique de ce biomarqueur doit être prise en compte dans ces situations.

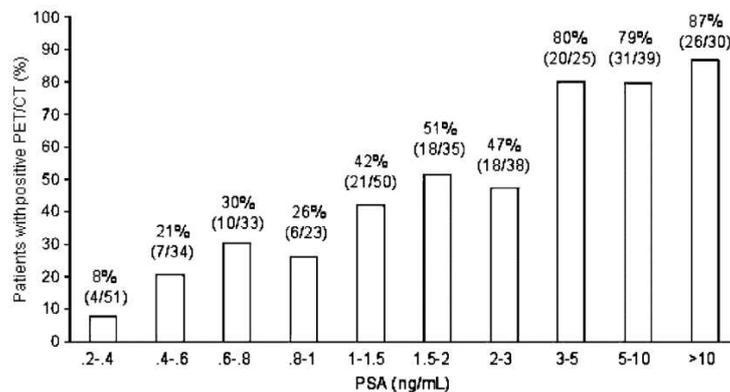


Figure 17 : Corrélation entre la positivité des examen TEP-TDM à la ^{11}C -choline et la valeur du PSA. D'après Giovacchini et al., 2009 [108]

Après PT, les analyses ROC menées par Graute et al. dès 2011 sur un échantillon de 82 patients ont retrouvé un cut-off de PSA-V à 1,27 ng/ml/an et un cut-off de PSA-DT à 3,2 mois (résultat à la limite de la significativité, $p = 0,071$) à partir desquels la TEP à la ^{18}F -FCH assure une détectabilité satisfaisante [110]. Plusieurs autres travaux ont été menés et ont été compilés dans la méta-analyse de Treglia et al. en 2014. Il en ressort que le taux de détection est de 65% en cas de PSA-DT < 6 mois (contre 44% si > 6 mois), 71% en cas de PSA-V > 1 ng/ml/an (contre 26% si < 1 ng/ml/an) et 77% en cas de PSA-V > 2 ng/ml/an (contre 36% si < 1 ng/ml/an) [111].

De plus, la vitesse de croissance du PSA peut aider à prédire la localisation de la récurrence : un PSA-DT court et un PSA-V rapide est évocateur d'une atteinte à distance, alors qu'un PSA-DT long et un PSA-V lent oriente plutôt vers une récurrence locale. D'autres paramètres influent sur la probabilité de positivité de la TEP, comme le stade TNM initial ou le score de Gleason [112].

La prise d'une hormonothérapie pour l'obtention d'un blocage androgénique est une situation courante en routine clinique. Dans plusieurs études évaluant la place de la TEP à la choline, l'interruption de l'HT était un critère d'inclusion requis dans un souci d'éviter tout biais de confusion. L'influence de la déprivation androgénique est aujourd'hui mieux comprise. Chez les patients naïfs de tout traitement hormonal, son introduction entraîne une diminution de la captation du radiotracer, avec une réduction des SUV_{max} et des MTV de l'ordre de 30% et 47% respectivement [113]. Il s'agit là d'un résultat attendu, lié à l'action de l'HT (atrophie des cellules glandulaires, pertes des métabolites de la choline, down-régulation des gènes impliqués dans le métabolisme phospholipidique). Dans le cas des patients résistants à la castration, la déprivation androgénique n'est plus un facteur de réduction du taux de détection [114]. Certaines études montrent même une tendance à la sur-détectabilité dans ce groupe, probablement en lien avec une agressivité tumorale majorée [108]. Quoi qu'il en soit, il est important de retenir pour le médecin nucléaire et le praticien demandeur que ce traitement n'a pas besoin d'être interrompu en cas de RB sous HT.

I-K-4 Caractérisation des foyers observés

Si la ^{18}F -FCH est adaptée à la détection des foyers néoplasiques d'origine prostatique, sa spécificité n'est pas absolue. Depuis le début de son utilisation, il est connu qu'elle est également captée par des tissus non cancéreux mais présentant des remaniements inflammatoires. Ceci explique les rehaussements scintigraphiques observés sur des structures

telles que les ganglions médiastinaux et inguinaux qui ne présentent aucun caractère pathologique. Il peut être plus difficile pour le médecin nucléaire de distinguer l'origine maligne ou réactionnelle lorsque la captation intéresse des ganglions situés au sein des territoires de drainage de la prostate ou au sein de la prostate elle-même (HBP, prostatite). La cinétique de la fixation de la ^{18}F -FCH entre les acquisitions précoce et tardive peut alors aider le praticien à faire la distinction entre ces deux types de lésion.

Dès 2006 et dans une étude avec corrélation histologique sur des patients adressés en évaluation initiale ou après récurrence de cancer prostatique, Kwee et al. retrouvaient, sur 17 lésions prostatiques malignes, une augmentation significative de la SUV_{max} de ces foyers entre une acquisition réalisée à 7 min PI et une seconde à 60 min PI, passant de 7,6 à 8,6 (+14%). A contrario, les lésions bénignes présentaient une régression également significative de leur SUV_{max} , passant de 4,8 à 3,9 (-17%) [115]. Au sein d'une population similaire, en 2015, Matthieu et al. n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les SUV_{max} en fin d'acquisition précoce (10 min) et à la phase tardive (60 min). L'intensité de captation atteignait son maximum à 3 min PI et était plus importante pour les lésions malignes que bénignes, et ce aux deux temps de l'examen. Concernant les lésions bénignes, une diminution significative entre les SUV_{max} précoce et tardive était retrouvée (5,38 contre 3,23, -40%). Via l'utilisation de courbes ROC, un seuil de SUV_{max} de 6,4 à 8min PI permettait de différencier les lésions bénignes et malignes avec une sensibilité de 93,3% et une spécificité de 100% ; au temps tardif, un seuil de SUV_{max} de 6,19 était associé à une sensibilité de 78,95% et une spécificité de 87,50% pour cette distinction [116]. Enfin, en 2016, Khalifa et al. ont réalisé une étude similaire en n'intégrant que des patients en récurrence biologique, avec documentation histologique des foyers par des biopsies réalisées après l'examen TEP-TDM [117]. De façon similaire à l'étude Matthieu et al., l'intensité de fixation atteignait son maximum très précocement, dès la 2^{ème} min PI. Toutefois, en contradiction avec les travaux pré-cités, les

SUV_{max} des lésions malignes régressaient entre la fin de l'acquisition précoce (8-10 min) et le temps tardif à 20 min, passant de 5,15 à 4,45 (-13,6%). Il en était de même pour les lésions bénignes qui passaient de 3,51 à 2,35 (-33%). Dans tous les cas, la captation restait bien supérieure au sein des tissus malins, et ce quel que soit le temps de l'examen [Figure 18]. La différenciation bénin-malin par les courbes ROC offraient les meilleurs résultats avec un cut-off de 3,86 à la 6^{ème} minute (sensibilité de 79,2%, spécificité de 87,5%) ou de 3,48 à 20 min (sensibilité de 75%, spécificité de 91,7%). Quelques faux positifs ont été identifiés dans cette série de patients chez des sujets ayant été traités par RT ou curiethérapie, les auteurs suggérant que l'inflammation post-radique ait pu mimer des foyers pathologiques, ou bien que ces foyers ait été raté lors de la biopsie.

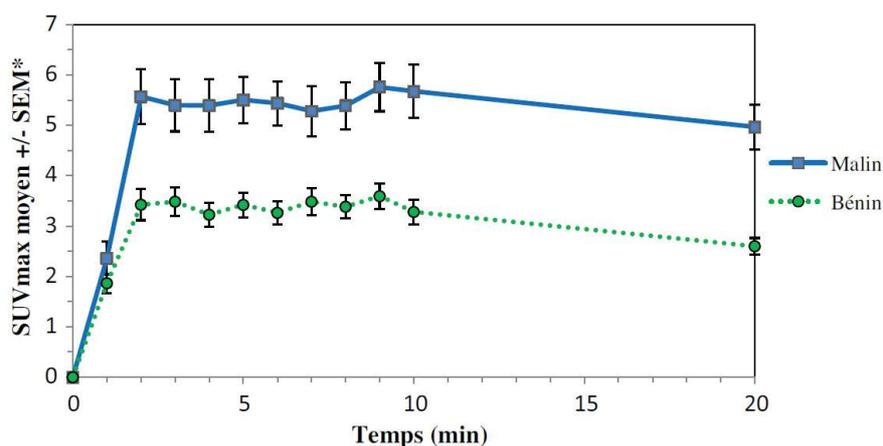


Figure 18 : Courbes activité-temps des lésions prostatiques malignes et bénignes. D'après Khalifa et al., 2016 [117]

Outre les foyers prostatiques, les ganglions participant au drainage lymphatique de la prostate peuvent être sujets à une interprétation délicate. L'intérêt d'une acquisition double phase en TEP à la ¹⁸F-FCH pour la caractérisation des foyers ganglionnaires a été évaluée spécifiquement par Oprea-Lager et al. en 2012 dans une population de 25 patients (staging initial ou récidive). Les ganglions inguinaux étaient considérés bénins et étaient classés malins les ganglions pelviens ≥ 8 mm ; un suivi systématique de 6 à 12 mois apportait un complément

d'information histologique, biologique ou radiologique permettant de classer les autres formations ganglionnaires. La quasi-totalité des ganglions inguinaux (14/15) présentait une régression de la captation du traceur entre les phases précoce et tardive, alors que 95% des ganglions pelviens pathologiques (36/37) présentaient une captation stable ou se majorant. Il existait une différence significative des valeurs de SUV_{max} à 2 et 30 min PI (2 vs 3,5 et 1,4 vs 4,3) ainsi que des $SUV_{moyennes}$ (1,5 vs 2,6 et 1,1 vs 3,4) [118]. Ces résultats sont concordant avec ceux retrouvés de l'étude de Mathieu et al. pour les adénopathies malignes, mais ces derniers n'ont pas retrouvé de diminution significative de la fixation au cours du temps pour les ganglions bénins, possiblement en raison d'un faible effectif.

L'impression générale laissée par ces travaux est que, tant pour les lésions prostatiques que ganglionnaires, les tissus présentant un envahissement néoplasique ont une grande avidité pour la ^{18}F -FCH et présentent une rétention importante du traceur au cours du laps de temps dans lequel est réalisé l'examen TEP. Seule l'étude de Khalifa et al. contredit cette affirmation dans une population en RB. Il est possible qu'une plus faible masse tumorale ou une agressivité réduite par les traitements antérieurs soit à l'origine de cette observation. A l'inverse, les tissus bénins simplement inflammatoires ont une avidité pour la ^{18}F -FCH bien moindre et une rétention plus faible de ce traceur. Une explication avancée est la présence plus importante de la PAP au sein des tissus sains ayant comme action la déphosphorylation de la ^{18}F -phosphorylfluorocholine autorisant sa sortie cellulaire. Concernant l'intensité de captation du radiotraceur, si plusieurs valeurs seuils de SUV_{max} ont été proposées par les différents auteurs pour la différenciation bénin-malin, ces cut-off ne peuvent en aucun cas être utilisés seuls en routine clinique compte-tenu d'un chevauchement trop grand des valeurs de SUV entre ces deux types de lésion.

I-L Performances des examens TEP-TDM utilisant les ligands du PSMA

Ces dernières années ont été marquées par le développement de ligands de l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA). L'engouement suscité par ces molécules attire à leurs nombreux atouts dans l'imagerie du cancer de la prostate : une plus grande spécificité, un meilleur ratio signal-sur-bruit, un plus grand taux de détection. Le PSMA est un antigène de surface (glycoprotéine transmembranaire de type II) à activité glutamate carboxypeptidase dont le gène codant est situé sur le bras court du chromosome 11. Très majoritairement exprimé par les cellules prostatiques, son degré d'expression augmente sensiblement en cas de transformation néoplasique et de néovascularisation, d'autant plus que la tumeur sera dédifférenciée, hormono-résistante ou métastatique. Bien que d'autres tissus puissent exprimer le PSMA, leurs taux restent très inférieurs comparativement aux cellules prostatiques permettant l'accès à une imagerie très spécifique [119].

En premier lieu, les ligands du PSMA ont été marqués au Gallium-68. Pour exemple, le ^{68}Ga -PSMA-11 est disponible en France au titre d'une ATU nominative dans certains services disposant d'un générateur $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. La dose injectée est de 2 MBq/kg pour une dose efficace de 2,5 mSv et l'imagerie est réalisée en PI immédiat (acquisition dynamique) puis à 60 minutes PI (acquisition statique). Comme pour la ^{18}F -FCH, il existe une activité au sein du tractus urinaire pouvant perturber l'interprétation. Dans un souci de production et de disponibilité, des ligands marqués au Fluor-18 ont été également développés, comme le ^{18}F -DCFPyL ou le ^{18}F -PSMA-1007. Pour ces traceurs, le rapport signal-sur-bruit est meilleur avec une acquisition plus tardive (120-180 min PI).

Les performances de la TEP au ^{68}Ga -PSMA ont été évaluées par la méta-analyse de 16 articles publiée par Perera et al. en 2016, dont les données incluent des patients en évaluation initiale ainsi qu'en récurrence biologique (1309 patients analysés). Les taux de détection étaient de 40% pour l'évaluation initiale et 76% pour l'évaluation en RB. Si ces taux de détection

étaient corrélés au PSA, ils s'élevaient toutefois à 42% pour un PSA < 0,2 ng/ml et 58% pour un PSA entre 0,2 et 1 ng/ml, traduisant le bénéfice de cette imagerie dans les groupes de patient à faible PSA. En compilant les données des 5 études s'appuyant sur un gold-standard histologique, les sensibilités et spécificité par patient pour le PSMA étaient de 86% et 86% respectivement, et de 80% et 97% pour l'analyse par lésion [120]. En 2013, Afshar-Oromieh et al. ont publié une analyse comparative de la TEP au ^{68}Ga -PSMA et de la TEP à la ^{18}F -FCH chez 37 patients en RB ayant bénéficié des deux modalités d'imageries à moins de 30 jours d'intervalle. 78 lésions étaient retrouvées en PSMA (chez 32 patients) contre 56 en choline (chez 26 patients). Toutes les lésions visualisées en choline étaient caractérisables en PSMA. En dessous d'un PSA de 2,82 ng/ml, au moins une lésion était identifiable pour 68,8% des patients en PSA contre 43,8% en choline. Les auteurs soulignent que le contraste des lésions était bien meilleur en PSMA, en particulier pour l'atteinte ganglionnaire [121] [Figure 19]. Des résultats similaires ont été mis en évidence par Schwenck et al. en 2016 sur un échantillon de 123 patients (20 patients en initial staging, 103 en RB) comparant le ^{68}Ga -PSMA-11 et la ^{11}C -choline, bien que 2% des lésions osseuses et 6% des lésions ganglionnaires suspectées n'aient été détectées qu'en choline [122].

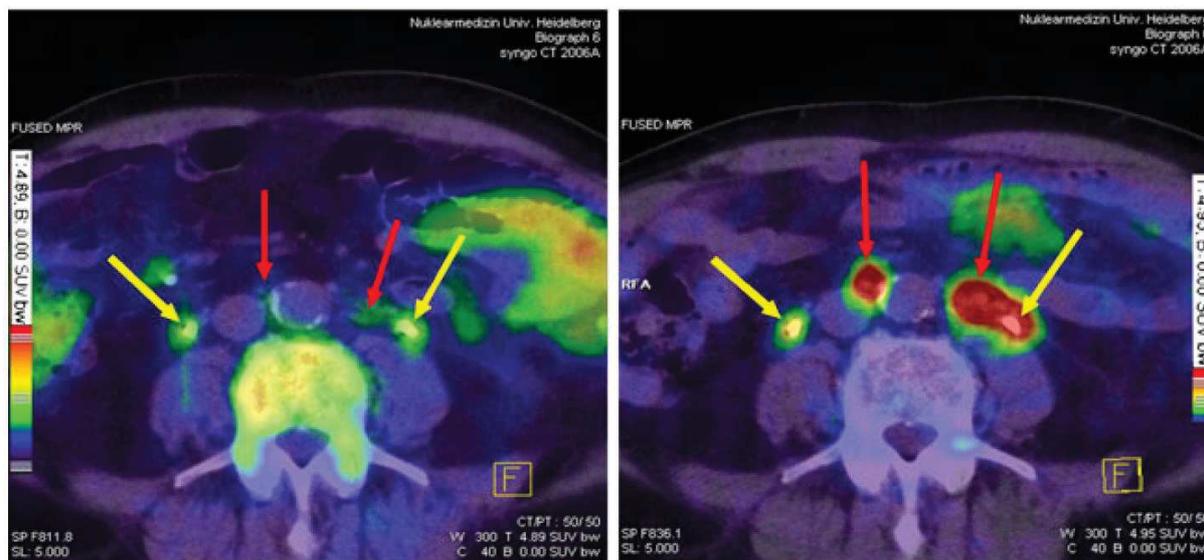


Figure 19 : Comparaison d'imageries TEP-TDM à la ^{18}F -fluorocholine (à gauche) et au ^{68}Ga -PSMA (à droite) chez un patient présentant une atteinte ganglionnaire lombo-aortique dans le cadre d'un cancer de la prostate (flèches rouges). D'après Afshar-Oromich., 2013 [121]

Après fixation, les ligands du PSMA sont internalisés dans la cellule, ouvrant la porte à de possibles applications thérapeutiques. Des molécules comme le ^{131}I -MIP-1095 ont été testées chez certains patients métastatiques résistants à la castration et présentant des lésions fixantes en TEP aux ligands du PSMA. Pour le radiopharmaceutique pris en exemple, une amélioration partielle ou complète de la douleur était constatée chez près de 85% des patients symptomatiques au niveau osseux, et une réduction du PSA de plus de 50% était observée pour 60% des patients. Ces résultats préliminaires étaient obtenus au prix d'une hématotoxicité modérée [123]. Des émetteurs de particules α comme l'Actinium-225 ou β comme le Lutetium-177 ou l'Yttrium-90 sont en cours d'évaluation.

I-M Considérations médico-économiques

Il est pressenti que la recherche d'une récurrence locale ou à distance par la choline marquée sera remplacée dans les années à venir par l'imagerie moléculaire aux ligands du PSMA en raison de leurs performances supérieures et des perspectives thérapeutiques

(théranostique). Bien qu'attrayants et disposant d'un certain nombre de solides études appuyant leur utilité, ils ne sont à l'heure actuelle pas très démocratisés. Le PSMA-11 est uniquement disponible sur demande d'ATU nominative dans le cadre de la recherche de récurrence loco-régionale ou métastatique en cas de ré-ascension de la concentration sérique du PSA en cas de négativité de la TEP à la choline ou à la fluciclovine et de l'IRM pelvienne. De plus, elle nécessite la présence d'un générateur $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Bien que l'on attende également les ligands du PSMA marqués au fluor-18, la choline reste en 2020 le radiotracteur de référence dans cette indication.

La ^{18}F -FCH est un radiotracteur cher : le coût de la dose pour le centre d'imagerie s'élève à environ 800 €, et le remboursement par la sécurité sociale varie de 550 à 1000 €. Dans un environnement de plus en plus contraint sur le plan économique, la question des bénéfices cliniques et de la rentabilité de cette modalité d'imagerie n'est donc pas négligeable. Une analyse médico-économique portant sur l'utilisation de la TEP dans une population de patients asymptomatiques en récurrence biologique après PT a été réalisée en 2014 aux Etats-Unis par Barocas et al. [124]. Nous soulignons que le radiotracteur utilisé dans cette étude était le FACBC, dont les performances sont présumées légèrement supérieures à la choline marquée [125]. L'utilisation de cette imagerie métabolique, comparée au standard de prise en charge à ce stade basé sur l'association du scanner, de l'IRM et de la scintigraphie osseuse, permettait un gain moyen de 1,83 QALYs avec un surcoût de 15595 \$ sur 35 ans, soit un rapport coût-efficacité différentiel (ICER) de 8516 \$/QALY. La rentabilité de cette stratégie apparaît satisfaisante en regard de la réduction des radiothérapies de rattrapages inefficaces dues à la présence de micro-métastases. Plus récemment, Gauthé et al. ont évalué en France les rapports coût-efficacité de l'IRM de diffusion corps entier, de la TEP au FNa et de la TEP à la ^{18}F -FCH pour la détection des métastases osseuses chez des patients en première récurrence biologique. Pour des performances diagnostiques similaires et lorsque la

lecture de l'examen était réalisée par un praticien du centre, la TEP à la ^{18}F -FCH apportait le meilleur avantage économique avec un index QALY de 4,93 et un ICER de 993€/QALY [126].

L'équipe allemande de Schwenck a publié en 2019 une analyse médico-économique afin de mettre en évidence les bénéfices d'une approche basée sur la TEP/TDM au ^{68}Ga -PSMA pour le restaging post-PT (+/- RT post-opératoire associée) en cas de récurrence biologique. Comparativement à la TEP/TDM à la ^{11}C -Choline, elle permettait de corriger le TNM dans 28% des cas dans une population de 83 patients avec PSA médian à 1,9 ng/ml (0,2 – 33,4 ng/ml) dont la majorité avaient une maladie initialement avancée (\geq pT3a). Le surcoût lié à l'utilisation de la choline (mauvais restaging et mauvaise stratégie thérapeutique) s'élevait à 108510 €. Par conséquent, l'utilisation du ^{68}Ga -PSMA était rentable si son coût ne dépassait pas 1307 € [127].

I-N Protocoles d'acquisition en TEP à la ^{18}F -Fluorocholine dans la littérature

Compte-tenu de l'absence de standardisation par les sociétés savantes, de multiples protocoles d'acquisition ont été utilisés par diverses équipes utilisant la TEP +/- TDM à la ^{18}F -Fluorocholine chez des patients atteints ou suspects d'adénocarcinome prostatique. Nous récapitulons ici les protocoles des principaux travaux réalisés au cours des dernières années à travers le monde, sans toutefois prétendre à l'exhaustivité des articles publiés sur le sujet [Tableau 6]. A noter que la mention corps entier (CE) fait référence dans la grande majorité des cas à une acquisition s'étendant du vertex jusqu'à mi-cuisse.

Auteurs	Nombre de patients	Indication	Dose administrée	Acquisition précoce	Acquisition tardive	Imagerie de transmission associée	Préparation avant examen
Kwee 2006 [115]	26	Evaluation initiale/Réévaluation	3.3–4 MBq/kg	CE à 7 min PI, 5 FOV, 7 min/FOV	Pelvis à 60 min PI	Imagerie TEP via sources de ⁶⁸ Ge	Miction après acquisition précoce
Heinisch 2006 [128]	45	Réévaluation	4,07 MBq/kg	Pelvis dynamique de 1 à 9 min PI	CE à 14-19 min PI, 4 min/FOV	TDM low-dose	A jeûn depuis 12h
Cimitan 2006 [129]	100	Réévaluation	3,7–4,07 MBq/kg	Pelvis à 5–15 min PI, 2 FOV, 5 min/FOV	CE à 65-200 min PI, 6–7 FOV, 5min/FOV	TDM low-dose	A jeûn depuis 6h
Vees 2007 [130]	11	Réévaluation	214 ± 14 MBq	CE à 2 min PI, 7 FOV, 3 min/FOV		TDM low-dose	
Igerc 2007 [131]	20	PSA élevé avec biopsies négatives	4 MBq/kg	Pelvis à 3-5 min PI, 1 FOV, 2 min/FOV	CE à 30 min PI, 6–7 FOV, 2 min/FOV	TDM avec PDC	Ingestion d'eau avec PDC oral (1 à 2L) 1h avant examen

Husarik 2008 [132]	111	Evaluation initiale/Réévaluation	200 MBq	CE à 2 min PI, 6-7 FOV, 3 min/FOV		TDM low-dose	
Pelosi 2008 [133]	56	Réévaluation	185-259 MBq		CE à 60 min PI, 7 FOV, 3,5 min/FOV	TDM low-dose	Ingestion d'eau avec 10 ml de PDC oral
Steiner 2009 [134]	47	Réévaluation	300 MBq	Pelvis en mode liste de 0 à 10 min PI + CE à 10 min PI, 7-8 FOV, 3-4 min/FOV	Lit prostatique à 40 min PI, 1 FOV, 5 min/FOV	TDM	A jeûn depuis 4h
Beauregard 2010 [135]	16	Evaluation initiale/Réévaluation	188 MBq (114-215 MBq)	Pelvis dynamique de 0 à 10 min PI	CE à 15 min PI, 5-6 FOV, 5 min/FOV	TDM low-dose	
Hodolic 2011 [136]	50	Evaluation initiale/Réévaluation	200-300 MBq	Pelvis en mode liste de 0 à 5 min PI	CE à 60 min PI, 9 FOV, 2 min/FOV	TDM	A jeûn depuis 6-10h
Soyka 2012 [107]	156	Réévaluation	200-300 MBq	CE à 3-4 min PI	CE à 15-20 min PI, 3 min/FOV	TDM low-dose	

Henninger 2012 [137]	35	Réévaluation	4 MBq/kg	Pelvis dynamique de 1 à 9 min PI + CE 7–9 FOV, 5 min/FOV		Imagerie TEP via sources de ⁶⁸ Ge	
Poulsen 2012 [99]	210	Evaluation initiale	4 MBq/kg		CE à 60 min PI, 2,5 min/FOV	TDM avec PDC	A jeûn depuis 6h
Kwee 2012 [138]	50	Evaluation initiale/Réévaluation	2,6 MBq/kg		CE à 12-15 min PI, 9–11 FOV, 2 min/FOV	TDM	A jeûn depuis 3h
Oprea Lager 2012 [118]	25	Evaluation initiale/Réévaluation	4 MBq/kg	Pelvis à 2 min PI, 2 min/FOV	CE à 30 min PI, 2 min/FOV	TDM low-dose	Miction avant acquisition tardive
Schillaci 2012 [139]	49	Réévaluation après PT	370 Mbq		CE à 45 min PI, 5-7 FOV, 4 min/FOV	TDM low-dose + TDM avec PDC oral/IV	Régime pauvre en choline une semaine avant l'examen, à jeûn depuis 6h, hydratation IV pendant examen (NaCl 0,9%, 500ml), ingestion de 600 ml de PDC oral, miction avant acquisition

Graute 2013 [110]	82	Réévaluation	300 MBq		CE à 60 min PI, 3 min/FOV	TDM	Miction avant acquisition tardive
Kjölhede 2013 [140]	174	Evaluation initiale	4 MBq/kg		CE à 60-90 min PI, 2 min/FOV	TDM avec PDC	A jeûn depuis 4h
Marzola 2013 [141]	233	Réévaluation	3 MBq/kg	Pelvis statique à 5-10 min PI, 4 min/FOV	CE à 60 min PI, 6-7 FOV, 3 min/FOV	TDM low-dose	A jeûn depuis 6h, pas d'absorption de liquide depuis 1h, miction avant examen
Beheshti 2013 [142]	250	Réévaluation	4 MBq/kg	Pelvis dynamique de 1 à 9 min PI + CE à 10 min PI, 6-7 FOV, 4 min/FOV		TDM low-dose avec PDC	
Afshar- Oromieh 2013 [143]	37	Réévaluation	3 MBq/kg		CE à 60 min PI, 4 min/FOV	TDM low-dose	
Buchegger 2013 [144]	23	Réévaluation	307 ± 16 MBq	Lit prostatique en mode liste de 0 à 10 min PI + CE 7-8 FOV, 3-4 min/FOV	Pelvis à 45 min PI	TDM low-dose	A jeûn depuis 4h, miction avant examen

Calabria 2014 [145]	300	Evaluation initiale/Réévaluation	240–340 MBq		CE à 45 min PI, 5-7 FOV, 3 min/FOV	TDM	A jeûn depuis 6h, régime pauvre en choline une semaine avant examen
Detti 2014 [146]	129	Réévaluation	3,7 MBq/kg	Pelvis à 1 min PI, 2-3 FOV, 2 min/FOV	CE à 60 min PI, 8–9 FOV, 2 min/FOV	TDM	A jeûn depuis 6h
Hausmann 2014 [147]	32	Réévaluation	345 ± 24 MBq		CE à 60 min PI, 8 FOV	TDM low-dose + TDM +/- PDC	
Lépinoy 2014 [148]	83	Réévaluation après RT	3-4 MBq/kg	Pelvis dynamique de 0 à 8 min PI	CE	TDM low-dose	
D'Angelillo 2014 [149]	60	Réévaluation après PT	4 MBq/kg	Pelvis dynamique de 0 à 8 min PI	CE à 15-20 min PI, 3 min/FOV	TDM	Vessie remplie d'urine non radioactive avant acquisition dynamique
Poulsen 2014 [101]	50	Réévaluation d'une atteinte métastatique	4 MBq/kg		CE à 60 min PI, 2,5 min/FOV	TDM avec PDC	A jeûn depuis 6h
Chondrogiannis 2015 [150]	250	Réévaluation	3 MBq/kg	Pelvis statique de 0 à 4 min PI	CE à 60 min PI, 6-7 FOV, 3 min/FOV	TDM	A jeûn depuis 6h, vessie non vidée

Simone 2015 [151]	146	Réévaluation après PT	4 MBq/kg	Pelvis dynamique de 0 à 8 min PI	CE à 10-20 min PI 3 min/FOV + pelvis à 30-40 min PI	TDM	
Di Biagio 2015 [152]	99	Réévaluation après PT	302-378 MBq (4MBq/kg)	Pelvis dynamique de 0 à 8 min PI	CE à 40 min PI, 5-7 FOV, 3min/FOV	TDM low-dose	A jeûn depuis 6h, miction avant chaque acquisition, hydratation IV par 500ml de NaCl après l'acquisition précoce
Kjölhede 2015 [153]	58	Réévaluation après PT	4 MBq/kg		CE à 60-90 min PI, 2 min/FOV	TDM avec PDC oral	A jeûn depuis 4h
Quero 2015 [154]	65	Réévaluation	4 MBq/kg	Pelvis dynamique de 0 à 8 min PI	CE, 2min/FOV	TDM	
Mathieu 2015 [116]	39	Evaluation initiale/Réévaluation	3-4 MBq/kg	Pelvis dynamique de 0 à 10 min PI	CE à 50-75 min PI	TDM	A jeûn depuis 6h
Evangelista 2015 [88]	1031	Réévaluation	3,0-3,5 MBq/kg		CE à 45-60 min PI, 6-8 FOV, 2-3 min/FOV	TDM low-dose	

Evangelista 2015 [88]	48	Evaluation initiale	3 MBq/kg		CE à 60 min PI	TDM low-dose	A jeûn depuis 6h
Golubić 2015 [155]	69	Evaluation initiale/Réévaluation	2 MBq/kg (183 MBq)		CE à 20 min PI	TDM	A jeûn depuis 6h
Colombié 2015 [156]	172	Réévaluation	3 MBq/kg	Pelvis dynamique de 1 à 11 min PI	CE à 60 min PI, 6-7 FOV, 3 min/FOV	TDM low-dose	A jeûn depuis 6h
Morigi 2015 [157]	38	Réévaluation	3,5 MBq/kg	Pelvis dynamique de 0 à 10 min PI	CE à 20 min PI, 2 min/FOV	TDM low-dose	
Alongi 2015 [158]	60	Evaluation initiale	1,85 MBq/kg		CE à 60 min PI, 8-9 FOV, 2 min/FOV	TDM	A jeûn depuis 6h, hydratation par 500ml d'eau avant examen
Cimitan 2015 [159]	1000	Réévaluation	3,0-3,5 MBq/kg		CE à 45-60 min PI, 6-8 FOV, 2-3 min/FOV	TDM low-dose	
Tong 2016 [160]	32	Réévaluation	0,05 mCi/kg	Pelvis de 2 à 5 min PI	CE à 25 min PI	TDM	
Kanoun 2016 [161]	32	Réévaluation après RT	3 MBq/kg	Pelvis dynamique de 0 à 8 min PI	CE	TDM	A jeûn depuis 6h

Couñago 2016 [162]	38	Réévaluation après PT	4 MBq/kg		CE à 60-90 min PI, 6-7 FOV, 2 min/FOV	TDM avec PDC oral/IV	A jeûn depuis 4-6h
Maines 2016 [163]	30	Réévaluation d'une atteinte métastatique	3 MBq/kg		CE à 60 min PI	TDM	
Pfister 2016 [164]	38	Réévaluation	3 MBq/kg (FEC)		CE à 60 min PI	TDM low-dose + TDM avec PDC	
Caroli 2017 [165]	94	Réévaluation d'une atteinte métastatique	3,7 MBq/kg		CE à 45 min PI, 3min/FOV	TDM low-dose	
Gauvin 2017 [166]	59	Réévaluation	4 MBq/kg		CE à 10-30 min PI, 6-7 FOV, 3-4 min/FOV	TDM	A jeûn depuis 4h
Jiménez 2017 [167]	36	Evaluation initiale	370 MBq	CE à 5 min PI, 3min/FOV		TDM	Sondage urinaire en cas d'artéfacts vésicaux
Zattoni 2017 [168]	58	Réévaluation	3 MBq/kg		CE à 60 min PI	TDM low-dose	A jeûn depuis 6h
Hoffmann 2017 [169]	40	Evaluation initiale	175-291 MBq/kg (FEC)		CE à 60 min PI	TDM avec PDC ou TDM low-dose	

Huysse 2017 [170]	64	Réévaluation	3-4 MBq/kg		CE à 45 min PI	TDM	
Frood 2018 [171]	91	Réévaluation	350 MBq (acquisition 1 phase) ou 4 MBq/kg (acquisition 3 phases)	Pelvis dynamique de 0 à 20 min PI, 1 FOV	CE à 60 min PI + pelvis à 90 min PI, 1 FOV	TDM low-dose	
Giovacchini 2018 [172]	192	Réévaluation après PT	3,7 MBq/kg		CE à 60 min PI, 3 min/FOV	TDM low-dose	Restriction hydrique et à jeûn depuis 6h
Kjölhede 2018 [173]	124	Réévaluation après PT	4 MBq/kg		CE à 60-90 min PI, 2 min/FOV	TDM avec PDC oral	
Cantiello 2018 [174]	43	Réévaluation après PT	259-370 MBq	Pelvis	CE à 60 min PI	TDM	
Palard-Novello 2018 [175]	61	Evaluation initiale	3 MBq/kg	Pelvis dynamique de 0 à 10 min PI	CE à 60 min PI	TDM	A jeûn depuis 6h
Siminiak 2019 [176]	282	Réévaluation	4 MBq/kg	Pelvis dynamique	CE à 20 min PI	TDM	A jeûn depuis 6h

Pinto-Leite 2019 [177]	21	Evaluation initiale/Réévaluation	3 MBq/kg	Pelvis dynamique de 0 à 10 min PI + CE à 10 min PI, 6-7 FOV, 2,5min/FOV	CE à 60 min PI, 6-7 FOV, 2,5min/FOV	TDM low-dose	
Mortensen 2019 [178]	163	Evaluation initiale	4 MBq/kg		CE, 6-7 FOV, 2,5 min/FOV	TDM avec PDC	A jeûn depuis 6h
Niziers 2019 [179]	265	Evaluation initiale/Réévaluation	4 MBq/kg		CE à 45-90 min PI, 2-3 min/FOV	TDM	
Emmett 2019 [180]	91	Réévaluation après PT	3,6 MBq/kg (max 400 MBq)	Pelvis dynamique de 0 à 10 min PI	CE à 60 min PI	TDM low-dose	

Tableau 6 : Protocoles d'acquisition de la littérature pour l'évaluation des patients avec adénocarcinome prostatique.

PARTIE II – Etude clinique

II-A Introduction

Le cancer de la prostate est la première pathologie tumorale chez les hommes avec, en France, une incidence de 50430 nouveaux cas et 8115 décès en 2015 [181]. La connaissance de l'histoire naturelle de la maladie et la découverte du PSA en 1979 par Wang et Chu [17] ont permis l'élaboration de stratégies de dépistage et de prise en charge aujourd'hui bien standardisées. Le traitement curatif repose en premier lieu sur la prostatectomie totale et la radiothérapie. Malgré cela, la récurrence reste fréquente, jusqu'à 50% à 10 ans, et l'attitude thérapeutique est alors conditionnée par la connaissance du site de progression secondaire [182].

L'imagerie médicale tient une place importante à tous les stades : guidage échographique des biopsies transrectales au diagnostic, bilan d'extension chez les patients à risque intermédiaire/haut et suivi par IRM et/ou scintigraphie osseuse et/ou tomographie par émission de positons. Utilisant les caractéristiques des phospholipides membranaires, la TEP-TDM à la ^{18}F -Fluorocholine est une technique d'imagerie métabolique implémentée dans les recommandations nationales (AMM en 2010) et européennes permettant une évaluation carcinologique corps entier [16]. Ses performances diagnostiques élevées, bien que variables en fonction des localisations considérées [183] et du taux de PSA [133], en font l'examen de choix dans le bilan d'extension des tumeurs à haut risque métastatique et dans la recherche de récurrence occulte après traitement curatif.

La récurrence biologique ($\text{PSA} > 0,2 \text{ ng/ml}$ si PT, $\text{PSA} > \text{nadir} + 2 \text{ ng/ml}$ si RT) est donc une indication courante de cet examen, en particulier lorsque la localisation est incertaine. La sensibilité est corrélée au taux brut de PSA ou à sa cinétique [141]. Ainsi, il est rarement pratiqué en cas de $\text{PSA} < 2 \text{ ng/ml}$ ou de temps de doublement > 6 mois. Il ne s'agit là que de

repères non formels pour le médecin nucléaire, car des données suggèrent une sensibilité satisfaisante y compris pour des taux de PSA < 1 ng/ml après PT [151].

Malgré son utilisation croissante, le protocole optimal d'acquisition reste débattu et n'a pas fait l'objet d'une standardisation. En France, la SFMN recommande de réaliser dans les dix premières minutes une série d'images dynamiques précoces centrées sur le bassin afin de s'affranchir de l'élimination urinaire du radiotracer, suivie d'une acquisition du crâne jusqu'à mi-cuisse à l'issue de ces dix minutes ou plus tardivement (60-75 minutes). Certains auteurs préconisent une seule acquisition tardive, quand d'autres ont évalué des protocoles à deux voire trois temps [150].

Outre une meilleure visualisation des structures adjacentes au tractus urinaire, un autre avantage plaidant en faveur d'un schéma en plusieurs temps est la caractérisation des lésions. En effet, plusieurs travaux ont montré une tendance à l'augmentation de la fixation au cours du temps pour les foyers pathologiques, alors que les foyers bénins (inflammations réactionnelles notamment) avaient tendance à une régression de la fixation [115]. Les données de la littérature ne sont cependant pas toutes concordantes [117]. Les lésions néoplasiques présenteraient également une captation plus importante à tous les temps de l'examen [117].

L'augmentation croissante du nombre de demandes pour les TEP-TDM à la ¹⁸F-fluorocholine nécessite une réorganisation des services afin de ne pas allonger de façon trop importante les délais d'attente qui seraient susceptibles d'entraîner une perte de chance pour les patients. Les acquisitions en deux temps ont l'inconvénient d'occuper du temps machine pour des bénéfices incertains en termes d'interprétation. L'analyse des images, principalement visuelle, est réalisée par un médecin nucléaire dont l'expérience peut varier en fonction de son degré de spécialisation dans l'imagerie oncologique ou, pour un junior, en fonction de son avancement dans le cursus et le nombre d'examens précédemment interprétés.

Dans un souci de remise en question de nos pratiques quotidiennes, nous avons mené cette étude rétrospective dont **l'objectif principal est d'évaluer l'influence des acquisitions dynamiques pelviennes sur l'interprétation finale des TEP-TDM à la ¹⁸F-fluorocholine réalisés dans le cadre de l'évaluation des adénocarcinomes prostatiques, dans l'optique d'optimiser le protocole d'examen en routine clinique.** Les objectifs secondaires sont d'une part d'évaluer dans quelle mesure l'expérience de l'opérateur modifie ses performances de lecture, et d'autre part d'évaluer la pertinence de l'acquisition céphalique à la phase tardive.

II-B Matériel et méthodes

II-B-1 Population

De janvier 2018 à septembre 2019, tous les patients adressés dans le service de médecine nucléaire des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg pour évaluation d'un adénocarcinome prostatique par TEP-TDM à la ¹⁸F-fluorocholine étaient éligibles, soit 225 examens au total. 4 examens ont été exclus de l'analyse en raison de problèmes techniques liés à l'injection du radiotracer ou à la récupération des images depuis le PACS. 221 examens correspondant à 201 patients différents ont été inclus dans notre étude. Avant la réalisation de l'examen, un consentement écrit autorisant la réutilisation des données personnelles liées à cet examen a été signé par chacune des personnes incluses.

Les informations recueillies pour chaque patient concernaient l'âge au moment de l'examen, le score de Gleason, le stade TNM. La valeur et le délai du dosage de PSA avant la TEP-TDM ont également été prises en compte, de même que les traitements reçus : antécédent de prostatectomie radicale, de radiothérapie pelvienne (radiothérapie externe ou curiethérapie), hormonothérapie, chimiothérapie, ou traitements locaux autres (HIFU, cryothérapie).

II-B-2 Protocole d'acquisition

Tous les examens ont été réalisés sur une caméra hybride TEP/TDM Biograph mCT TOF (Siemens Healthcare, Erlangen, Allemagne) mise en service le 01/06/2013. Aucune préparation alimentaire préalable n'était requise. Une miction complète était exigée avant installation du patient. Une injection de 3-3,5 MBq/kg de ^{18}F -fluorocholine a été administrée directement sous la caméra, suivie immédiatement d'une acquisition dynamique centrée sur le pelvis pendant 10 minutes avec tomodensitométrie. L'acquisition tardive a été réalisée à environ 20 minutes après injection, avec balayage du vertex jusqu'à la racine des cuisses (2,5 minutes par pas), et tomodensitométrie de repérage en respiration libre et sans injection de produit de contraste. Les images brutes ont été traitées par reconstruction itérative de type OSEM (2 itérations, 21 sous-ensembles) avec modélisation de la *point spread function* et prise en compte de l'information temps de vol, avec application d'un filtre gaussien de 3 mm en post-reconstruction. Les données ont été corrigées de l'atténuation, de la diffusion, des coïncidences aléatoires et de la décroissance radioactive. Les images reconstruites ont été analysées par les opérateurs sur des stations de post-traitement dédiées à l'affichage d'images médicales à l'aide du logiciel *syngo.via* VB10A (Siemens).

II-B-3 Interprétation des résultats

Les données ont été analysées rétrospectivement par deux opérateurs médecins spécialistes en médecine nucléaire : un senior expérimenté en imagerie oncologique et un interne junior en cours de formation. L'intégralité des informations patient recueillies (cliniques, anatomopathologiques, biologiques) était connue par chacun des opérateurs lors de l'interprétation.

L'analyse portait sur la détermination de la présence ou de l'absence d'accumulation focale du radiotracer jugée péjorative d'un point de vue carcinologique aux localisations

suivantes : la glande prostatique, les vésicules séminales, la loge de prostatectomie en cas d'ablation chirurgicale, les ganglions pelviens et la trame osseuse pelvienne. L'évaluation reposait sur une échelle qualitative à 3 grades selon le degré de certitude de l'opérateur : (1) très forte présomption de foyer néoplasique ou foyer compatible avec une origine néoplasique, (2) interprétation équivoque, (3) faible présomption de foyer néoplasique ou absence de foyer néoplasique. Pour les lésions présumées pathologiques de la loge prostatique, leur situation anatomique était notifiée et une valeur de SUV_{max} était relevée à l'aide d'une ROI déterminée par l'opérateur. Une recherche de fixation focale a également été effectuée à hauteur de la région céphalique.

Pour chaque patient et de façon indépendante, chaque médecin a dans un premier temps pris connaissance de l'acquisition tardive corps entier seule, à partir de laquelle une première identification des foyers d'accumulation de la ^{18}F -fluorocholine a été effectuée. Dans un second temps, une nouvelle détermination des foyers de fixation pathologique a été réalisée avec prise en compte des données issues de l'acquisition précoce dynamique.

Au terme de ces analyses individuelles, les données de lecture recueillies par chacun des deux opérateurs ont été regroupées afin d'obtenir une grille de lecture commune. En cas de discordance, les imageries concernées ont été ré-ouvertes conjointement et rediscutées dans le but de parvenir à une interprétation consensuelle.

II-B-4 Analyse statistique

Les variables continues sont présentées sous forme de moyenne avec l'écart-type ou de médiane avec le premier et le troisième quartile des distributions. Les variables catégorielles sont présentées sous forme de nombres et de pourcentages. La concordance entre les différents temps de lecture a été évaluée en utilisant les coefficients Kappa de Cohen avec des intervalles de confiance à 95%. Il n'y avait aucune donnée manquante sur les variables de

lecture des examens TEP. Le nombre de données manquantes pour les autres variables est donné mais aucune méthode spécifique pour les gérer n'a été implémentée. Nous avons utilisé un modèle de régression logistique pour prédire le changement de lecture des examens TEP entre les groupes de traitement. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative. Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R version 4.0.2. R Core Team (2020). R: a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

II-B-5 Suivi des patients

En cas de changement d'interprétation sur la lecture consensuelle junior/senior, nous avons cherché à déterminer si la prise en charge thérapeutique carcinologique ultérieure aurait été influencée par un compte-rendu potentiellement biaisé de l'examen de médecine nucléaire sur les seules données de la phase tardive. Pour cela, nous nous sommes basés sur les courriers de consultations de suivi au cours des mois suivant l'examen TEP qui ont été récupérés auprès des praticiens concernés.

II-C Résultats

II-C-1 Caractéristiques de la population

Au moment de leur examen TEP, l'âge moyen des patients était de $70,6 \pm 7,9$ ans. Ils étaient suivis dans le cadre de leur cancer depuis $7,4 \pm 5,3$ années en moyenne. Lors du bilan initial, le score de Gleason 4+3 était le plus représenté (23,1%) suivi du score 3+4 (22,2%), et le stade local T3 était prédominant (37,6%). Le PSA médian avant examen était de 3,2 ng/ml [1,9-7,8]. Le délai moyen entre le dosage du PSA et la réalisation de la TEP était de $94,8 \pm 44,5$ jours.

Au cours de leur prise en charge, 14,0% (n = 31) des patients ont été traité par PT sans RT pelvienne (groupe 1), 27,1% (n = 60) ont été traité par RT externe ou curiethérapie sans PT (groupe 2), 42,5% (n = 94) ont été traité par PT et RT pelvienne (groupe 3), 10,9% (n = 24) étaient adressés dans le cadre de leur bilan d'extension initial sans traitement spécifique antérieur (groupe 4), et 5,4% (n = 12) étaient suivis pour leur cancer sans avoir bénéficié ni de PT ni d'irradiation locale au cours de leur prise en charge antérieure (patients d'emblée métastatiques ou ayant été traités par d'autres thérapies locales (HIFU, cryothérapie)).

Dans la grande majorité des cas, l'examen TEP était demandé par le clinicien dans un contexte d'ascension du PSA ou de PSA élevé après traitement curatif (76,0% des examens) ; les autres indications principales étaient la réévaluation sous traitement systémique et le bilan lésionnel initial après diagnostic.

Les caractéristiques des patients avant examen TEP sont résumées dans le [**Tableau 7**].

Caractéristiques des patients	Nombre d'exams (n = 221)
Age moyen [extrêmes] (années)	70,6 [52-90]
Score de Gleason au diagnostic	
< 7	34 (15,4%)
7 de type 3+4	49 (22,2%)
7 de type 4+3	51 (23,1%)
7 de type non renseigné	6 (2,7%)
8	36 (16,3%)
> 8	34 (15,4%)
Non renseigné	11 (5,0%)
TNM au diagnostic	
T	
Tout T1	19 (8,6%)
T1a	1 (0,5%)
T1b	1 (0,5%)
T1c	16 (7,2%)
T1 sous type non spécifié	1 (0,5%)
Tout T2	60 (27,2%)
T2a	13 (5,9%)
T2b	18 (8,1%)
T2c	24 (10,9%)
T2 sous type non spécifié	5 (2,3%)
Tout T3	83 (37,6%)
T3a	28 (12,7%)
T3b	34 (15,4%)
T3 sous type non spécifié	21 (9,5%)
Tout T4	4 (1,8%)
INCONNU	55 (24,9%)
N	
N0	101 (45,7%)
N1	18 (8,1%)
Inconnu	102 (46,2%)
M	
M0	73 (33,0%)
M1	3 (1,4%)
Inconnu	145 (65,6%)
PSA moyen avant TEP [extrêmes] (ng/ml) {204/221}	9,2 [0,02-275]
Délai moyen dosage PSA - TEP [extrêmes] (jours) {162/221}	94,8 [2-373]
Traitements locaux antérieurs	
PT sans RT pelvienne	31 (14,0%)
RT pelvienne sans PT	60 (27,2%)
PT et RT pelvienne	94 (42,5%)
Ni PT ni RT pelvienne	36 (16,3%)
Traitements généraux	
Hormonothérapie	110 (49,8%)
Chimiothérapie	20 (9,1%)
Ascension PSA	168 (76,0%)

Tableau 7 : Résumé des caractéristiques des patients inclus.

II-C-2 Concordances de lecture entre le temps tardif seul puis en connaissance du temps précoce

II-C-2-a *Lecture interne junior*

Au temps tardif, le nombre de foyers classés positifs étaient de 89 (loge prostatique), 100 (ganglions pelviens) et 30 (os pelvien). Avec les données du temps précoce, ces foyers étaient de 102 (loge prostatique), 100 (ganglions pelviens) et 31 (os pelvien).

Concernant l'analyse de la loge prostatique, la corrélation de lecture de l'interne estimée selon le coefficient Kappa non pondéré était de 0,84 (CI 0,77-0,91) ou 0,84 (CI 0,77-0,91) avec poids linéaire. Pour l'analyse des ganglions pelviens, le coefficient Kappa non pondéré était de 0,91 (CI 0,85-0,96) ou 0,91 (CI 0,85-0,96) avec poids linéaire. Pour l'analyse de la trame osseuse, le coefficient Kappa non pondéré était de 0,91 (CI 0,83-0,99) ou 0,91 (CI 0,83-0,99) avec poids linéaire.

La prise en compte du temps précoce dans l'analyse a entraîné une modification d'interprétation dans 14,48% (n = 32) des cas. Ces modifications d'interprétation avaient lieu pour 16,13% (n = 5) des examens de patients du groupe 1, 25,00% (n = 15) du groupe 2, 12,77% (n = 12) du groupe 3, et aucun examen des patients des groupes 4 et 5.

Un changement d'interprétation sur la loge prostatique a eu lieu dans 8,14% (n = 18) des cas. Cela concernait 16,13% (n = 5) des patients du groupe 1, 11,67% (n = 7) des patients du groupe 2, 6,38% (n = 6) des patients du groupe 3, et aucun patient des groupes 4 et 5.

Un changement d'interprétation sur les ganglions pelviens a eu lieu dans 4,52% (n = 10) des cas. Cela concernait 11,67% (n = 7) des patients du groupe 2, 3,19% (n = 3) des patients du groupe 3, et aucun patient des groupes 1, 4 et 5.

Un changement d'interprétation sur l'os pelvien a eu lieu dans 2,26% (n = 5) des cas. Cela concernait 3,33% (n = 2) des patients du groupe 2, 3,19% (n = 3) des patients du groupe 3, et aucun patient des groupes 1, 4 et 5.

II-C-2-b Lecture senior

Au temps tardif, le nombre de foyers classés positifs étaient de 92 (loge prostatique), 91 (ganglions pelviens) et 29 (os pelvien). Avec les données du temps précoce, ces foyers étaient de 93 (loge prostatique), 87 (ganglions pelviens) et 31 (os pelvien).

Concernant l'analyse de la loge prostatique, la corrélation de lecture du médecin senior estimée selon le coefficient Kappa non pondéré était de 0,90 (CI 0,84-0,96) ou 0,90 (CI 0,84-0,96) avec poids linéaire. Pour l'analyse des ganglions pelviens, le coefficient Kappa non pondéré était de 0,89 (CI 0,83-0,95) ou 0,89 (CI 0,83-0,95) avec poids linéaire. Pour l'analyse de la trame osseuse, le coefficient Kappa non pondéré était de 0,94 (CI 0,88-1,01) ou 0,95 (CI 0,90-1,01) avec poids linéaire.

La prise en compte du temps précoce dans l'analyse a entraîné une modification d'interprétation dans 11,76% (n = 26) des cas. Ces modifications d'interprétation avaient lieu pour 19,35% (n = 6) des examens de patients du groupe 1, 16,67% (n = 10) du groupe 2, 10,64% (n = 10) du groupe 3, et aucun examen des patients des groupes 4 et 5.

Un changement d'interprétation sur la loge prostatique a eu lieu dans 4,98% (n = 11) des cas. Cela concernait 9,68% (n = 3) des patients du groupe 1, 6,67% (n = 4) des patients du groupe 2, 4,26% (n = 4) des patients du groupe 3, et aucun patient des groupes 4 et 5.

Un changement d'interprétation sur les ganglions pelviens a eu lieu dans 5,43% (n = 12) des cas. Cela concernait 9,68% (n = 3) des patients du groupe 1, 8,33% (n = 5) des patients du groupe 2, 4,26% (n = 4) des patients du groupe 3, et aucun patient des groupes 4 et 5.

Un changement d'interprétation sur l'os pelvien a eu lieu dans 1,36% (n = 3) des cas. Cela concernait 1,67% (n = 1) des patients du groupe 2, 2,13% (n = 2) des patients du groupe 3, et aucun patient des groupes 1, 4 et 5.

II-C-2-c Lecture commune

Au temps tardif, le nombre de foyers classés positifs étaient de 95 (loge prostatique), 92 (ganglions pelviens) et 29 (os pelvien). Avec les données du temps précoce, ces foyers étaient de 94 (loge prostatique), 86 (ganglions pelviens) et 31 (os pelvien).

Concernant l'analyse de la loge prostatique, la corrélation des lectures consensuelles entre l'interne et le médecin senior estimée selon le coefficient Kappa non pondéré était de 0,90 (CI 0,84-0,96) ou 0,90 (CI 0,84-0,96) avec poids linéaire. Pour l'analyse des ganglions pelviens, le coefficient Kappa non pondéré était de 0,94 (CI 0,89-0,98) ou 0,93 (CI 0,89-0,98) avec poids linéaire. Pour l'analyse de la trame osseuse, le coefficient Kappa non pondéré était de 0,96 (CI 0,91-1,01) ou 0,96 (CI 0,91-1,01) avec poids linéaire.

La prise en compte du temps précoce dans l'analyse a entraîné une modification d'interprétation dans 8,60% (n = 19) des cas. Ces modifications d'interprétation avaient lieu pour 12,90% (n = 4) des examens de patients du groupe 1, 10,00% (n = 6) du groupe 2, 9,57% (n = 9) du groupe 3, et aucun examen des patients des groupes 4 et 5.

Un changement d'interprétation sur la loge prostatique a eu lieu dans 4,98% (n = 11) des cas. Cela concernait 9,68% (n = 3) des patients du groupe 1, 6,67% (n = 4) des patients du groupe 2, 4,26% (n = 4) des patients du groupe 3, et aucun patient des groupes 4 et 5.

Un changement d'interprétation sur les ganglions pelviens a eu lieu dans 2,71% (n = 6) des cas. Cela concernait 3,23% (n = 1) des patients du groupe 1, 1,67% (n = 1) des patients du groupe 2, 4,26% (n = 4) des patients du groupe 3, et aucun patient des groupes 4 et 5.

Un changement d'interprétation sur l'os pelvien a eu lieu dans 0,90% (n = 2) des cas. Cela concernait 1,67% (n = 1) des patients du groupe 2, 1,06% (n = 1) des patients du groupe 3, et aucun patient des groupes 1, 4 et 5.

II-C-2-d Tableaux récapitulatifs

Les données présentées ci-dessus sont reprises et résumées dans les [Tableaux 8, 9 et 10].

	<i>Lecture interne</i>	<i>Lecture sénior</i>	<i>Lecture commune</i>
Loge prostatique	0,84 (CI 0,77-0,91)	0,90 (CI 0,84-0,96)	0,90 (CI 0,84-0,96)
Ganglions pelviens	0,91 (CI 0,85-0,96)	0,89 (CI 0,83-0,95)	0,94 (CI 0,89-0,98)
Os pelvien	0,91 (CI 0,83-0,99)	0,94 (CI 0,88-1,01)	0,96 (CI 0,91-1,01)

Tableau 8 : Concordances de lecture des différents opérateurs entre le temps tardif sans et avec connaissance du temps précoce, aux trois régions anatomiques d'intérêt, estimées selon les coefficients Kappa de Cohen non pondérés avec CI 95%.

	<i>Lecture interne</i>	<i>Lecture sénior</i>	<i>Lecture commune</i>
Loge prostatique	18/221 (8,14%)	11/221 (4,98%)	11/221 (4,98%)
Ganglions pelviens	10/221 (4,52%)	12/221 (5,43%)	6/221 (2,71%)
Os pelvien	5/221 (2,26%)	3/221 (1,36%)	2/221 (0,9%)

Tableau 9 : Changements d'interprétation induits par la connaissance du temps précoce, par régions anatomiques d'intérêt.

	<i>Lecture interne</i>	<i>Lecture sénior</i>	<i>Lecture commune</i>
Tous groupes	32/221 (14,48%)	26/221 (11,76%)	19/221 (8,60%)
PT seule (n = 31)	5/31 (16,13%)	6/31 (19,35%)	4/31 (12,9%)
RT seule (n = 60)	15/60 (25%)	10/60 (16,67%)	6/60 (10,00%)
PT + RT (n = 94)	12/94 (12,77%)	10/94 (10,64%)	9/94 (9,57%)
Bilan d'extension (n = 24)	0/24 (0%)	0/24 (0%)	0/24 (0%)
Autres (n = 12)	0/12 (0%)	0/12 (0%)	0/12 (0%)

Tableau 10 : Changements d'interprétation induits par la connaissance du temps précoce, par groupes de patients.

II-C-3 Concordances de lecture inter-opérateurs

II-C-3-a *Temps tardif seul*

L'évaluation de la concordance des lectures des temps tardifs seuls entre l'interne et le médecin sénior donne les résultats suivants. Pour l'analyse de la loge prostatique, le coefficient Kappa non pondéré était de 0,86 (CI 0,80-0,93) ou 0,87 (CI 0,81-0,94) avec poids linéaire. Pour l'analyse des ganglions pelviens, le coefficient Kappa non pondéré était de 0,81 (CI 0,73-0,89) ou 0,81 (CI 0,73-0,89) avec poids linéaire. Pour l'analyse de la trame osseuse, le coefficient Kappa non pondéré était de 0,80 (CI 0,69-0,91) ou 0,83 (CI 0,73-0,93) avec poids linéaire.

II-C-3-b *Temps tardif en connaissance du temps précoce*

L'évaluation de la concordance des lectures en connaissance des deux temps de l'examen entre l'interne et le médecin sénior donne les résultats suivants. Pour l'analyse de la loge prostatique, le coefficient Kappa non pondéré était de 0,86 (CI 0,80-0,93) ou 0,87 (CI 0,80-0,93) avec poids linéaire. Pour l'analyse des ganglions pelviens, le coefficient Kappa non pondéré était de 0,79 (CI 0,71-0,87) ou 0,79 (CI 0,71-0,87) avec poids linéaire. Pour l'analyse de la trame osseuse, le coefficient Kappa non pondéré était de 0,82 (CI 0,72-0,93) ou 0,84 (CI 0,75-0,94) avec poids linéaire.

II-C-3-c *Tableau récapitulatif*

Les données présentées ci-dessus sont reprises et résumées dans le [**Tableau 11**]

	<i>Temps tardif</i>	<i>Temps tardif + précoce</i>
Loge prostatique	0,86 (CI 0,80-0,93)	0,86 (CI 0,80-0,93)
Ganglions pelviens	0,81 (CI 0,73-0,89)	0,79 (CI 0,71-0,87)
Os pelvien	0,80 (CI 0,69-0,91)	0,82 (CI 0,72-0,93)

Tableau 11 : Concordances de lecture inter-opérateurs au temps tardif seul et au temps tardif avec connaissance du temps précoce, aux trois régions anatomiques d'intérêt, estimées selon les coefficients Kappa de Cohen non pondérés avec CI 95%.

II-C-4 Régression logistique

Afin d'évaluer l'influence des traitements antérieurs, un modèle de régression logistique a été appliqué pour prédire les changements d'interprétation entre le temps tardif seul et le temps tardif avec connaissance du temps précoce. Le groupe 1 a été pris comme référence. Les groupes 4 et 5 ont été exclus de l'analyse en raison de l'absence d'évènements (changement d'interprétation) pour les examens de ces patients.

Concernant les données de lecture du médecin junior, l'OR du groupe 2 (vs groupe 1) est de 1,73 (p=0,34) [0,59-5,82], et l'OR du groupe 3 (vs groupe 1) est de 0,76 (p=0,64) [0,26-2,57].

Concernant les données de lecture du médecin senior, l'OR du groupe 2 (vs groupe 1) est de 0,83 (p=0,75) [0,28-2,69], et l'OR du groupe 3 (vs groupe 1) est de 0,50 (p=0,21) [0,17-1,58].

Concernant les données de la lecture commune, l'OR du groupe 2 (vs groupe 1) est de 0,75 (p=0,68) [0,20-3,14], et l'OR du groupe 3 (vs groupe 1) est de 0,71 (p=0,60) [0,21-2,80].

Ces résultats sont non significatifs pour l'ensemble des lectures concernées, c'est-à-dire que les traitements antérieurs n'ont pas d'influence démontrée sur les changements d'interprétation.

II-C-5 Suivi des patients

Au total, en considérant uniquement la lecture consensuelle interne/senior, seuls 19 (8,6%) examens ont vu leur interprétation être modifiée avec les données de l'acquisition précoce. Au regard du suivi thérapeutique post-TEP, dans 5/19 cas une modification thérapeutique aurait pu avoir lieu, soit 2,26% du total des examens de notre cohorte.

II-C-6 Valeurs de SUV_{max}

Lors de l'analyse consensuelle réalisée par les deux médecins nucléaires, lorsque qu'un foyer de la loge prostatique (prostate en place ou loge de prostatectomie) était considéré comme suspect de malignité, sa valeur de SUV_{max} a été recueillie. Au temps précoce, cette valeur de SUV_{max} était déterminée à la 4^{ème} minute PI, avant l'apparition d'urine radioactive dans la vessie. Au temps tardif, la valeur moyenne de SUV_{max} des foyers suspects était de $8,02 \pm 4,79$ (95 foyers considérés). Au temps précoce à 4 min PI, elle était de $12,18 \pm 37,26$ (94 foyers considérés).

II-C-7 Foyers à l'extrémité céphalique

L'analyse de la région céphalique lors de l'acquisition tardive (lecture commune) a mis en évidence une topographie de fixation non physiologique pour 12 examens. Pour 4 examens, il s'agissait de foyers crâniens d'allure secondaire ; ces lésions n'étaient pas isolées puisque les patients concernés présentaient une atteinte osseuse pluri-focale sur le reste des segments corporels explorés. Pour 5 examens, il était retrouvé des lésions évocatrices de méningiomes ou de neurinomes de l'acoustique. Pour 1 examen, il s'agissait d'une fixation en lien avec une sinusite maxillaire caractérisable sur la TDM de repérage. Enfin, pour 2 examens, l'information métabolique ne permettait pas de conclure à une origine bien déterminée : il s'agissait pour un patient d'une fixation diffuse du sphénoïde, et pour un autre patient d'une fixation du vertex.

II-D Discussion

En raison de l'absence de consensus, les études publiées utilisant la TEP-TDM à la ^{18}F -fluorocholine dans le cancer de la prostate s'appuient sur de multiples protocoles d'acquisition. L'établissement du protocole reste centre-dépendant, sans supériorité établie d'une modalité définie. Afin d'enrichir le débat, nous présentons ici une approche différente focalisée sur la pratique courante et l'interprétation des médecins nucléaires en routine. Le protocole en deux phases utilisé, une dynamique PI et une statique à 20 minutes est fréquemment employé, et l'interprétation par un interne et un sénior fait partie de la réalité quotidienne des services hospitalo-universitaires.

Nos résultats mettent en évidence que l'interprétation de l'interne seul est la plus influencée par les données de la phase précoce. C'est au niveau de la loge prostatique que la caractérisation d'une atteinte semble la plus délicate (plus faible coefficient de corrélation). Enfin, il est intéressant de noter que ces changements d'interprétation concernaient de façon prédominante le groupe de patients traités par RT seule. L'interprétation du médecin sénior est, elle, moins influencée par le temps précoce, et les changements d'interprétation concernaient presque autant les ganglions pelviens que les foyers prostatiques. Les patients du groupe PT seule étaient les plus concernés par ces changements d'interprétation. Enfin, la lecture consensuelle présentait le taux le plus faible de changement d'interprétation ; la loge prostatique et les patients du groupe 1 étaient les plus représentés pour ces modifications.

L'OR de changement d'interprétation est supérieur à 1 pour le groupe 2 concernant la lecture de l'interne, ce qui n'est pas le cas pour la lecture senior et commune. Ceci s'explique notamment par une plus grande incertitude du jeune opérateur pour l'analyse de la glande prostatique qui peut présenter une hétérogénéité de fixation et être un facteur confondant pour le repérage de lésions véritablement suspectes. En effet, pour 5 examens de patients traités uniquement par RT, l'interprétation de l'interne est classée comme positive, alors que le

senior ne retrouve pas de foyer suspect de malignité. Il est clair que l'expérience de l'opérateur est, dans cette situation, le principal facteur influençant l'exactitude de l'interprétation.

Les OR obtenus lors de l'analyse statistique montrent, en dehors de la lecture junior, une tendance à un plus grand nombre de changement d'interprétation pour les patients traités par PT uniquement. Toutefois, aucun de ces résultats n'est statistiquement significatif, et, au vu des valeurs des bornes inférieures et supérieures, il serait hasardeux d'affirmer que la phase précoce est plus utile pour un groupe de patient en particulier. De ce fait, nous avons échoué à mettre en évidence une telle différence, soit parce qu'elle n'existe pas, soit parce que le nombre de patients analysé était insuffisant.

Les patients des groupes 4 et 5 n'ont pas été inclus dans la régression logistique en raison de l'absence de changement d'interprétation pour ces examens. Toutes les TEP réalisées pour bilan d'extension retrouvaient au moins un foyer suspect au sein de la prostate, à l'exception d'un examen pourtant réalisé chez un patient avec un envahissement local T2b, Gleason 4+4 et PSA = 78 ng/ml. Pour le groupe 5, l'échantillon de patient très faible (n = 12) peut expliquer l'absence d'évènement (changement d'interprétation).

Trois patients (5 examens) avaient, au cours de leur vie, bénéficié d'une RTUP. Cet antécédent chirurgical modifie la cartographie de fixation de la ^{18}F -FCH avec la présence d'une plus importante quantité d'urine radioactive au centre de la prostate par retrait de la zone transitionnelle et élargissement de l'urètre proximal. Il était attendu qu'il pouvait s'agir d'un facteur potentiellement confondant au temps tardif, ce qui ne fut pas le cas : pour ces 5 TEP, il était retrouvé des fixations de foyers pathologiques bien individualisables en périphérie de la prostate ou au sein des vésicules séminales. S'il est vrai que le développement des adénocarcinomes s'effectue en grande majorité dans la zone périphérique (70%), la zone périphérique et la zone centrale peuvent également être le siège de la tumorigénèse à hauteur

de 25% et 5% respectivement. Avec l'ablation d'un adénome de la zone transitionnelle et l'élargissement de l'urètre proximal, il est hautement probable qu'un foyer de la zone centrale ou de la zone transitionnelle résiduelle puisse être masqué par la proximité anatomique de l'urètre et l'effet spill-out du signal. De ce fait, nous pensons que la réalisation d'une phase précoce dynamique reste souhaitable chez ces patients.

Concernant l'interprétation des TEP, nous avons fait le choix d'une échelle à trois niveaux pour la classification des différents territoires anatomiques considérés, en s'efforçant de trancher en faveur du caractère suspect ou bénin des différents foyers. A ce titre, seuls 3 patients présentaient, lors de la lecture commune, des foyers classés ininterprétables : pour un patient, il s'agissait d'une fixation osseuse en lien avec une maladie de Paget, pour un second, il s'agissait d'un nodule para-rectal hyperfixant chez un patient aux antécédents de néoplasie colique sans pouvoir préjuger de son origine urologique ou digestive, et pour un troisième patient, une fixation du lobe frontal compatible avec un méningiome. Lors du recueil des données, les opérateurs avaient également indiqué lorsque leur degré de certitude était faible concernant l'interprétation des régions anatomiques d'intérêt. Cette information, qui n'a pas été retenue lors de l'analyse statistique afin de s'en tenir à des variables simples, est toutefois intéressante : sur la lecture commune, 8/221 (loge prostatique), 19/221 (ganglions pelviens) et 5/221 (os pelvien) localisations restaient douteuses quant à une éventuelle atteinte néoplasique, à la fois sur les données du temps tardif et du temps précoce. Il s'agit d'une proportion non négligeable d'examen, qui démontre que la phase dynamique est loin d'être suffisante pour lever l'ensemble des doutes, et qui peut, dans certaines situations, en apporter. On remarque dans ces chiffres une sur-représentation des ganglions pelviens dans l'incertitude de l'interprétation. En effet, ces formations ressortent fréquemment du bruit de fond, sans pour autant présenter des caractéristiques scannographiques inquiétantes. L'analyse

visuelle peut donc être prise en défaut par le manque de spécificité du radiotracteur. De meilleures performances sont attendues avec l'utilisation des ligands du PSMA.

Sur les données de la lecture consensuelle, l'acquisition précoce a modifié l'interprétation de 19/221 examens (8,6%). Pour 14 examens, l'attitude thérapeutique n'aurait probablement pas été modifiée. Les raisons sont les suivantes : présence d'autres foyers pathologiques loco-régionaux ou à distance réfutant un traitement curatif de rattrapage (9 examens), foyers ganglionnaires ou osseux dont l'interprétation reste très équivoque aux deux temps de l'examen (4 examens), foyer prostatique d'allure infectieuse non caractérisable au temps tardif et révélé par le temps précoce (1 examen) [Figure 20]. Pour 5 examens, la connaissance du temps dynamique précoce aurait potentiellement modifié l'attitude thérapeutique au décours de la TEP. Dans 2 cas, il s'agissait d'authentiques foyers de récurrence locale au niveau de l'anastomose vésico-urétrale masqués par l'activité urinaire du traceur au temps tardif et révélés au temps précoce [Figure 21]. Pour un troisième examen, un foyer suspect du lit vésiculaire hyperfixant au temps précoce n'était pas franchement caractérisable au temps tardif [Figure 22] ; le suivi montrait alors une poursuite de l'élévation du PSA ; chez ce patient, une IRM pelvienne réalisée antérieurement suspectait une récurrence locale sur l'anastomose vésico-urétrale, non retrouvée sur la TEP ; il est donc impossible de savoir quelle localisation était responsable de la récurrence en l'absence de biopsie. Pour un quatrième examen, le temps tardif met en évidence un ganglion iliaque externe douteux ; le temps précoce permet de caractériser une cinétique de fixation décroissante ; chez ce patient en RB, il était également retrouvé 2 localisations secondaires osseuses qui ont été par la suite traitées par radiothérapie stéréotaxique ; par conséquent, une mauvaise classification de ce ganglion aurait pu entraîner une cible de trop chez ce patient oligométastatique. Enfin, pour un cinquième examen réalisé pour RB chez un patient initialement traité par RT, il est intéressant de noter que c'est le temps précoce qui introduit une erreur d'interprétation : en effet, le temps

tardif met en évidence un foyer suspect de récurrence à l'apex prostatique, alors que le temps précoce ne retrouve qu'un rehaussement très faible au-dessus du bruit de fond. Le suivi du patient révèle une poursuite de l'élévation du PSA avec un temps de doublement lent (12-18 mois) en l'absence de traitement instauré, ce qui plaide pour la présence d'une récurrence locale.

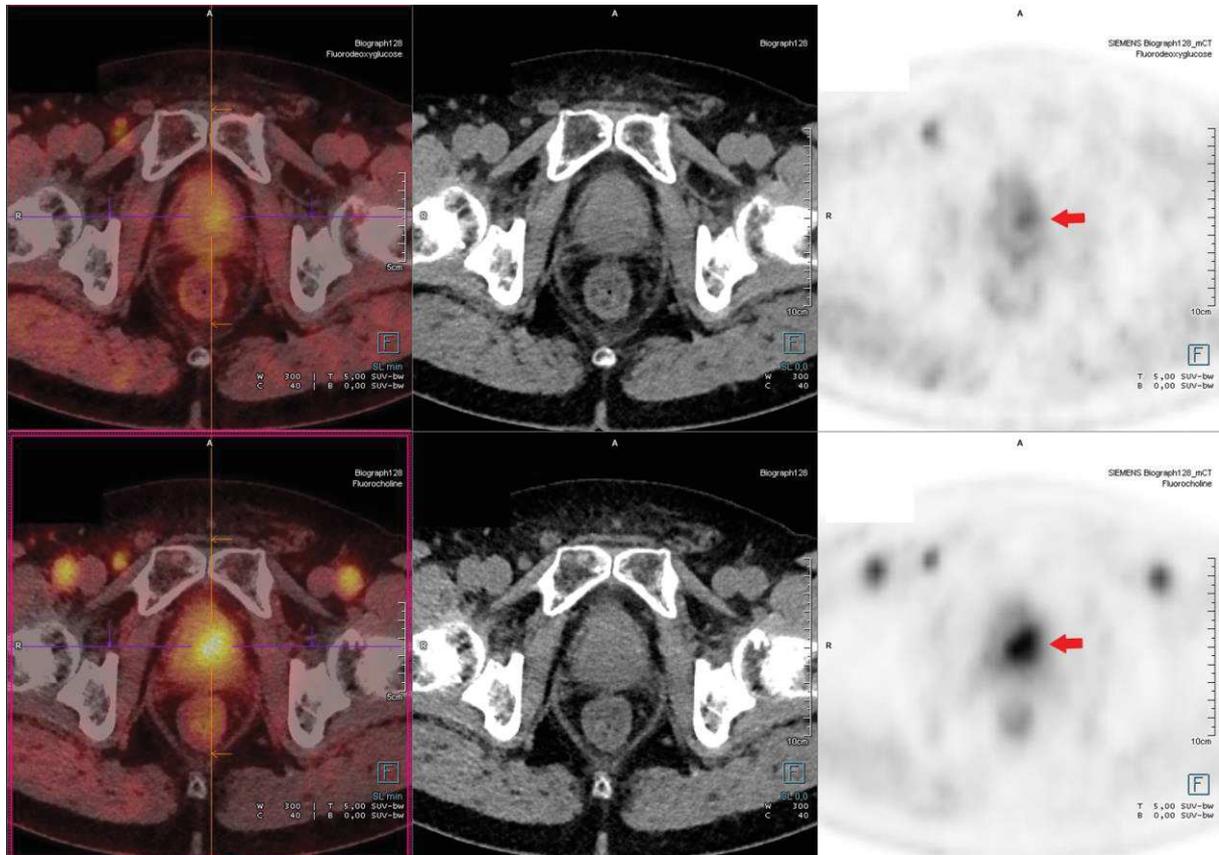


Figure 20 : importante accumulation du radiotracer au sein de la prostate au temps précoce, régressive en quasi-totalité au temps tardif, compatible avec une origine inflammatoire et/ou infectieuse.

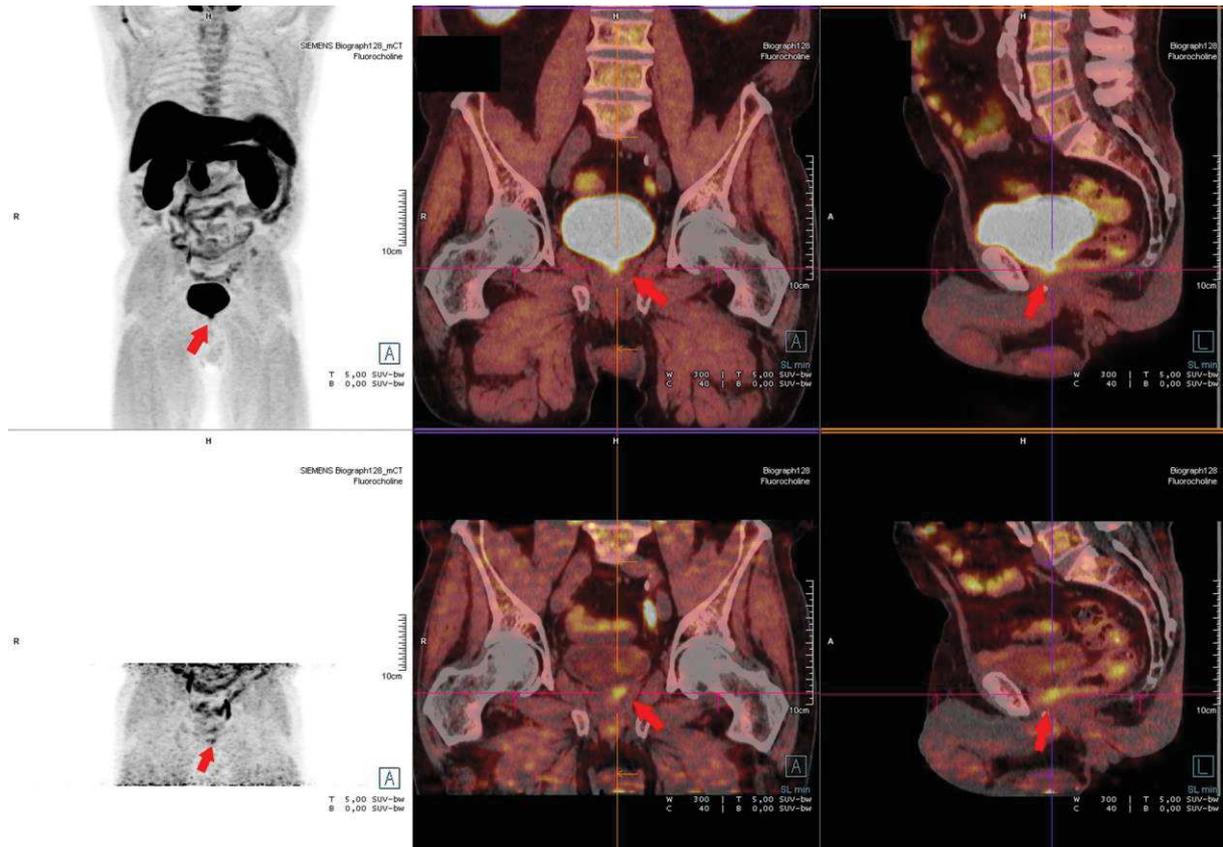


Figure 21 : récurrence locale à proximité de l'anastomose vésico-urétrale caractérisable au temps précoce, et masquée par l'activité urinaire du radiotracer au temps tardif.

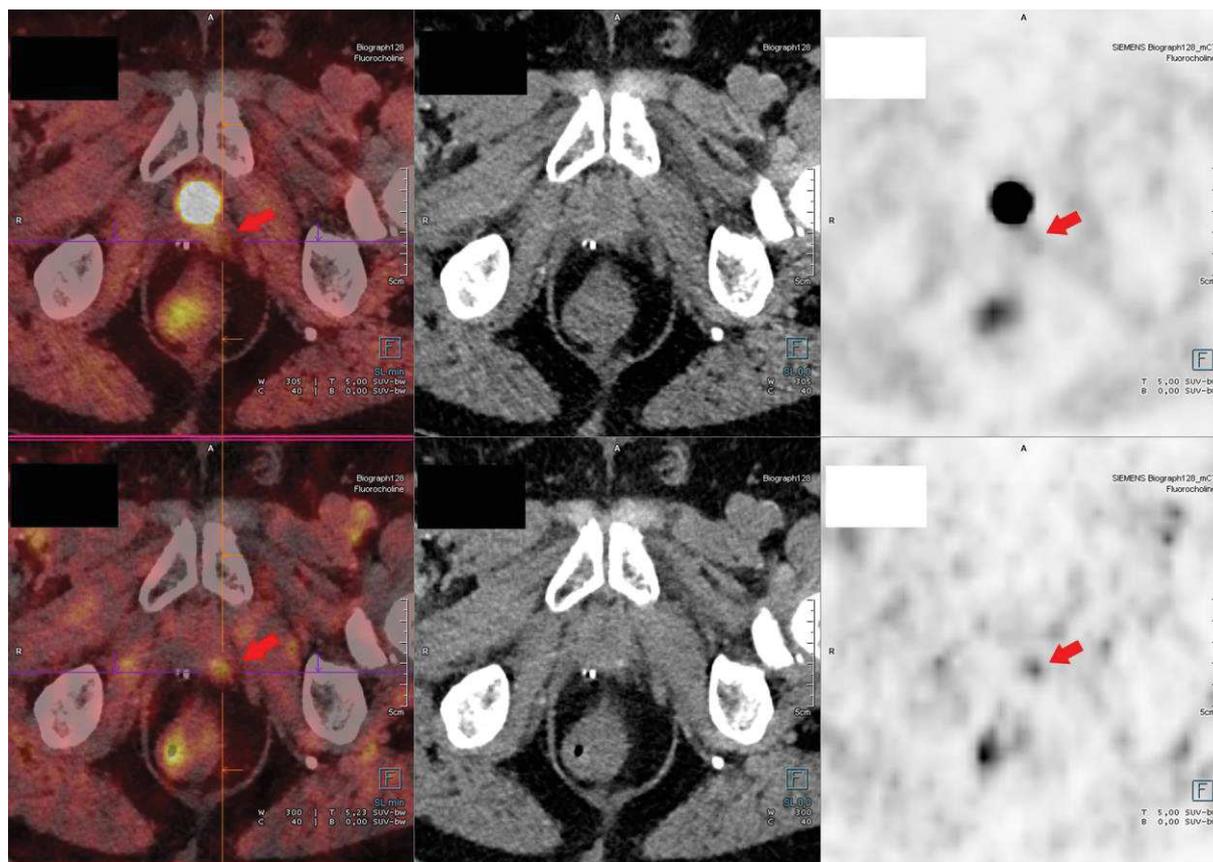


Figure 22 : discrète accumulation du radiotracteur du lit vésiculaire gauche au temps précoce, d'interprétation équivoque.

D'un point de vue pratique, il est intéressant de calculer l'augmentation du nombre d'examen rendu possible en posant l'hypothèse de la suppression de la phase dynamique pour la totalité des patients. Actuellement, notre nouveau centre d'imagerie métabolique dispose de deux appareils TEP/TDM : un Biograph Vision et un Biograph mCT (Siemens Healthcare). Les examens utilisant la ^{18}F -FCH sont réalisés sur ces deux appareils de façon indifférenciée, en mode balayage continu. L'acquisition corps entier est effectuée en environ 20 minutes sur la TEP Biograph mCT (analogique) contre 12 min sur la TEP Biograph Vision (numérique), soit un temps-machine total de 40 ou 32 minutes par patient. La suppression de la phase précoce permettrait donc un gain de temps de l'ordre de 50 à 62,5%. A cette économie peut s'ajouter la suppression de l'acquisition céphalique au temps tardif qui autoriserait un gain

supplémentaire d'environ 7,5%. Même en tenant compte des contraintes liées à l'installation du patient, un doublement de l'activité est envisageable. A titre indicatif, pour une vacation standard de 15 TEP par jour réalisés sur un appareillage numérique, il serait théoriquement possible d'augmenter le nombre d'examens jusqu'à plus de 40 patients. La simplification du protocole d'acquisition ne doit pas faire oublier qu'il reste possible de réaliser une image encore plus tardive, vers 60 min PI. En cas de foyer équivoque à proximité de l'hyperactivité vésicale, cette acquisition supplémentaire peut être effectuée après miction complète ou hydratation pour obtenir un remplissage vésical et diminuer l'hypersignal urinaire par dilution.

Depuis le début de l'utilisation de la ^{18}F -fluorocholine, plusieurs auteurs se sont intéressés à la pertinence des différents temps d'acquisition.

Dans leur étude rétrospective publiée en 2018 portant sur la recherche de récurrence [171], Froid et al. ont comparé la pertinence d'une acquisition unique de la base du crâne à la racine des cuisses à 60 minutes contre une acquisition en 3 phases : phase pelvienne dynamique de 20 minutes en mode liste, phase conventionnelle corps entier à 60 minutes et phase retardée pelvienne à 90 minutes. La contribution à l'interprétation des phases dynamique et retardée était rapportée. 91 examens ont été réalisés (42 en trois phases, 49 en une phase) et le PSA médian avant TEP/TDM était de 2,58 ng/ml. Pour les acquisitions triphasiques, 69% étaient positives. Les auteurs considèrent que la phase dynamique fut utile pour un patient traité par PT avec la mise en évidence d'une accumulation focale du traceur au temps précoce au sein de la loge de prostatectomie ; le balayage à 60 minutes retrouvait toutefois ce foyer malgré le remplissage vésical. Un second patient a lui bénéficié des données des phases dynamique et retardée avec wash-out d'une probable accumulation physiologique du traceur. L'interprétation restait équivoque pour 4/42 patients. Pour les acquisitions

monophasiques, 78% étaient positives. L'interprétation restait équivoque pour 5/49 patients, dont un seul pour lequel les auteurs estiment qu'une acquisition précoce aurait pu permettre de lever le doute sur une hyperactivité focale de la zone centrale de la prostate présumée urinaire. 82/91 des TEP réalisées l'étaient pour élévation du PSA après traitement radical à but curatif (PT, RT ou curiethérapie), 4/91 l'étaient pour recherche de métastases au stade initial, 4/91 l'étaient pour recherche de métastases après découverte d'une lésion au cours du suivi, et 1/91 l'était pour réévaluer une précédente hyperfixation sur une TEP/TDM antérieure. Le ratio PT/RT/curiethérapie n'était pas précisé. Les taux de PSA variaient de 0,06 à 147 ng/ml, avec une corrélation significative entre la positivité de l'examen et la vélocité du PSA ainsi que le taux de PSA. Pour le taux de détection, les auteurs concluaient à la non-infériorité de l'acquisition unique vs l'acquisition triphasique. A titre de comparaison, sur les données de notre lecture commune avec connaissance des temps précoce et tardif, 165/221 examens étaient classés positifs sur au moins une des localisations pelviennes, soit un taux de positivité de 74,66%. En ne considérant que les données du temps tardif, ce sont 161/221 examens qui étaient classés positifs sur les localisations pelviennes, soit 72,85%. Cette différence est expliquée par 3 foyers prostatiques caractérisés uniquement en précoce chez des patients ayant bénéficié de prostatectomie (+ RT pelvienne pour 2 patients) et un foyer osseux restant litigieux (et dont le suivi du patient ne retrouvait pas d'ascension du PSA). Bien que nous ayons inclus des patients en bilan initial et que nous n'ayons considéré que les localisations pelviennes, nos taux de positivité sont du même ordre que ceux de l'étude de Froid et al. Notre taux de PSA médian avant examen était lui légèrement supérieur à 3,18 ng/ml. 9/91 (9,89%) examens restaient litigieux, contre 30/221 (13,57%) dans notre série.

Dans une analyse prospective, Simone et al. ont étudié en 2015 une population en récurrence biologique après PT avec un PSA < 1 ng/ml [151]. Leur protocole consistait en une acquisition dynamique pelvienne de 8 min après injection du radiotracer, une acquisition

corps entier à 10-20 minutes et une acquisition tardive à 30-40 minutes. 111/146 (76%) des patients présentaient une captation pathologique du traceur, dont 104 avec un foyer dans la loge de prostatectomie. Dans 74,8% (83/111 examens) des cas, la captation n'était décelable uniquement qu'à la phase dynamique, avec pour 81 examens une atteinte uniquement locale. Ce pourcentage est étonnamment élevé et loin de nos observations. Dans notre série, 22/221 examens réalisés l'étaient chez des patients dont le PSA avant TEP était inférieur ou égal à 1 ng/ml ; aucune des phases dynamiques réalisées ne permettait de caractériser des foyers non retrouvés au temps tardif.

Chondrogiannis et al. ont évalué prospectivement en 2015 un protocole similaire au nôtre sur 250 patients en récurrence biologique : une acquisition pelvienne de précoce de 4 minutes suivie d'une acquisition corps entier à 60 minutes [150]. Une administration orale de 500 ml d'eau 30 minutes avant la phase précoce était réalisée afin de remplir la vessie d'urine non-radioactive. Le PSA médian était de 7,9 ng/ml et 62% des examens étaient pathologiques dont 57/250 avec atteinte pelvienne uniquement. Dans ce sous-groupe, les auteurs indiquent que, pour 32 patients, l'acquisition précoce permettait une meilleure visualisation de l'atteinte de la région prostatique (SUV_{max} 12,4 en précoce contre 7,3 en tardif), confirmée au temps tardif. Ces foyers pathologiques restaient donc visibles à 60 minutes, sans que l'on puisse déterminer pour cette étude si l'absence d'une acquisition dynamique aurait changé l'interprétation.

L'étude de Massaro et al. en 2012 consistait en l'évaluation en aveugle de multiples acquisitions possibles chez 30 patients en récurrence biologique après PT, avec corrélation anatomopathologique [184]. Les différentes phases étudiées étaient : une acquisition précoce dynamique pelvienne (pendant les 10 premières minutes PI), une acquisition précoce statique pelvienne (dans les 12 min PI), une acquisition précoce corps entier à 20 minutes, une acquisition statique tardive pelvienne à 55 minutes et une acquisition tardive corps entier à 60

minutes. Toutes les phases étaient couplées à une TDM low dose de repérage. Les auteurs concluent que l'acquisition à 60 minutes est celle qui apporte le plus d'information. La phase statique précoce permettait de visualiser une récurrence dans le lit prostatique masquée par l'excrétion urinaire sur les acquisitions tardives pour 3/9 patients présentant une atteinte locale.

Une méta-analyse de 18 articles réalisée par Von Eyben et al. parue en 2016 a étudié la corrélation entre l'utilisation de différents radiotraceurs (^{11}C -choline, ^{18}F -fluorocholine), de plusieurs protocoles d'acquisition et le taux de détection de métastases chez des patients en récurrence biologique après PT ou RT [185]. 4 articles utilisaient une phase tardive seule en ^{18}F -FCH. L'analyse statistique menée ne retrouvait aucune différence significative entre les différentes approches.

L'apport d'une phase précoce fut également étudié par Di Biagio et al. en 2015 de façon rétrospective sur 99 patients en récurrence biologique après PT uniquement (pas de groupe RT) [152]. L'acquisition précoce était dynamique, de 8 minutes, avec vessie vide. L'acquisition tardive était à 40 minutes après injection, avec vessie vide. Une administration de 500 ml de sérum physiologique était effectuée afin de réduire l'accumulation du radiotraceur dans les reins. Les images, analysées par deux médecins nucléaires, étaient considérées pathologiques en cas d'accumulation focale du traceur supérieure au bruit de fond au sein de la fosse prostatique. Dans les 6 mois post-TEP, tous les patients ont bénéficié d'une échographie trans-rectale et 88% d'entre eux ont réalisé une IRM pelvienne. Des biopsies étaient pratiquées en cas de cible échographique. 58,6% des patients avaient une TEP négative aux 2 phases de l'examen ; dans ce groupe, chez 1/58 patient une récurrence locale fut confirmée au cours du suivi. 22,4% avaient une positivité précoce et tardive, confirmée dans 21/22 cas. 9,2% avaient une négativité précoce et une positivité tardive ; 7/9 patients avaient une récurrence locale confirmée au cours du suivi (4/9 sur la biopsie et 3/9 (PSA moyen 1,48

ng/ml) avec une diminution du PSA après traitement de rattrapage). 10,2% avaient une positivité précoce et une négativité tardive ; 9/10 avaient une récurrence locale confirmée. Les taux de PSA mesurés dans les 2 semaines précédant l'examen étaient significativement différents pour les groupes NE-NL vs PE-PL (3,35 vs 6,18 ng/ml), NE-PL vs PE-NL (1,33 vs 3,9 ng/ml), NE-NL vs NE-PL (3,35 vs 1,33 ng/ml) et PE-PL vs NE-PL (6,18 vs 1,33 ng/ml). Les sensibilités, spécificités, précision diagnostique, VPP et VPN étaient de 78,9%-96,7%-89,9%-93,8%-88,1% et 73,7%-95,1%-86,9%-90,3%-85,3% pour les phases précoces et tardives respectivement. Pour l'association des deux phases, ces valeurs étaient de 97,4%-93,4%-94,9%-90,2%-98,3%. Cette étude supporte la réalisation d'une acquisition en deux temps chez les patients opérés d'une prostatectomie, comme en témoigne la présence de plusieurs faux négatifs au temps précoce comme au temps tardif. Cette série ne comprenait toutefois que des patients naïfs de radiothérapie.

Tong et al. ont réalisé en 2016 une étude sur 32 patients (37 examens) en récurrence biologique après traitement curatif [160]. Le protocole utilisé consistait en une acquisition précoce PI de 2-5 minutes et une acquisition tardive à 25 minutes PI du vertex jusqu'à mi-cuisse. De façon similaire à notre protocole, l'évaluation de ces deux phases était réalisée séparément en aveugle par deux médecins nucléaires, puis une évaluation en connaissance des deux phases était également réalisée. La caractérisation des lésions pathologiques se définissait comme : positive, négative ou indéterminée. Pour 9 cas classés indéterminés, un troisième médecin nucléaire fut impliqué. A défaut de l'obtention systématique d'une documentation anatomo-pathologique, un indice composite pour le suivi à 6 mois fut utilisé comprenant les données d'autres modalités d'imagerie et la variation du PSA. Le PSA pré-TEP était de 6,0 (0,07 à 37,2 ng/ml). Selon les données de la TEP/TDM et de l'indice composite, le diagnostic de récurrence était posé dans 26/37 des cas. Les sensibilités, spécificités, VPP et VPN de la phase précoce étaient de 73,1%-90,9%-95%-58,8%. Celles de

la phase tardive étaient de 80,8%-100%-100%-68,8%. Avec connaissance des deux phases, elles étaient de 76,9%-100%-100%-64,7%. Les auteurs ne retrouvaient pas de bénéfice à l'acquisition précoce, en contradiction avec de nombreuses données de la littérature, mais précisent qu'une élimination urinaire était présente aux deux temps de l'examen, ce qui peut expliquer leur conclusion. De plus, ils indiquent que l'augmentation de la valeur de SUV_{max} des foyers suspects entre l'acquisition précoce et tardive était associée à un OR de 33,3 pour la mise en évidence d'une authentique récurrence ; la SUV_{max} médiane des patients avec récurrence était de 7,1. Ces résultats sont en contradiction avec les valeurs retrouvées dans notre série. Pour les patients présentant une suspicion d'atteinte néoplasique de la loge prostatique, la SUV_{max} médiane au temps précoce était de 7,33 contre 6,71 au temps tardif, soit une réduction de 8,43%.

De façon plus contemporaine, Garcia et al. se sont également intéressés à la question de la standardisation du protocole d'acquisition en ^{18}F -FCH [186]. Comme dans notre étude, les patients inclus comprenaient des bilans d'extension initiaux ($n = 31$) ainsi que des récurrences biologiques post-prostatectomie ($n = 32$) et post-radiothérapie ($n = 37$). Leurs travaux étaient orientés vers l'étude de l'évolution des valeurs de SUV_{max} des foyers au cours du temps : en PI immédiat, à 1h et 2h PI. Sur 53 foyers prostatiques identifiés, 42 présentaient une accumulation significative du traceur au fil du temps (SUV_{max} moyenne = 3,0 puis 3,6 puis 4,0), quand 11 autres présentaient une décroissance également significative (SUV_{max} moyenne = 3,4 puis 2,8 puis 2,6). Ces données n'étaient toutefois pas corrélées à une documentation histologique. Les auteurs affirment que, pour différencier les lésions bénignes et malignes, une acquisition en deux temps (PI immédiat et 1h PI) est la plus adaptée car la variation de SUV_{max} est plus importante qu'entre 1h et 2h PI. De plus, ils estiment que cette double acquisition est plus importante en cas de staging initial (pour différencier la charge tumorale dans les zones d'hyperplasie) et de RB post-RT (pour distinguer la récurrence locale de

l'inflammation). Ces arguments contrastent avec nos résultats qui retrouvent un changement d'interprétation plus important pour les patients en RB post-PT.

L'acquisition corps entier à la phase tardive comprend systématiquement une information relative à l'extrémité céphalique. En dehors de la trame osseuse, le cancer de la prostate n'est pas connu pour donner fréquemment des atteintes métastatiques des tissus mous à l'étage sus-diaphragmatique. Pour 3 patients, nous avons retrouvé la présence de lésions secondaires de la voûte crânienne, qui s'intégraient toutefois dans le cadre d'une maladie métastatique avec atteinte osseuse diffuse [Figure 23]. Il n'y avait donc pas de valeur ajoutée de l'analyse de la région céphalique car la présence d'une atteinte secondaire crânienne isolée dans le cadre d'un cancer de la prostate est très faiblement probable. L'étude de l'étage cérébral a toutefois révélé la présence de méningiomes et neurinomes de l'acoustique chez 5 patients, dont au moins 3 étaient d'authentiques découvertes fortuites confirmées par la réalisation d'IRM dédiées au cours du suivi [Figure 24]. Ces lésions bénignes au caractère expansif variable peuvent avoir un retentissement fonctionnel et justifier d'une prise en charge chirurgicale ou par radiothérapie. En TEP à la ^{18}F -FCH, ces formations qui présentent un hypermétabolisme lipidique sont une source classique de fixation, sans aucun lien avec la maladie prostatique. En 2017, Calabria et al. ont répertorié les pièges classiques des examens TEP réalisés avec ce radiotracteur ; sur 1000 patients, 169 présentaient des fixations atypiques, dont 15% d'entre elles étaient en lien avec des lésions bénignes (méningiomes, mais aussi thymomes, adénomes coliques et une tumeur neuroendocrine du poumon) [187]. Pour un de nos patients, la fixation liée à la sinusite maxillaire est un incidentalome peu spécifique, lié à un processus inflammatoire local. Enfin, pour deux examens, la fixation restait équivoque (sphénoïde, vertex).

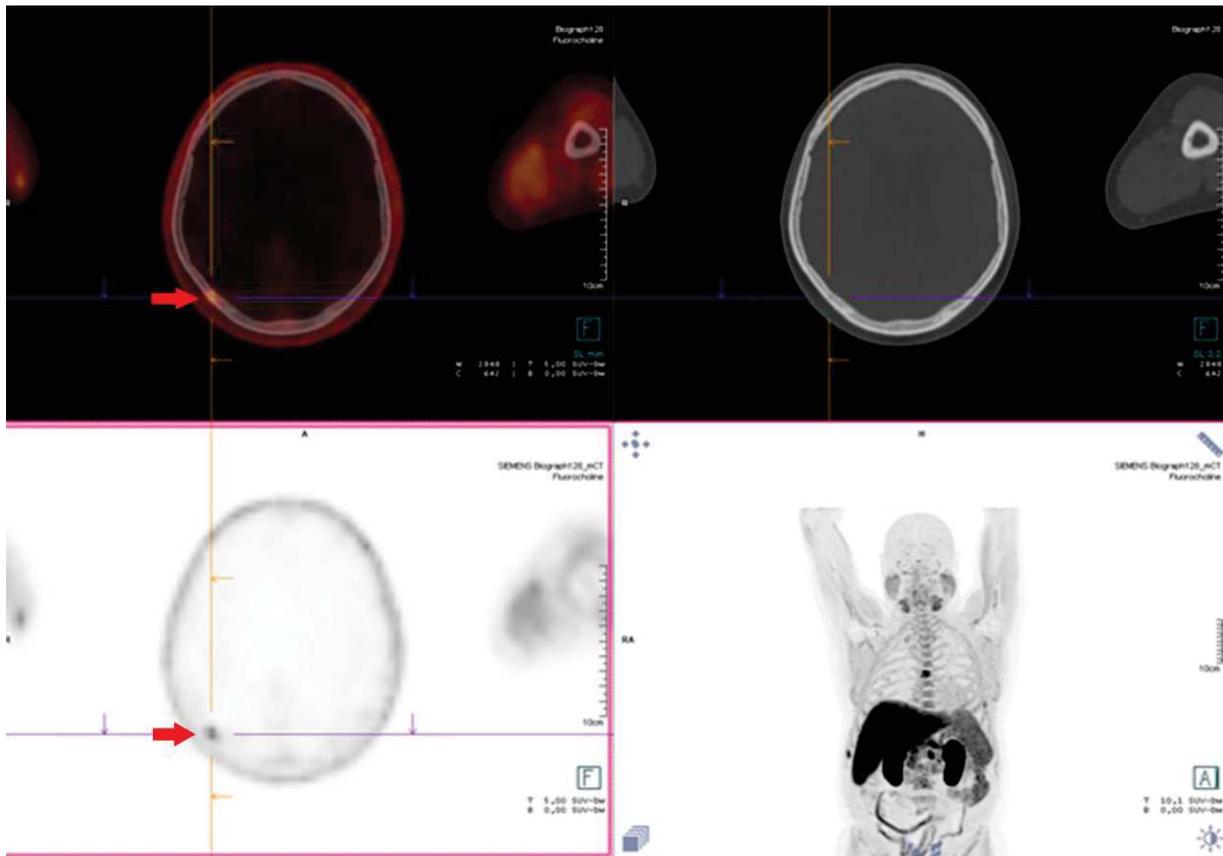


Figure 23 : localisation secondaire de la voûte crânienne dans un contexte d'atteinte osseuse multifocale.

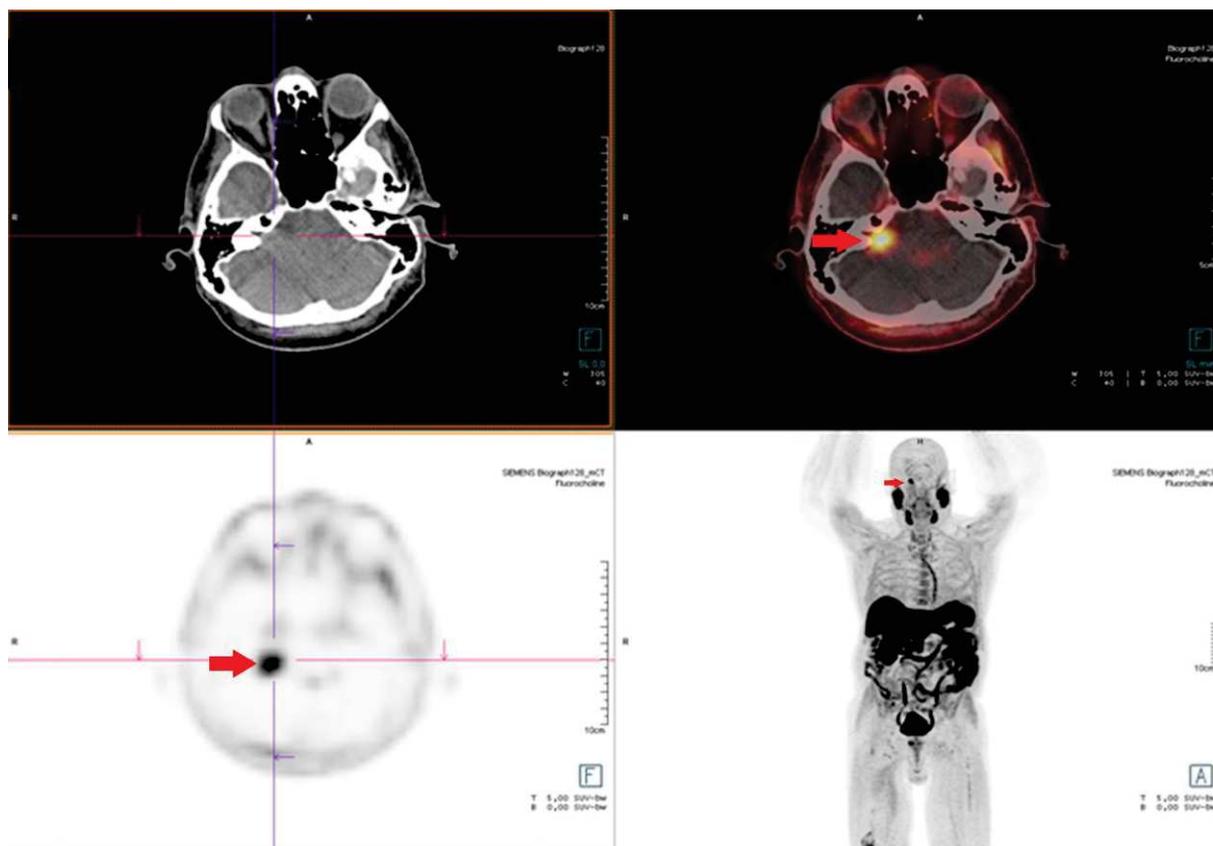


Figure 24 : Caractérisation d'une accumulation focale du radiotracteur de l'angle ponto-cérébelleux droit révélant un neurinome du nerf acoustique (incidentalome).

Notre étude souffre de plusieurs limitations, dont la plus importante est l'absence d'un gold standard anatomopathologique. L'impossibilité de corrélérer les foyers suspects à l'histologie ne permet pas d'établir la justesse diagnostique de la TEP-TDM sur cette série, et, surtout, empêche de confronter la variabilité inter-opérateur à la réalité de l'atteinte pelvienne. Le caractère rétrospectif et unicentrique de l'étude porte avec lui les écueils classiques de ce type de design. Cette cohorte semble cependant présenter des biais de sélection très marginaux étant donné qu'au cours de la période définie, tous les patients adressés pour réévaluation après traitement dans le cadre d'un cancer de la prostate ont été inclus. Les médecins demandeurs étaient des chirurgiens urologues appartenant au CHU de Strasbourg, des chirurgiens du secteur libéral ainsi que des oncologues radiothérapeutes. Les proportions entre les différents groupes de patients sont quelque peu déséquilibrées, avec une sous-

représentation des patients traités par PT seule et une sur-représentation des patients ayant bénéficié de PT+RT. L'augmentation de l'échantillon de patients ou l'obtention d'un nombre cible de patient par groupe aurait pu permettre de minimiser ces différences. Toutefois, avec 221 examens inclus (201 patients différents), ce nombre est dans la moyenne haute des études ayant évalué les protocoles d'acquisition en TEP à la ^{18}F -FCH. L'absence de significativité de nos résultats d'OR pourrait donc être simplement lié à une réelle absence de différence de l'influence du temps précoce sur l'interprétation entre les différents groupes. Il fut parfois difficile de prétendre à l'exhaustivité des informations recueillies, comme en témoigne certaines données manquantes (valeurs de PSA, scores de Gleason) entraînant un biais de classement pour certains patients. Lorsque disponibles, ces informations étaient transmises directement par le médecin demandeur ou récupérées à partir du dossier patient informatique intra-établissement, limitant ainsi tout biais de déclaration ou de mémorisation.

II-E Conclusion

La réalisation d'une phase dynamique pelvienne modifie l'interprétation de l'examen TEP-TDM à la ^{18}F -fluorocholine dans environ 9% des cas (19/221 examens), et ce résultat semble dépendant du niveau d'expertise du médecin nucléaire. Pour seulement 5 de ces 19 examens, une modification significative de l'approche thérapeutique est susceptible d'avoir lieu en connaissance des données de la phase précoce, soit un très faible effectif global. De plus, un nombre non négligeable de foyers pelviens, qu'ils soient prostatiques (8/221), ganglionnaires (19/221) ou moins fréquemment osseux (5/221), restent d'interprétation litigieuse, même avec un protocole biphasique. Le profil thérapeutique des patients avant TEP (prostatectomie et/ou radiothérapie antérieure, ou absence de traitement) n'a pas d'influence démontrée sur la variabilité de l'interprétation. Le bénéfice réel en routine clinique de la première acquisition apparaît donc faible dans l'optique de l'optimisation du protocole d'acquisition, notamment au regard du temps machine utilisé. La durée d'examen pourrait également être réduite par la suppression de l'acquisition céphalique qui, en dehors de la découverte d'incidentalomes (ménangiomes principalement) ou de lésions secondaires crâniennes au sein d'un squelette diffusément atteint, n'apporte pas d'élément supplémentaire d'un point de vue carcinologique susceptible de modifier la prise en charge du cancer de la prostate.

VU et approuvé
Strasbourg, le 17 SEP 2020
Administrateur provisoire de la Faculté de
Médecine, Maieutique et Science de la Santé
Professeur Jean SIBILLA



VU
Strasbourg, le 10 09 2020
Le président du Jury de Thèse
Professeur... NAMER

REFERENCES

1. Cowppli-Bony A, Colonna M, Ligier K, Jooste V, Defossez G, Monnereau A, et al. Épidémiologie descriptive des cancers en France métropolitaine : incidence, survie et prévalence. *Bulletin du Cancer*. juill 2019;106(7-8):617-34.
2. Delporte G, Olivier J, Ruffion A, Crouzet S, Cavillon C, Helfrich O, et al. Évolution du nombre de cas incidents, du stade et des premiers traitements des cancers de la prostate en France entre 2001 et 2016. À partir de données hospitalières de 3 centres. *Progrès en Urologie*. févr 2019;29(2):108-15.
3. Lee CH, Akin-Olugbade O, Kirschenbaum A. Overview of Prostate Anatomy, Histology, and Pathology. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. sept 2011;40(3):565-75.
4. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate*. 1981;2(1):35-49.
5. Garcia-Monaco R, Garategui L, Kizilevsky N, Peralta O, Rodriguez P, Palacios-Jaraquemada J. Human Cadaveric Specimen Study of the Prostatic Arterial Anatomy: Implications for Arterial Embolization. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. févr 2014;25(2):315-22.
6. Gat Y, Gornish M, Heiblum M, Joshua S. Reversal of benign prostate hyperplasia by selective occlusion of impaired venous drainage in the male reproductive system: novel mechanism, new treatment. *Andrologia*. oct 2008;40(5):273-81.
7. Swanson GP, Hubbard JK. A Better Understanding of Lymphatic Drainage of the Prostate With Modern Imaging and Surgical Techniques. *Clinical Genitourinary Cancer*. déc 2013;11(4):431-40.
8. White CW, Xie JH, Ventura S. Age-related changes in the innervation of the prostate gland: Implications for prostate cancer initiation and progression. *Organogenesis*. juill 2013;9(3):206-15.
9. Rodrigues AO, Machado MT, Wroclawski ER. Prostate innervation and local anesthesia in prostate procedures. *Rev Hosp Clin*. 2002;57(6):287-92.
10. Vandebos F, Chevallier D, Michiels J-F. Cancers de la prostate: classification histopathologique. *La Revue Francophone de Formation en Oncologie*. oct 2004;6(6):385-93.
11. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep*. mars 1966;50(3):125-8.
12. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(9):15.
13. Epstein JI, Egevad L, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(2):9.

14. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol.* mars 2004;17(3):292-306.
15. Mottet N, Van den Bergh R, Briers E, Bourke L, Cornford P, De Santis M, et al. EAU - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. mars 2018;
16. Rozet F, Hennequin C, Beauval J-B, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont-Hankard G, et al. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : cancer de la prostate. *Progrès en Urologie.* nov 2018;28:R81-132.
17. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol.* sept 1979;17(2):159-63.
18. Hara M, Koyanagi Y, Inoue T, Fukuyama T. [Some physico-chemical characteristics of « -seminoprotein », an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion. VII]. *Nihon Hoigaku Zasshi.* juill 1971;25(4):322-4.
19. Suominen J. The purification and new properties of the neutral proteinase in human semen. *Int J Fertil.* 1974;19(3):121-8.
20. Lundwall A, Lilja H. Molecular cloning of human prostate specific antigen cDNA. *FEBS Lett.* 20 avr 1987;214(2):317-22.
21. Lilja H, Oldbring J, Rannevik G, Laurell CB. Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. *J Clin Invest.* août 1987;80(2):281-5.
22. Ruffion A, Rebillard X, Grima F. Temps de doublement du PSA et son calcul. *Progrès en Urologie.* 2005;7.
23. Boissier R. L'antigène spécifique de la prostate ou PSA. *Progrès en Urologie.* nov 2011;21(11):798-800.
24. Ouzzane A, Coloby P, Mignard J-P, Allegre J-P, Soulie M, Rebillard X, et al. Recommandations pour la bonne pratique des biopsies prostatiques. *Progrès en Urologie.* janv 2011;21(1):18-28.
25. Jones JS, Patel A, Schoenfeld L, Rabets JC, Zippe CD, Magi-Galluzzi C. Saturation Technique Does Not Improve Cancer Detection as an Initial Prostate Biopsy Strategy. *Journal of Urology.* févr 2006;175(2):485-8.
26. Villers A, Mouton D, Rébillard X, Chautard D, Ruffion A, Staerman F, et al. Conditions de réalisation et schéma de ponctions lors d'une première série de biopsies prostatiques. :11.
27. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. :3.
28. Kleinclauss F, Thierry-Vuillemin A. Prise en charge du cancer de la prostate oligo-métastatique. *Progrès en Urologie.* juin 2019;29:S20-34.

29. Reyes DK, Pienta KJ. The biology and treatment of oligometastatic cancer. *Oncotarget*. 20 avr 2015;6(11):8491-524.
30. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *JCO*. 10 févr 2018;36(5):446-53.
31. Talbot J-N, Aveline C, Zhang-Yin J, Nataf V, Rusu T, Balogova S, et al. Imagerie du cancer de la prostate oligométastatique, le point de vue du médecin nucléaire. *Médecine Nucléaire*. mars 2019;43(2):227-35.
32. Krämer S, Görich J, Gottfried HW, Riska P, Aschoff AJ, Rilinger N, et al. Sensitivity of computed tomography in detecting local recurrence of prostatic carcinoma following radical prostatectomy. *BJR*. oct 1997;70(838):995-9.
33. Kane CJ, Amling CL, Johnstone PAS, Pak N, Lance RS, Thrasher JB, et al. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology*. mars 2003;61(3):607-11.
34. Cher ML, Bianco FJ, Lam JS, Davis LP, Grignon DJ, Banerjee M, et al. LIMITED ROLE OF RADIONUCLIDE BONE SCINTIGRAPHY IN PATIENTS WITH PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN ELEVATIONS AFTER RADICAL PROSTATECTOMY. :5.
35. Gomez P, Manoharan M, Kim SS, Soloway MS. Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: when is it indicated? *BJU Int*. août 2004;94(3):299-302.
36. Beresford MJ, Gillatt D, Benson RJ, Ajithkumar T. A Systematic Review of the Role of Imaging before Salvage Radiotherapy for Post-prostatectomy Biochemical Recurrence. *Clinical Oncology*. févr 2010;22(1):46-55.
37. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. The Detection of Bone Metastases in Patients with High-Risk Prostate Cancer: ^{99m}Tc-MDP Planar Bone Scintigraphy, Single- and Multi-Field-of-View SPECT, ¹⁸F-Fluoride PET, and ¹⁸F-Fluoride. :12.
38. Panebianco V, Barchetti F, Sciarra A, Musio D, Forte V, Gentile V, et al. Prostate cancer recurrence after radical prostatectomy: the role of 3-T diffusion imaging in multi-parametric magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. juin 2013;23(6):1745-52.
39. Morgan VA, Riches SF, Giles S, Dearnaley D, deSouza NM. Diffusion-Weighted MRI for Locally Recurrent Prostate Cancer After External Beam Radiotherapy. *American Journal of Roentgenology*. mars 2012;198(3):596-602.
40. Lu-Yao GL. Outcomes of Localized Prostate Cancer Following Conservative Management. *JAMA*. 16 sept 2009;302(11):1202.
41. Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, Feng Z, Epstein JI, Partin AW, et al. Active Surveillance Program for Prostate Cancer: An Update of the Johns Hopkins Experience. *JCO*. 1 juin 2011;29(16):2185-90.

42. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 19 juill 2012;367(3):203-13.
43. Joniau S, Van den Bergh L, Lerut E, Deroose CM, Haustermans K, Oyen R, et al. Mapping of Pelvic Lymph Node Metastases in Prostate Cancer. *European Urology.* mars 2013;63(3):450-8.
44. Brenot-Rossi I. Technique du ganglion sentinelle dans le cancer de la prostate. *Médecine Nucléaire.* juin 2011;35(6):368-72.
45. Meinhardt W, van der Poel HG, Valdés Olmos RA, Bex A, Brouwer OR, Horenblas S. Laparoscopic Sentinel Lymph Node Biopsy for Prostate Cancer: The Relevance of Locations Outside the Extended Dissection Area. *Prostate Cancer.* 2012;2012:1-4.
46. Wit EMK, Acar C, Grivas N, Yuan C, Horenblas S, Liedberg F, et al. Sentinel Node Procedure in Prostate Cancer: A Systematic Review to Assess Diagnostic Accuracy. *European Urology.* avr 2017;71(4):596-605.
47. Haglind E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderäng U, Thorsteinsdottir T, et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *European Urology.* août 2015;68(2):216-25.
48. Fu Q, Moul JW, Sun L. Contemporary Radical Prostatectomy. *Prostate Cancer.* 2011;2011:1-13.
49. Lepor H, Tareen B. Neurovascular bundle resection: Does it improve the margins? *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations.* mars 2010;28(2):215-8.
50. Tewari AK, Srivastava A, Huang MW, Robinson BD, Shevchuk MM, Durand M, et al. Anatomical grades of nerve sparing: a risk-stratified approach to neural-hammock sparing during robot-assisted radical prostatectomy (RARP): *RISK-STRATIFIED APPROACH TO NEURAL-HAMMOCK SPARING DURING RARP.* *BJU International.* sept 2011;108(6b):984-92.
51. Young HH. The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate. Being a study of 40 cases and presentation of a radical operation which was carried out in four cases. 1905. *J Urol.* sept 2002;168(3):914-21.
52. Tewari A, Sooriakumaran P, Bloch DA, Seshadri-Kreaden U, Hebert AE, Wiklund P. Positive Surgical Margin and Perioperative Complication Rates of Primary Surgical Treatments for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Retropubic, Laparoscopic, and Robotic Prostatectomy. *European Urology.* juill 2012;62(1):1-15.
53. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. IS A LIMITED LYMPH NODE DISSECTION AN ADEQUATE STAGING PROCEDURE FOR PROSTATE CANCER? :5.

54. Briganti A, Chun FK-H, Salonia A, Gallina A, Zanni G, Scattoni V, et al. Critical Assessment of Ideal Nodal Yield at Pelvic Lymphadenectomy to Accurately Diagnose Prostate Cancer Nodal Metastasis in Patients Undergoing Radical Retropubic Prostatectomy. *Urology*. janv 2007;69(1):147-51.
55. Kuban DA, Levy LB, Cheung MR, Lee AK, Choi S, Frank S, et al. Long-Term Failure Patterns and Survival in a Randomized Dose-Escalation Trial for Prostate Cancer. Who Dies of Disease? *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. avr 2011;79(5):1310-7.
56. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, Khoo V, Cowan RA, Graham JD, et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. avr 2014;15(4):464-73.
57. Matzinger O, Duclos F, Bergh A van den, Carrie C, Villà S, Kitsios P, et al. Acute toxicity of curative radiotherapy for intermediate- and high-risk localised prostate cancer in the EORTC trial 22991. *European Journal of Cancer*. nov 2009;45(16):2825-34.
58. Fowler JF. The radiobiology of prostate cancer including new aspects of fractionated radiotherapy. *Acta Oncologica*. mai 2005;44(3):265-76.
59. Koontz BF, Bossi A, Cozzarini C, Wiegel T, D'Amico A. A Systematic Review of Hypofractionation for Primary Management of Prostate Cancer. *European Urology*. oct 2015;68(4):683-91.
60. Bourdais R, Achkar S, Chauffert-Yvart L, Pasquier D, Sargos P, Blanchard P, et al. Irradiation ganglionnaire prophylactique des cancers de prostate. *Cancer/Radiothérapie*. oct 2019;23(6-7):688-95.
61. Stish BJ, Pisansky TM, Harmsen WS, Davis BJ, Tzou KS, Choo R, et al. Improved Metastasis-Free and Survival Outcomes With Early Salvage Radiotherapy in Men With Detectable Prostate-Specific Antigen After Prostatectomy for Prostate Cancer. *JCO*. 10 nov 2016;34(32):3864-71.
62. King CR. The dose–response of salvage radiotherapy following radical prostatectomy: A systematic review and meta-analysis. *Radiotherapy and Oncology*. nov 2016;121(2):199-203.
63. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, Major PP, Heney NM, Grignon DJ, et al. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2 févr 2017;376(5):417-28.
64. Potters L, Klein EA, Kattan MW, Reddy CA, Ciezki JP, Reuther AM, et al. Monotherapy for stage T1–T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiotherapy and Oncology*. avr 2004;71(1):29-33.
65. Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ, Lowe GJ, Ostler PJ, Bryant L. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology*. mai 2012;103(2):217-22.

66. Madersbacher S, Marberger M. High-Energy Shockwaves and Extracorporeal High-Intensity Focused Ultrasound. *Journal of Endourology*. oct 2003;17(8):667-72.
67. Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, Hislop J, Shirley MD, Jayakody S, et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. juill 2015;19(49):1-490.
68. Hétet J-F, Colls P, Pocholle P, Chauveau P, Barré C, Hallouin P. Cryothérapie focale pour cancer localisé de la prostate : principes, indications, résultats. *Progrès en Urologie - FMC*. déc 2013;23(4):F111-8.
69. Bozzini G, Colin P, Nevoux P, Villers A, Mordon S, Betrouni N. Focal therapy of prostate cancer: energies and procedures. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. févr 2013;31(2):155-67.
70. Huggins C. STUDIES ON PROSTATIC CANCER: II. THE EFFECTS OF CASTRATION ON ADVANCED CARCINOMA OF THE PROSTATE GLAND. *Arch Surg*. 1 août 1941;43(2):209.
71. Fall B, Tengue K, Sow Y, Sarr A, Thiam A, Mohamed S, et al. Place de la pulpectomie bilatérale dans la suppression androgénique pour cancer de la prostate. *Progrès en Urologie*. mai 2012;22(6):344-9.
72. Crawford ED, Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L, Schröder F, Shore N, et al. A Phase III Extension Trial With a 1-Arm Crossover From Leuprolide to Degarelix: Comparison of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist and Antagonist Effect on Prostate Cancer. *Journal of Urology*. sept 2011;186(3):889-97.
73. Kunath F, Grobe HR, Rücker G, Motschall E, Antes G, Dahm P, et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinizing hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer: a Cochrane systematic review. *BJU Int*. juill 2015;116(1):30-6.
74. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel Plus Prednisone or Mitoxantrone Plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer: Updated Survival in the TAX 327 Study. *JCO*. 10 janv 2008;26(2):242-5.
75. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J-P, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *The Lancet*. oct 2010;376(9747):1147-54.
76. Gravis G, Boher J-M, Chen Y-H, Liu G, Fizazi K, Carducci MA, et al. Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies. *European Urology*. juin 2018;73(6):847-55.
77. Guerra Liberal FDC, Tavares AAS, Tavares JMRS. Palliative treatment of metastatic bone pain with radiopharmaceuticals: A perspective beyond Strontium-89 and Samarium-153. *Applied Radiation and Isotopes*. avr 2016;110:87-99.

78. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 18 juill 2013;369(3):213-23.
79. Zeisel SH, da Costa K-A. Choline: an essential nutrient for public health. *Nutrition Reviews*. nov 2009;67(11):615-23.
80. Beheshti M, Langsteger W. PET Imaging of Prostate Cancer Using Radiolabeled Choline. *PET Clinics*. avr 2009;4(2):173-84.
81. Ramírez de Molina A, Rodríguez-González A, Gutiérrez R, Martínez-Piñeiro L, Sánchez JJ, Bonilla F, et al. Overexpression of choline kinase is a frequent feature in human tumor-derived cell lines and in lung, prostate, and colorectal human cancers. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. août 2002;296(3):580-3.
82. Awwad HM, Geisel J, Obeid R. The role of choline in prostate cancer. *Clinical Biochemistry*. déc 2012;45(18):1548-53.
83. Glunde K, Bhujwala ZM, Ronen SM. Choline metabolism in malignant transformation. *Nat Rev Cancer*. déc 2011;11(12):835-48.
84. Nakayama M, Bennett CJ, Hicks JL, Epstein JI, Platz EA, Nelson WG, et al. Hypermethylation of the Human Glutathione S-Transferase- π Gene (GSTP1) CpG Island Is Present in a Subset of Proliferative Inflammatory Atrophy Lesions but Not in Normal or Hyperplastic Epithelium of the Prostate. *The American Journal of Pathology*. sept 2003;163(3):923-33.
85. Dejong I, Pruijm J, Elsinga P, Vaalburg W, Mensink H. C-Choline Positron Emission Tomography for the Evaluation after Treatment of Localized Prostate Cancer. *European Urology*. juill 2003;44(1):32-9.
86. DeGrado TR, Coleman RE, Wang S, Baldwin SW, Orr MD, Robertson CN, et al. Synthesis and Evaluation of 18F-labeled Choline as an Oncologic Tracer for Positron Emission Tomography: Initial Findings in Prostate Cancer. :9.
87. Iwata R, Pascali C, Bogni A, Furumoto S, Terasaki K, Yanai K. [18F]Fluoromethyl triflate, a novel and reactive [18F]fluoromethylating agent: preparation and application to the on-column preparation of [18F]fluorocholine. *Applied Radiation and Isotopes*. sept 2002;57(3):347-52.
88. Evangelista L, Cervino AR, Guttilla A, Zattoni F, Cuccurullo V, Mansi L. 18F-fluoromethylcholine or 18F-fluoroethylcholine pet for prostate cancer imaging: which is better? A literature revision. *Nuclear Medicine and Biology*. avr 2015;42(4):340-8.
89. Silveira MB, Ferreira SMZMD, Nascimento LTC, Costa FM, Mendes BM, Ferreira AV, et al. Preclinical acute toxicity, biodistribution, pharmacokinetics, radiation dosimetry and microPET imaging studies of [18F]fluorocholine in mice. *Applied Radiation and Isotopes*. oct 2016;116:92-101.
90. DeGrado TR, Reiman RE, Price DT, Wang S, Coleman RE. Pharmacokinetics and Radiation Dosimetry of 18F-Fluorocholine. :6.

91. DeGrado TR, Baldwin SW, Wang S, Orr MD, Liao RP, Friedman HS, et al. Synthesis and Evaluation of ¹⁸F-Labeled Choline Analogs as Oncologic PET Tracers. :11.
92. Roivainen A, Forsback S, Grönroos T, Lehikoinen P, Kähkönen M, Sutinen E, et al. Blood metabolism of [methyl- ¹¹C]choline; implications for in vivo imaging with positron emission tomography. *Eur J Nucl Med.* 3 janv 2000;27(1):25-32.
93. DeGrado TR, Reiman RE, Price DT, Wang S, Coleman RE. Pharmacokinetics and Radiation Dosimetry of ¹⁸F-Fluorocholine. :6.
94. Commission internationale de protection contre les radiations, Nénot J-C, Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (France). *Recommandations 2007.* Paris; [Cachan: Éd. Tec & doc ; [Lavoisier; 2009.
95. Guide pour la rédaction de protocoles pour la tomographie par émission de positons (TEP) à la [¹⁸F]-Fluorocholine ([¹⁸F]-FCH). *Médecine Nucléaire.* juin 2012;36(6):353-9.
96. Soret M, Basely M, Métivier D, Nioche C, Gontier E. Principe et technique de la tomographie par émission de positons couplée à la tomodensitométrie. 2017;23.
97. Beheshti M, Imamovic L, Broinger G, Vali R, Waldenberger P, Stoiber F, et al. ¹⁸F Choline PET/CT in the Preoperative Staging of Prostate Cancer in Patients with Intermediate or High Risk of Extracapsular Disease: A Prospective Study of 130 Patients. *Radiology.* mars 2010;254(3):925-33.
98. Schmid DT, John H, Zweifel R, Cservenyak T, Westera G, Goerres GW, et al. Fluorocholine PET/CT in Patients with Prostate Cancer: Initial Experience. *Radiology.* mai 2005;235(2):623-8.
99. Poulsen MH, Bouchelouche K, Høiland-Carlsen PF, Petersen H, Gerke O, Steffansen SI, et al. [¹⁸F]fluoromethylcholine (FCH) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for lymph node staging of prostate cancer: a prospective study of 210 patients: *FCH PET/CT FOR LYMPH NODE STAGING OF PROSTATE CANCER.* *BJU Int.* déc 2012;110(11):1666-71.
100. Wondergem M, van der Zant FM, van der Ploeg T, Knol RJJ. A literature review of ¹⁸F-fluoride PET/CT and ¹⁸F-choline or ¹¹C-choline PET/CT for detection of bone metastases in patients with prostate cancer: *Nuclear Medicine Communications.* oct 2013;34(10):935-45.
101. Poulsen MH, Petersen H, Høiland-Carlsen PF, Jakobsen JS, Gerke O, Karstoft J, et al. Spine metastases in prostate cancer: comparison of technetium-99m-MDP whole-body bone scintigraphy, [¹⁸F]choline positron emission tomography(PET)/computed tomography (CT) and [¹⁸F]NaF PET/CT: Ability of imaging techniques to detect bone metastases in prostate cancer. *BJU Int.* déc 2014;114(6):818-23.
102. Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, Fitz F, Nader M, Hammer J, et al. The Use of F-¹⁸ Choline PET in the Assessment of Bone Metastases in Prostate Cancer: Correlation with Morphological Changes on CT. *Mol Imaging Biol.* nov 2009;11(6):446-54.

103. Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, Fitz F, Nader M, Loidl W, et al. Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by 18F fluorocholine and 18F fluoride PET-CT: a comparative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. oct 2008;35(10):1766-74.
104. Fanti S, Minozzi S, Castellucci P, Balduzzi S, Herrmann K, Krause BJ, et al. PET/CT with 11C-choline for evaluation of prostate cancer patients with biochemical recurrence: meta-analysis and critical review of available data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. janv 2016;43(1):55-69.
105. Fuccio C, Castellucci P, Schiavina R, Guidalotti PL, Gavaruzzi G, Montini GC, et al. Role of 11C-choline PET/CT in the re-staging of prostate cancer patients with biochemical relapse and negative results at bone scintigraphy. *European Journal of Radiology*. août 2012;81(8):e893-6.
106. Mitchell CR, Lowe VJ, Rangel LJ, Hung JC, Kwon ED, Karnes RJ. Operational Characteristics of ¹¹C-Choline Positron Emission Tomography/Computerized Tomography for Prostate Cancer with Biochemical Recurrence After Initial Treatment. *Journal of Urology*. avr 2013;189(4):1308-13.
107. Soyka JD, Muster MA, Schmid DT, Seifert B, Schick U, Miralbell R, et al. Clinical impact of 18F-choline PET/CT in patients with recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juin 2012;39(6):936-43.
108. Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, Bettinardi V, Gianolli L, Scattoni V, et al. Predictive factors of [11C]choline PET/CT in patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. févr 2010;37(2):301-9.
109. Graziani T, Ceci F, Castellucci P, Polverari G, Lima GM, Lodi F, et al. 11C-Choline PET/CT for restaging prostate cancer. Results from 4,426 scans in a single-centre patient series. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. oct 2016;43(11):1971-9.
110. Graute V, Jansen N, Übleis C, Seitz M, Hartenbach M, Scherr MK, et al. Relationship between PSA kinetics and [18F]fluorocholine PET/CT detection rates of recurrence in patients with prostate cancer after total prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. févr 2012;39(2):271-82.
111. Treglia G, Ceriani L, Sadeghi R, Giovacchini G, Giovanella L. Relationship between prostate-specific antigen kinetics and detection rate of radiolabelled choline PET/CT in restaging prostate cancer patients: a meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* [Internet]. 1 janv 2014 [cité 4 oct 2020];52(5). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/doi/10.1515/cclm-2013-0675>
112. Giovacchini G, Giovannini E, Leoncini R, Riondato M, Ciarmiello A. PET and PET/CT with radiolabeled choline in prostate cancer: a critical reappraisal of 20 years of clinical studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. sept 2017;44(10):1751-76.
113. Evangelista L, Zattoni F, Guttilla A, Basso U, Zattoni F. The effects of androgen deprivation therapy on the 18F-Choline uptake in prostate cancer patients undergoing neoadjuvant treatment. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. sept 2019;63(3):278-83.

114. Chondrogiannis S, Marzola MC, Grassetto G, Maffione AM, Rampin L, Veronese E, et al. New Acquisition Protocol of ¹⁸F-Choline PET/CT in Prostate Cancer Patients: Review of the Literature about Methodology and Proposal of Standardization. *BioMed Research International*. 2014;2014:1-10.
115. Kwee SA, Wei H, Sesterhenn I, Yun D, Coel MN. Localization of Primary Prostate Cancer with Dual-Phase ¹⁸F-Fluorocholine PET. :9.
116. Mathieu C, Ferrer L, Carlier T, Colombié M, Rusu D, Kraeber-Bodéré F, et al. Évaluation du statut ganglionnaire et prostatique à la phase dynamique précoce de la TEP à la ¹⁸F-choline dans le cancer de prostate. *Médecine Nucléaire*. avr 2015;39(2):138-47.
117. Khalifa B, Tixier F, Guerif S, Tasu J-P, Perdrisot R, Cheze-Le Rest C. Apport diagnostique des acquisitions dynamiques précoces dans la caractérisation des foyers prostatiques en TEP/TDM à la ¹⁸F-Fluorocholine dans les récidives de cancer de la prostate. *Médecine Nucléaire*. avr 2016;40(2):114-22.
118. Oprea-Lager DE, Vincent AD, van Moorselaar RJA, Gerritsen WR, van den Eertwegh AJM, Eriksson J, et al. Dual-Phase PET-CT to Differentiate [¹⁸F]Fluoromethylcholine Uptake in Reactive and Malignant Lymph Nodes in Patients with Prostate Cancer. Rao J, éditeur. *PLoS ONE*. 31 oct 2012;7(10):e48430.
119. Denis A. TEP-PSMA. *Médecine Nucléaire*. mai 2019;43(3):287-94.
120. Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D, Hofman MS, Murphy DG, et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive ⁶⁸Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology*. déc 2016;70(6):926-37.
121. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, et al. Comparison of PET imaging with a ⁶⁸Ga-labelled PSMA ligand and ¹⁸F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. janv 2014;41(1):11-20.
122. Schwenck J, Rempp H, Reischl G, Kruck S, Stenzl A, Nikolaou K, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-labelled PSMA-11 and ¹¹C-choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. janv 2017;44(1):92-101.
123. Zechmann CM, Afshar-Oromieh A, Armor T, Stubbs JB, Mier W, Hadaschik B, et al. Radiation dosimetry and first therapy results with a ¹²⁴I/¹³¹I-labeled small molecule (MIP-1095) targeting PSMA for prostate cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juill 2014;41(7):1280-92.
124. Barocas DA, Bensink ME, Berry K, Musa Z, Bodnar C, Dann R, et al. ECONOMIC EVALUATION OF DIAGNOSTIC LOCALIZATION FOLLOWING BIOCHEMICAL PROSTATE CANCER RECURRENCE. *Int J Technol Assess Health Care*. oct 2014;30(4):345-53.

125. Nanni C, Zanoni L, Pultrone C, Schiavina R, Brunocilla E, Lodi F, et al. ¹⁸F-FACBC (anti-1-amino-3-¹⁸F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid) versus ¹¹C-choline PET/CT in prostate cancer relapse: results of a prospective trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. août 2016;43(9):1601-10.
126. Gauthé M, Zarca K, Aveline C, Lecouvet F, Balogova S, Cussenot O, et al. Comparison of ¹⁸F-sodium fluoride PET/CT, ¹⁸F-fluorocholine PET/CT and diffusion-weighted MRI for the detection of bone metastases in recurrent prostate cancer: a cost-effectiveness analysis in France. *BMC Med Imaging*. déc 2020;20(1):25.
127. Schwenck J, Olthof S-C, Pfannenbergl C, Reischl G, Wegener D, Marzec J, et al. Intention-to-Treat Analysis of ⁶⁸Ga-PSMA and ¹¹C-Choline PET/CT Versus CT for Prostate Cancer Recurrence After Surgery. *J Nucl Med*. oct 2019;60(10):1359-65.
128. Heinisch M, Dirisamer A, Loidl W, Stoiber F, Gruy B, Haim S, et al. Positron Emission Tomography/Computed Tomography with F-18-fluorocholine for Restaging of Prostate Cancer Patients: Meaningful at PSA < 5 ng/ml? *Mol Imaging Biol*. janv 2006;8(1):43-8.
129. Cimitan M, Bortolus R, Morassut S, Canzonieri V, Garboglio A, Baresic T, et al. [¹⁸F]fluorocholine PET/CT imaging for the detection of recurrent prostate cancer at PSA relapse: experience in 100 consecutive patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 29 nov 2006;33(12):1387-98.
130. Veas H, Buchegger F, Albrecht S, Khan H, Husarik D, Zaidi H, et al. ¹⁸F-choline and/or ¹¹C-acetate positron emission tomography: detection of residual or progressive subclinical disease at very low prostate-specific antigen values (<1 ng/mL) after radical prostatectomy: *¹⁸F-CHOLINE AND ¹¹C-ACETATE PET/CT AT EARLY PSA RELAPSE AFTER PROSTATECTOMY*. *BJU International*. juin 2007;99(6):1415-20.
131. Igerc I, Kohlfürst S, Gallowitsch HJ, Matschnig S, Kresnik E, Gomez-Segovia I, et al. The value of ¹⁸F-Choline PET/CT in patients with elevated PSA-level and negative prostate needle biopsy for localisation of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. mai 2008;35(5):976-83.
132. Husarik DB, Miralbell R, Dubs M, John H, Giger OT, Gelet A, et al. Evaluation of [¹⁸F]-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. févr 2008;35(2):253-63.
133. Pelosi E, Arena V, Skanjeti A, Pirro V, Douroukas A, Pupi A, et al. Role of whole-body ¹⁸F-choline PET/CT in disease detection in patients with biochemical relapse after radical treatment for prostate cancer. *Radiol med*. sept 2008;113(6):895-904.
134. Steiner Ch, Veas H, Zaidi H, Wissmeyer M, Berrebi O, Kossovsky MP, et al. Three-phase ¹⁸F-fluorocholine PET/CT in the evaluation of prostate cancer recurrence. *Nuklearmedizin*. 2009;48(01):01-9.
135. Beauregard J-M, Williams S, DeGrado T, Roselt P, Hicks R. ORIGINAL ARTICLE: Pilot comparison of ¹⁸F-fluorocholine and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET/CT with conventional imaging in prostate cancer: PET/CT pilot study in prostate cancer. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*. 18 août 2010;54(4):325-32.

136. Hodolic M. Role of 18F-choline PET/CT in evaluation of patients with prostate carcinoma. *Radiology and Oncology* [Internet]. 1 janv 2011 [cité 4 oct 2020];45(1). Disponible sur: <https://content.sciendo.com/doi/10.2478/v10019-010-0050-8>
137. Henninger B, Vesco P, Putzer D, Kendler D, Loizides A, Bale RJ, et al. [18F]choline positron emission tomography in prostate cancer patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: influence of antiandrogen therapy – a preliminary study. *Nuclear Medicine Communications*. août 2012;33(8):889-94.
138. Kwee SA, Coel MN, Lim J. Detection of recurrent prostate cancer with 18F-fluorocholine PET/CT in relation to PSA level at the time of imaging. *Ann Nucl Med*. juill 2012;26(6):501-7.
139. Schillaci O, Calabria F, Tavolozza M, Caracciolo CR, Agrò EF, Miano R, et al. Influence of PSA, PSA velocity and PSA doubling time on contrast-enhanced 18F-choline PET/CT detection rate in patients with rising PSA after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. avr 2012;39(4):589-96.
140. Kjölhede H, Ahlgren G, Almquist H, Liedberg F, Lyttkens K, Ohlsson T, et al. Combined ¹⁸F-fluorocholine and ¹⁸F-fluoride positron emission tomography/computed tomography imaging for staging of high-risk prostate cancer: *PET/CT FOR STAGING OF HIGH-RISK PROSTATE CANCER*. *BJU International*. nov 2012;110(10):1501-6.
141. Marzola MC, Chondrogiannis S, Ferretti A, Grassetto G, Rampin L, Massaro A, et al. Role of 18F-Choline PET/CT in Biochemically Relapsed Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: Correlation With Trigger PSA, PSA Velocity, PSA Doubling Time, and Metastatic Distribution. *Clinical Nuclear Medicine*. janv 2013;38(1):e26-32.
142. Beheshti M, Haim S, Zakavi R, Steinmair M, Waldenberger P, Kunit T, et al. Impact of 18F-Choline PET/CT in Prostate Cancer Patients with Biochemical Recurrence: Influence of Androgen Deprivation Therapy and Correlation with PSA Kinetics. *Journal of Nuclear Medicine*. 1 juin 2013;54(6):833-40.
143. Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Schlemmer HP, Fenchel M, Eder M, Eisenhut M, et al. Comparison of PET/CT and PET/MRI hybrid systems using a ⁶⁸Ga-labelled PSMA ligand for the diagnosis of recurrent prostate cancer: initial experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. mai 2014;41(5):887-97.
144. Buchegger F, Garibotto V, Zilli T, Allainmat L, Jorcano S, Veas H, et al. First imaging results of an intraindividual comparison of ¹¹C-acetate and 18F-fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer at early biochemical first or second relapse after prostatectomy or radiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. janv 2014;41(1):68-78.
145. Calabria F, Chiaravalloti A, Schillaci O. 18F-Choline PET/CT Pitfalls in Image Interpretation: An Update on 300 Examined Patients With Prostate Cancer. *Clinical Nuclear Medicine*. févr 2014;39(2):122-30.
146. Detti B, Scoccianti S, Franceschini D, Cipressi S, Cassani S, Villari D, et al. Predictive factors of [18F]-Choline PET/CT in 170 patients with increasing PSA after primary radical treatment. *J Cancer Res Clin Oncol*. mars 2013;139(3):521-8.

147. Hausmann D, Bittencourt LK, Attenberger UI, Sertdemir M, Weidner A, Büsing KA, et al. Diagnostic Accuracy of 18F Choline PET/CT using Time-of-Flight Reconstruction Algorithm in Prostate Cancer Patients With Biochemical Recurrence: Clinical Nuclear Medicine. mars 2014;39(3):e197-201.
148. Lépinoy A, Cochet A, Cueff A, Cormier L, Martin E, Maingon P, et al. Pattern of occult nodal relapse diagnosed with 18F-fluoro-choline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical failure after prostate-only radiotherapy. Radiotherapy and Oncology. avr 2014;111(1):120-5.
149. D'Angelillo RM, Sciuto R, Ramella S, Papalia R, Jereczek-Fossa BA, Trodella LE, et al. 18F-Choline Positron Emission Tomography/Computed Tomography–Driven High-Dose Salvage Radiation Therapy in Patients With Biochemical Progression After Radical Prostatectomy: Feasibility Study in 60 Patients. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. oct 2014;90(2):296-302.
150. Chondrogiannis S, Marzola MC, Grassetto G, Rampin L, Massaro A, Colletti PM, et al. Optimized Protocol for 18F-Choline PET/CT in Patients with Biochemically Relapsed Prostate Cancer: Experiences on 250 Consecutive Cases. Clinical Nuclear Medicine. juin 2015;40(6):e308-12.
151. Simone G, Di Pierro GB, Papalia R, Sciuto R, Rea S, Ferriero M, et al. Significant increase in detection of prostate cancer recurrence following radical prostatectomy with an early imaging acquisition protocol with 18F-fluorocholine positron emission tomography/computed tomography. World J Urol. oct 2015;33(10):1511-8.
152. Di Biagio D, Chiaravalloti A, Tavolozza M, Abbatiello P, Schillaci O. Detection of local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: Is there a role for early 18F-FCH PET/CT? Ann Nucl Med. déc 2015;29(10):861-9.
153. Kjölhede H, Ahlgren G, Almquist H, Liedberg F, Lyttkens K, Ohlsson T, et al. 18F-choline PET/CT for early detection of metastases in biochemical recurrence following radical prostatectomy. World J Urol. nov 2015;33(11):1749-52.
154. Quero L, Vercellino L, de Kerviler E, Mongiat-Artus P, Culine S, Merlet P, et al. 18F-Choline PET/CT and Prostate MRI for Staging Patients With Biochemical Relapse After Irradiation for Prostate Cancer: Clinical Nuclear Medicine. nov 2015;40(11):e492-5.
155. Golubić AT, Mutvar A, Žuvić M, Huić D. The nonspecific lymph node uptake of 18F-choline in patients with prostate cancer — a prospective observational study. Nuclear Medicine Review. 2015;18(2):5.
156. Colombié M, Campion L, Bailly C, Rusu D, Rousseau T, Mathieu C, et al. Prognostic value of metabolic parameters and clinical impact of 18F-fluorocholine PET/CT in biochemical recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. nov 2015;42(12):1784-93.

157. Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, Tang R, Ho B, Nguyen Q, et al. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. *Journal of Nuclear Medicine*. 1 août 2015;56(8):1185-90.
158. Alongi F, Fersino S, Giaj Levra N, Mazzola R, Ricchetti F, Fiorentino A, et al. Impact of 18F-Choline PET/CT in the Decision-Making Strategy of Treatment Volumes in Definitive Prostate Cancer Volumetric Modulated Radiation Therapy: *Clinical Nuclear Medicine*. nov 2015;40(11):e496-500.
159. Cimitan M, Evangelista L, Hodoli M, Mariani G, Baseric T, Bodanza V, et al. Gleason Score at Diagnosis Predicts the Rate of Detection of 18F-Choline PET/CT Performed When Biochemical Evidence Indicates Recurrence of Prostate Cancer: Experience with 1,000 Patients. *Journal of Nuclear Medicine*. 1 févr 2015;56(2):209-15.
160. Tong AKT, Zhang ZX, Zaheer S, Yan XS. Dual-phase 18F-fluorocholine PET/CT to detect locoregional recurrence of prostate cancer: comparison between each time point of imaging and a summation scan. *Clinical Imaging*. mai 2016;40(3):486-91.
161. Kanoun S, Walker P, Vrigneaud J-M, Depardon E, Barbier V, Humbert O, et al. 18 F-Choline Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Early Local Recurrence of Prostate Cancer Initially Treated by Radiation Therapy: Comparison With Systematic 3-Dimensional Transperineal Mapping Biopsy. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. avr 2017;97(5):986-94.
162. Couñago F, Recio M, Maldonado A, del Cerro E, Díaz-Gavela AA, Thuissard IJ, et al. Evaluation of tumor recurrences after radical prostatectomy using 18F-Choline PET/CT and 3T multiparametric MRI without endorectal coil: a single center experience. *Cancer Imaging*. déc 2016;16(1):42.
163. Maines F, Caffo O, Donner D, Sperduti I, Bria E, Veccia A, et al. Serial ¹⁸F-choline-PET imaging in patients receiving enzalutamide for metastatic castration-resistant prostate cancer: response assessment and imaging biomarkers. *Future Oncology*. févr 2016;12(3):333-42.
164. Pfister D, Porres D, Heidenreich A, Heidegger I, Knuechel R, Steib F, et al. Detection of recurrent prostate cancer lesions before salvage lymphadenectomy is more accurate with 68Ga-PSMA-HBED-CC than with 18F-Fluoroethylcholine PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juill 2016;43(8):1410-7.
165. Caroli P, De Giorgi U, Scarpi E, Fantini L, Moretti A, Galassi R, et al. Prognostic value of 18F-choline PET/CT metabolic parameters in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone or enzalutamide. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. mars 2018;45(3):348-54.

166. Gauvin S, Cerantola Y, Haberer E, Pelsser V, Probst S, Bladou F, et al. Initial single-centre Canadian experience with 18F-fluoromethylcholine positron emission tomography-computed tomography (18F-FCH PET/ CT) for biochemical recurrence in prostate cancer patients initially treated with curative intent. *CUAJ*. 20 févr 2017;11(1-2):47.
167. Jiménez Londoño GA, García Vicente AM, Amo-Salas M, Fúnez Mayorga F, López Guerrero MA, Talavera Rubio MP, et al. Role of 18 F-Choline PET/CT in guiding biopsy in patients with risen PSA levels and previous negative biopsy for prostate cancer. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular*. juill 2017;36(4):241-6.
168. Zattoni F, Agostini E, Cattaneo F, Maruzzo M, Basso U, Zattoni F, et al. Fluorocholine PET/CT predicts skeletal progression, skeletal event and cancer specific survival in patients with biochemical relapse for prostate cancer. *Clinical Imaging*. mai 2017;43:110-6.
169. Hoffmann MA, Miederer M, Wieler HJ, Ruf C, Jakobs FM, Schreckenberger M. Diagnostic performance of 68Gallium-PSMA-11 PET/CT to detect significant prostate cancer and comparison with 18FEC PET/CT. *Oncotarget*. 19 déc 2017;8(67):111073-83.
170. Huyse W, Lecouvet F, Castellucci P, Ost P, Lambrecht V, Artigas C, et al. Prospective Comparison of F-18 Choline PET/CT Scan Versus Axial MRI for Detecting Bone Metastasis in Biochemically Relapsed Prostate Cancer Patients. *Diagnostics*. 17 oct 2017;7(4):56.
171. Frood R, Baren J, McDermott G, Bottomley D, Patel C, Scarsbrook A. Diagnostic performance of a streamlined 18 F-choline PET-CT protocol for the detection of prostate carcinoma recurrence in combination with appropriate-use criteria. *Clinical Radiology*. juill 2018;73(7):632-9.
172. Giovacchini G, Giovannini E, Borsò E, Lazzeri P, Riondato M, Leoncini R, et al. Sensitivity of fluorine-18-fluoromethylcholine PET/CT to prostate-specific antigen over different plasma levels: a retrospective study in a cohort of 192 patients with prostate cancer. *Nuclear Medicine Communications*. mars 2019;40(3):258-63.
173. Kjölhede H, Almquist H, Lyttkens K, Bratt O. Pre-treatment 18F-choline PET/CT is prognostic for biochemical recurrence, development of bone metastasis, and cancer specific mortality following radical local therapy of high-risk prostate cancer. *European J Hybrid Imaging*. déc 2018;2(1):16.
174. Crocero F, Cantiello F, Gangemi V, Ucciero G, Scafuro C, Palumbo I, et al. Comparison between 64Cu-PSMA PET/CT and 18F-Choline PET/CT in early diagnosis of prostate cancer biochemical recurrence. *European Urology Supplements*. sept 2018;17(8):296-7.
175. Palard-Novello X, Blin A-L, Bourhis D, Garin E, Salaün P-Y, Devillers A, et al. Comparison of choline influx from dynamic 18F-Choline PET/CT and clinicopathological parameters in prostate cancer initial assessment. *Ann Nucl Med*. mai 2018;32(4):281-7.

176. Siminiak N, Wojciechowska K, Miechowicz I, Cholewiński W, Ruchała M, Czepczyński R. 18F-choline positron emission tomography/computed tomography for the detection of prostate cancer relapse: assessment of maximum standardized uptake value correlation with prostate-specific antigen levels. *Nuclear Medicine Communications*. déc 2019;40(12):1263-7.
177. Pinto-Leite T, Tixier F, Upadhaya T, Gallais C, Perdrisot R, Cheze Le Rest C. Qualitative and quantitative reproducibility of [18]fluoromethylcholine PET/computed tomography in prostate cancer: *Nuclear Medicine Communications*. févr 2020;41(2):147-54.
178. Mortensen MA, Poulsen MH, Gerke O, Jakobsen JS, Høilund-Carlsen PF, Lund L. 18F-Fluoromethylcholine-positron emission tomography/computed tomography for diagnosing bone and lymph node metastases in patients with intermediate- or high-risk prostate cancer. *Prostate International*. sept 2019;7(3):119-23.
179. Niziers V, Boissier R, Borchellini D, Deville J-L, Khoury C, Durand M, et al. "Real-world" evaluation of 18F-Choline PET/CT practices in prostate cancer patients and impact on changes in therapeutic strategy. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. janv 2020;38(1):2.e1-2.e9.
180. Emmett L, Metser U, Bauman G, Hicks RJ, Weickhardt A, Davis ID, et al. Prospective, Multisite, International Comparison of ¹⁸F-Fluoromethylcholine PET/CT, Multiparametric MRI, and ⁶⁸Ga-HBED-CC PSMA-11 PET/CT in Men with High-Risk Features and Biochemical Failure After Radical Prostatectomy: Clinical Performance and Patient Outcomes. *J Nucl Med*. juin 2019;60(6):794-800.
181. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cité 4 oct 2020]. Disponible sur: [/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir](#)
182. Boubaker A, Houzard C, Zouhair A, Got P, Orcurto MV, Giammarile F. Cancer de la prostate : utilité de la TEP-TDM à la 18F-fluorocholine. *Médecine Nucléaire*. août 2011;35(8):446-54.
183. Brogsitter C, Zöphel K, Kotzerke J. 18F-Choline, 11C-choline and 11C-acetate PET/CT: comparative analysis for imaging prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juill 2013;40(S1):18-27.
184. Rubello D, Massaro A, Ferretti A, Secchiero C, Cittadin S, Milan E, et al. Optimising ¹⁸F-choline PET/CT acquisition protocol in prostate cancer patients. *North Am J Med Sci*. 2012;4(9):416.
185. von Eyben FE, Kairemo K. Acquisition with 11C-choline and 18F-fluorocholine PET/CT for patients with biochemical recurrence of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Nucl Med*. juill 2016;30(6):385-92.

186. Garcia JR, Cozar M, Soler M, Bassa P, Riera E, Buxeda M, et al. Standardization of acquisition protocols using PET/CT with 18F-Choline in prostate cancer. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (English Edition)*. juill 2020;39(4):204-11.
187. Calabria F, Chiaravalloti A, Ciccio C, Gangemi V, Gullà D, Rocca F, et al. PET/CT with 18 F–choline: Physiological whole bio-distribution in male and female subjects and diagnostic pitfalls on 1000 prostate cancer patients. *Nuclear Medicine and Biology*. août 2017;51:40-54.

Université

de Strasbourg

Faculté
de médecine**DECLARATION SUR L'HONNEUR****Document avec signature originale devant être joint :****- à votre mémoire de D.E.S.****- à votre dossier de demande de soutenance de thèse**Nom : LATGÉPrénom : ADRIEN

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète :

Signature originale :

A STRASBOURG, le 10/09/2020

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RESUME :

Le protocole d'acquisition TEP-TDM à la ¹⁸F-fluorocholine ne fait à l'heure actuelle pas l'objet d'un consensus clair. Nous proposons une évaluation de l'influence des acquisitions précoces sur l'interprétation finale de 221 examens (201 patients) réalisés entre janvier 2018 et septembre 2019 et analysés rétrospectivement par deux médecins nucléaires (un senior et un interne) sur cinq groupes de patients distingués selon leurs traitements antérieurs : prostatectomie totale (PT) sans radiothérapie pelvienne (RT) [groupe 1], RT sans PT [groupe 2], PT + RT [groupe 3], bilan d'extension initial [groupe 4], autres [groupe 5]. L'analyse a été réalisée en fonction de trois localisations d'intérêt : la loge prostatique, les ganglions pelviens et la trame osseuse pelvienne. L'évaluation reposait sur une échelle à 3 grades : forte présomption de foyer néoplasique [1], interprétation équivoque [2], faible présomption de foyer néoplasique [3]. La réalisation d'une phase dynamique pelvienne modifie l'interprétation de l'examen TEP-TDM à la ¹⁸F-fluorocholine dans environ 9% des cas, et ce résultat semble dépendant du niveau d'expertise du médecin nucléaire. Une modification significative de l'approche thérapeutique est susceptible d'avoir lieu en connaissance des données de la phase précoce sur un très faible effectif de patients (5/201). De plus, un nombre non négligeable de foyers pelviens restent d'interprétation litigieuse, même avec un protocole biphasique. Le profil thérapeutique des patients avant TEP n'a pas d'influence démontrée sur la variabilité de l'interprétation. Le bénéfice réel en routine clinique de la première acquisition apparaît donc faible, notamment au regard du temps machine utilisé. La durée d'examen pourrait également être réduite par la suppression de l'acquisition céphalique qui n'apporte pas d'élément supplémentaire susceptible de modifier la prise en charge du cancer de la prostate.

Rubrique de classement : Médecine nucléaire

Mots-clés : TEP-TDM, ¹⁸F-fluorocholine, cancer de la prostate, protocole d'acquisition, récurrence biologique, prostatectomie, radiothérapie, PSA.

Président : Professeur Izzie-Jacques NAMER

Assesseurs : Professeur Alessio IMPERIALE

Professeur Nicolas MEYER

Professeur Jean-Emmanuel KURTZ

Docteur Céline HEIMBURGER

Adresse de l'auteur : 47 rue de Mulhouse 67100 STRASBOURG