



Faculté de médecine

Année 2024/2025

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Rodolphe DUPUIS

Né(e) 10 janvier 1995 à Saint Claude (971)

TITRE

Caractéristiques moléculaires du carcinome intraductal prostatique

Présentée et soutenue publiquement **le 10 décembre 2025** date devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Serge GUYETANT, Anatomie et Cytologie Pathologique, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Docteur Benjamin FAIVRE D'ARCIER, Urologie, PH, CHRU - Tours

Docteur Jean-Frédéric BRUCH, Anatomie et Cytologie Pathologique, PH, CH - Chartres

Directeur de thèse : Professeure Gaëlle FROMONT-HANKARD, Anatomie et Cytologie Pathologique, Département de formation médicale, Université d'Orléans

RÉSUMÉ

Introduction : Le carcinome intraductal de la prostate (IDC-P) est souvent considéré comme une propagation rétrograde d'un cancer de prostate (CaP) invasif dans les canaux, et sa présence est associée à un pronostic sombre. Peu d'études ont évalué un différentiel d'expression entre l'IDC-P et la composante infiltrante, et l'hétérogénéité d'expression au sein des foyers d'IDC-P n'est pas connue.

Matériel et Méthodes : Nous avons étudié 79 cas de CaP avec composante intraductale traités par prostatectomie dans le service d'Urologie du CHRU de Tours de 2021 à 2023. Des blocs de TMA ont été construits avec les composantes intraductales et infiltrantes, et utilisés pour l'analyse immunohistochimique de marqueurs impliqués dans le cycle cellulaire, la signalisation androgénique, l'hypoxie, la réparation de l'ADN et les check-points immuns.

Résultats : Il existe une bonne concordance d'expression entre les 2 composantes pour ERG, PTEN, p53, ainsi que pour les gènes MMR qui montrent néanmoins dans certains cas une perte limitée à la composante intraductale. On observe une augmentation significative de l'expression de Ki67, PD-L1 et GLUT1 dans l'IDC-P par rapport à la composante infiltrante. Il existe de plus une hétérogénéité spatiale d'expression de certains marqueurs au sein de l'IDC-P : Ki67, ERG, RA et p53 sont davantage exprimés en périphérie, tandis que l'expression de PD-L1 et GLUT1 se limite à la partie centrale.

Conclusions : Nos résultats sont en faveur d'une filiation entre le CaP infiltrant et l'IDC-P, et montrent une expression accrue de marqueurs liés à l'agressivité dans le contingent intraductal. L'hétérogénéité spatiale au sein de l'IDC-P suggère un degré d'hypoxie augmentée au centre de la lésion. L'expression accrue de PD-L1 et la perte d'expression de certains gènes MMR dans l'IDC-P suggèrent une sensibilité accrue aux traitements immunomodulateurs.

Mots-clés : cancer de prostate, carcinome intraductal de la prostate, biomarqueurs, immunohistochimie, tissu micro-array

ABSTRACT

Introduction: Intraductal prostate carcinoma (IDC-P) is most often considered a retrograde spread of invasive prostate cancer (PCa) into prostatic ducts, and its presence is associated with a poor prognosis. Few studies have evaluated the differential expression between IDC-P and the associated infiltrative component, and the heterogeneity of expression within IDC-P foci is unknown.

Materials and Methods: We studied 79 cases of PCa with an intraductal component treated by prostatectomy in the Urology Department of the Tours University Hospital from 2021 to 2023. TMA blocks were constructed with the intraductal and infiltrative components and used for immunohistochemical analysis of markers involved in the cell cycle, androgen signaling, hypoxia, DNA repair, and immune checkpoints.

Results: We found a good concordance in expression between the two components for ERG, PTEN, p53, as well as for MMR genes, which nevertheless show in some cases a loss limited to the intraductal component. A significant increase in the expression of Ki67, PD-L1, and GLUT1 was observed in the intraductal component compared to the infiltrating component. Furthermore, spatial heterogeneity in the expression of certain markers was observed within the intraductal component: Ki67, ERG, RA, and p53 were more expressed in the periphery, while PD-L1 and GLUT1 expression were limited to the center.

Conclusions: Our results support a relationship between infiltrating CaP and IDC-P, and show increased expression of markers related to PCa aggressiveness in the intraductal component. The spatial heterogeneity within IDC-P suggests an increased degree of hypoxia in the center of the lesion. Increased PD-L1 expression and loss of expression of some MMR genes in IDC-P suggest increased sensitivity to immunomodulatory treatments.

Keywords: prostate cancer, intraductal carcinoma of the prostate, biomarkers, immunohistochemistry, tissu micro-array

ABBREVIATIONS

ADN	<i>Acide DesoxyriboNucléique</i>
ARN	<i>Acide RiboNucléique</i>
ATM	<i>ataxia telangiectasia mutated</i>
BRCA2	<i>Breast Cancer 2</i>
CA-IX	<i>Carbonic Anhydrase IX</i>
CaP	<i>Cancer de prostate</i>
CDK12	<i>Cyclin-Dependent Kinase 12</i>
CHROMO A	<i>Chromogranin A</i>
ERG	<i>ETS-related gene</i>
FOX1A	<i>Fork head box protein A1</i>
GG	<i>Grade Group</i>
GLUT1	<i>Glucose Transporter 1</i>
HES	<i>Hemalun-Eosine-Safran</i>
HG-PIN	<i>High-grade prostatic intraepithelial neoplasia</i>
HIF-1-Alpha	<i>Hypoxia-inducible factor 1-alpha</i>
IDC-P	<i>Intra Ductal Cancer of the Prostate</i>
ISUP	<i>International Society of Urological Pathology</i>
Ki67	<i>Antigen Kiel 67</i>
LOH	<i>Loss Of Heterozygosity</i>
MLH1	<i>MutL protein Homolog 1</i>
MMR (dMMR)	<i>Deficient Mismatch Repair</i>
MMR (pMMR)	<i>Proficient Mismatch Repair</i>
MSH2	<i>MutS Homolog 2</i>
MSH6	<i>MutS Homolog 6</i>
P504S / AMACR	<i>Alpha-Methylacyl-CoA Racemase</i>
PCa	<i>Acinar Prostate Cancer</i>
PD-L1	<i>Programmed cell Death Ligand 1</i>
PMS2	<i>Postmeiotic segregation increased 2</i>
PSA	<i>Prostate Specific Antigen</i>
PTEN	<i>Phosphatase and TENsin homolog</i>
pTNM	<i>Pathology Tumor Node Metastasis</i>
RA	<i>Récepteurs aux androgènes</i>
RB1	<i>RetinoBlastome 1</i>
SPOP	<i>Speckle-type POZ protein</i>
TMA	<i>Tissue-Micro-Array</i>
TP53	<i>Tumor protein 53</i>
TP63	<i>transformation-related protein 63</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

Table des matières

RÉSUMÉ.....	2
ABBREVIATIONS	4
INTRODUCTION	6
MATERIEL ET METHODES.....	8
Patients-Tissus	8
Tissu Micro Array (TMA) et immunohistochimie	8
Analyse statistique.....	10
RESULTATS.....	11
Concordance d'expression entre les composantes	11
Différence d'expression entre CaP et IDC-P	14
Hétérogénéité d'expression au sein du contingent intraductal.....	15
Corrélation des marqueurs entre eux, avec le stade pT et le score ISUP	18
Marqueurs entre eux	18
Corrélation avec le stade pT et le score ISUP	18
DISCUSSION	19
PERSPECTIVES	21

INTRODUCTION

Le cancer de prostate (CaP) est le premier cancer chez les hommes en France et représente 28% des cancers masculins. En 2023, 59885 nouveaux cas de CaP ont été diagnostiqués, et il représente la 3^{ème} cause de décès par cancer en France et en Europe (1).

Le carcinome intraductal prostatique (IDC-P) constitue une forme grave de cancer de prostate, identifié dès la fin des années 1990, mais reconnu officiellement en 2016 par l'Organisation Mondiale de la Santé.

L'IDC-P est défini comme une prolifération de cellules tumorales au sein de canaux prostatiques, avec des atypies marquées et un pleïomorphisme nucléaire important. Ces cellules, qui expriment la P504S, sont agencées selon une architecture solide, cribriforme ou micro-papillaire, parfois avec comédo-nécrose centrale. En périphérie, il persiste une couche de cellules basales. La colonisation des canaux prostatiques par les cellules tumorales peut être incomplète (2) Le plus souvent, l'IDC-P est considéré comme une colonisation de canaux préexistants par une prolifération tumorale adénocarcinomateuse infiltrante agressive de voisinage et de haut grade (3). Néanmoins, dans les rares cas d'IDC-P isolés ou associés à des petites tumeurs de bas grade, l'hypothèse d'une prolifération d'emblée intraductale doit être évoquée (4,5).

Le diagnostic différentiel avec la néoplasie intra-prostatique de haut grade (HG-PIN), lésion pré-cancéreuse, peut représenter un véritable défi. Le HG-PIN présente des atypies cytologiques nucléaires et architecturales moins marquées que l'IDC-P. Quelques études se sont concentrées sur les différences moléculaires entre l'IDC-P et l'HG-PIN concluant à une perte fréquente du gène suppresseur de tumeur PTEN (70% à 80%) (6) et une expression plus fréquente d'ERG (signant la présence du gène de fusion *TMPRSS2-ERG*) (60%) comparé à l'HG-PIN (7–9).

L'IDC-P est retrouvé sur 15% à 30% des prostatectomies totales (3,10–13), ainsi que sur 14% des biopsies avec un carcinome prostatique acinaire infiltrant (3,13). En revanche, l'IDC-P isolé est rare, il est retrouvé sur 0,06 – 0,26% des biopsies prostatiques totales (14–16). L'IDC-P est fréquemment associé à des CaP infiltrants de haut grade, beaucoup plus rarement à des CaP bas grade (3).

L'IDC-P est associé à un pronostic défavorable comme l'ont montré de nombreuses études. Les CaP avec composante intraductale ont une diminution de la survie sans récidive après traitement, de la survie sans métastase, ainsi qu'une diminution de la survie globale et de la survie spécifique par rapport à des CaP de grade identique, mais sans IDC-P (15, 16). La survie spécifique est diminuée quel que soit le grade du carcinome infiltrant associé, même en cas de grade groupe (GG) 1 ou 2 selon l'ISUP ; (2) . De plus, parmi les patients avec un GG 2 sur la biopsie, la présence d'IDC-P est associée à une maladie plus avancée et de plus haut stade pTNM (19). Il a été observé une association significative entre la présence d'IDC-P et la présence de métastases ganglionnaires (pN1) (20). La prise en compte de l'IDC-P améliore la stratification des patients dans les groupes à risque de survie sans métastase et de survie spécifique (18,21).

D'un point de vue moléculaire, les CaP avec une composante intraductale ont une fréquence plus élevée de perte de PTEN, perte associée à un mauvais pronostic dans les CaP : 69% à 84% versus 20% à 40% de perte de PTEN pour l'ensemble des cas de cancer de prostate (22).

On observe également une augmentation des mutations liées aux gènes de réparation de l'ADN notamment une perte bi-allélique de BRCA2 germinale plus fréquente dans les CaP avec IDC-P (23), et une augmentation des altérations germinales de BRCA2 et CDK12 (24). Il a de plus été décrit une augmentation du nombre de pertes d'hétérozygotie (LOH) dans les CaP avec une composante intraductale comparé aux CaP sans IDC-P, notamment pour les gènes TP53 (60% versus 40%) et RB1 (81% versus 60%). Il existe également une augmentation de la fréquence des mutations de SPOP (17% - 29% versus 10%), d'ATM (7,3% versus 1%), FOXA1 (15% versus 10%) et TP53 (19% versus 10%) (22). Chua a également décrit dans les CaP avec composante intraductale un phénomène de « nimbus » défini par un plus haut pourcentage d'altérations génomiques, une hypoxie accrue et une surabondance de l'ARN non codant SChLAP1 (3 fois plus élevé dans les CaP avec IDC-P) (23).

Des altérations moléculaires communes dans les 2 contingents ont été décrites, comme une perte de PTEN ou une expression de ERG (7,26), suggérant fortement la filiation entre les deux composantes. Une analyse génomique a également décrit un ancêtre clonal commun entre les deux contingents (27). Enfin, l'étude de Zhao a montré que 77% des IDC-P et des cancers infiltrants associés étaient clonalement proches (28).

Cependant, peu d'études ont évalué le différentiel d'expression entre l'IDC-P et la composante infiltrante associée, pouvant rendre compte de l'agressivité associée à ce contingent. Enfin, l'hétérogénéité d'expression au sein des foyers d'IDC-P n'est pas connue.

Les objectifs de ce travail sont de rechercher au sein d'une cohorte de CaP avec composante IDC-P, des marqueurs de filiation entre les deux contingents, des marqueurs d'agressivité dans la composante intra-ductale par rapport à la composante infiltrante, et de rechercher une hétérogénéité des marqueurs au sein de la composante intraductale, ou « niche intraductale ».

MATERIEL ET METHODES

Patients-Tissus

Il s'agit d'une étude monocentrique portant sur des patients traités par prostatectomie totale entre 2021 et 2023 pour CaP dans le service d'Urologie du CHRU de Tours, et pour lesquels une composante intraductale était mentionnée dans le compte rendu histopathologique. Au total, 90 pièces de prostatectomies ont été relues (GF), afin d'identifier les zones de carcinome infiltrant et les zones de carcinome intraductal. La présence d'une composante intraductale a été confirmée par un marquage par le PIN cocktail, associant des cellules tumorales P504S positives au centre, avec persistance d'une couche basale p63 positive en périphérie (Figure 1). Vingt et un cas ont été exclus en raison de l'absence de foyer de carcinome intraductal résiduel, et un total de 79 cas ont été analysés. Pour chaque patient, les données suivantes ont été récupérées : Age, taux de PSA préopératoire, GG ISUP (Gleason), et stade pTNM. Les caractéristiques des patients sont résumées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et des tumeurs

Age (médiane, limites)		71 ans (50-78)
Pré-op PSA (médiane, limites)		11 ng/ml (3-64)
ISUP GG	ISUP 2	n=28
	ISUP 3	n=37
	ISUP 4-5	n=14
pTNM	pT2	n=34
	pT3	n=42

Tissu Micro Array (TMA) et immunohistochimie

A partir de prélèvements fixés au formol et inclus en paraffine, un ou deux blocs représentatifs de chaque pièce a (ont) été sélectionné(s), et une délimitation du contingent adénocarcinomateux infiltrant d'une part, et du contingent intraductal d'autre part, a été réalisée après lecture de lame HES correspondante par un détournement directement sur le bloc en deux couleurs différentes. Les TMAs (n=2) ont été réalisés, avec pour chaque patient, un prélèvement sur le bloc de paraffine initial (bloc donneur) de trois spots de tissu tumoral infiltrant et trois spots contenant la composante intraductale, par un punch de 1 mm, et transférés à la suite sur le bloc de TMA (bloc receveur). A partir de ces blocs de TMA, 1 coupe sur 10 a été colorée par l'HES, afin de contrôler la représentativité des lésions.

Les anticorps anti p63 et PIN cocktail (P504S + p63) ont été utilisés pour s'assurer de la présence d'une composante intraductale sur les TMAs. Les marqueurs suivants ont ensuite été étudiés : marqueurs du cycle cellulaire (Ki67, p53), gène suppresseur de tumeur PTEN, marqueurs de la signalisation du récepteur aux androgènes et/ou de la présence du gène de fusion (RA, ERG), marqueur neuroendocrine (Chromogranine A), marqueurs d'hypoxie et/ou de switch métabolique (HIF1 alpha, CAIX, GLUT1), marqueurs de réparation de l'ADN (MLH1, MSH2, MSH6, PMSM2), check-point immun (PD-L1).

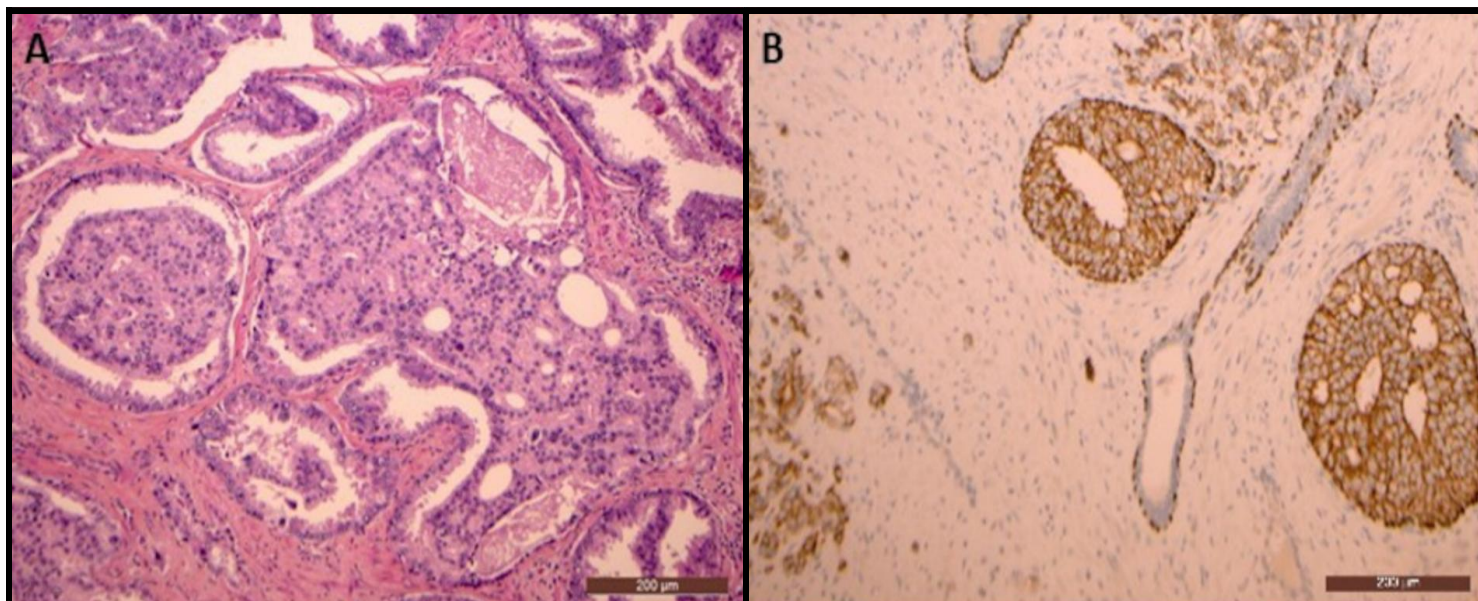


Figure 1 : Foyers de carcinome intra-ductal d'architecture cribriforme (A, HES), avec persistance en périphérie d'une couche basale p63+ et contenant des cellules tumorales p504+ ; à noter en périphérie la composante infiltrante p63- p504+ (B, PIN cocktail).

Les marquages immunohistochimiques ont été réalisés sur des coupes de 4 µm d'épaisseur, après déparaffinage, réhydratation, démasquage des antigènes (tampon citrate pH 6, quatre cycles de 6 minutes au micro-ondes à 600 W), inhibition de la peroxydase endogène (incubation avec H₂O₂ 1% pendant 10 minutes), et incubation avec les anticorps primaires dont les caractéristiques sont représentées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques des anticorps utilisés

Anticorps	Clone	Fournisseur	Tps d'incubation	Dilution
P63	4A4	Biocare Medical	32 min	1/200
PIN COCKTAIL (P504S + P63)	P504S + Y4A3	Zytomed	32 min	1/50
KI67	30_9	Ventana	8 min	Prédilué
P53	DO-7	Dako	32 min	1 : 50
PTEN	QRO42	Quartett	60 min	1 : 100
RA	6E3	Ventana	60 min	Prédilué
ERG	EPR3864	Roche	32 min	Prédilué
Chromo-A	LK2H10	Zytomed	60 min	1 : 400
GLUT1	Polyclonal	Thermo Scientific	20 min	1 : 400
PD-L1	22C3	Dako	32 min	1 : 50
HIF-1-ALPHA		Genetex	60 min	1 : 500
CA-IX	TH22	Leica	20 min	1 : 100
MLH1	M1	Ventana	16 min	Prédilué
MSH2	G219-1129	Cell Marque	60 min	1 : 100
MSH6	EP49	Bio/SB Diagnostics	60 min	1 : 50
PSM2	A16-24	Ventana	44 min	Prédilué

Les marquages ont été effectués en automate Ventana (Roche), sauf pour les immunomarquages PTEN et HIF1 alpha qui ont été réalisés à l'aide du kit de révélation ZytoChemPlus HRP Broad Spectrum DAB Kit (Diagomics).

Les lames ont été contre-colorées à l'hématoxyline, déshydratées par bains successifs d'alcool à 96°, 100° et de xylène puis montées avec une lamelle de verre collée.

Une double lecture des immunomarquages a été effectuée avec une évaluation quantitative pour l'expression de Ki67 (pourcentage de cellules tumorales marquées), et une évaluation semi-quantitative pour les autres anticorps : soit 0 (absence de marquage) versus + (marquage positif hétérogène ou marquage faible) versus ++ (marquage positif homogène ou marquage fort). La localisation de marquage au sein du contingent intraductal (centre versus périphérie) a également été analysée.

Analyse statistique

Les tests non paramétriques de Mann-Whitney et Kruskal Wallis ont été utilisés pour la comparaison des variables quantitatives (Ki67) entre deux ou plusieurs groupes.

Le test du Chi-2 ou le test exact de Fisher ont été utilisés afin de comparer entre elles les variables qualitatives.

La concordance entre les composantes invasives et intraductales a été évaluée à l'aide du coefficient kappa (k). Dans le cadre de cette étude, il permet d'apprécier la concordance entre les résultats obtenus pour les deux composantes, au-delà du hasard.

Une valeur de kappa (k) de 1,00 indique une concordance parfaite. Une valeur supérieure à 0,81 traduit une très forte concordance. Enfin, une valeur comprise entre 0,61 et 0,81 correspond à une bonne concordance.

RESULTATS

Il n'a pas été mis en évidence d'expression de la chromogranine A, de HIF 1 alpha ni de CA-IX, que ce soit pour la composante infiltrante ou la composante intraductale.

Concordance d'expression entre les composantes

La concordance d'expression entre les 2 composantes est indiquée dans le tableau 3. Les données ont été analysées uniquement si le marquage était interprétable pour les 2 composantes.

Tous les patients (n = 34) avec un contingent infiltrant ERG- présentent un contingent intraductal négatif pour ERG (Figure 2). Parmi les patients dont le contingent infiltrant est ERG+, 92% ont un contingent intraductal ERG+ (Figure 2), et 8% (n = 3) présentent une discordance un contingent intraductal ERG -.

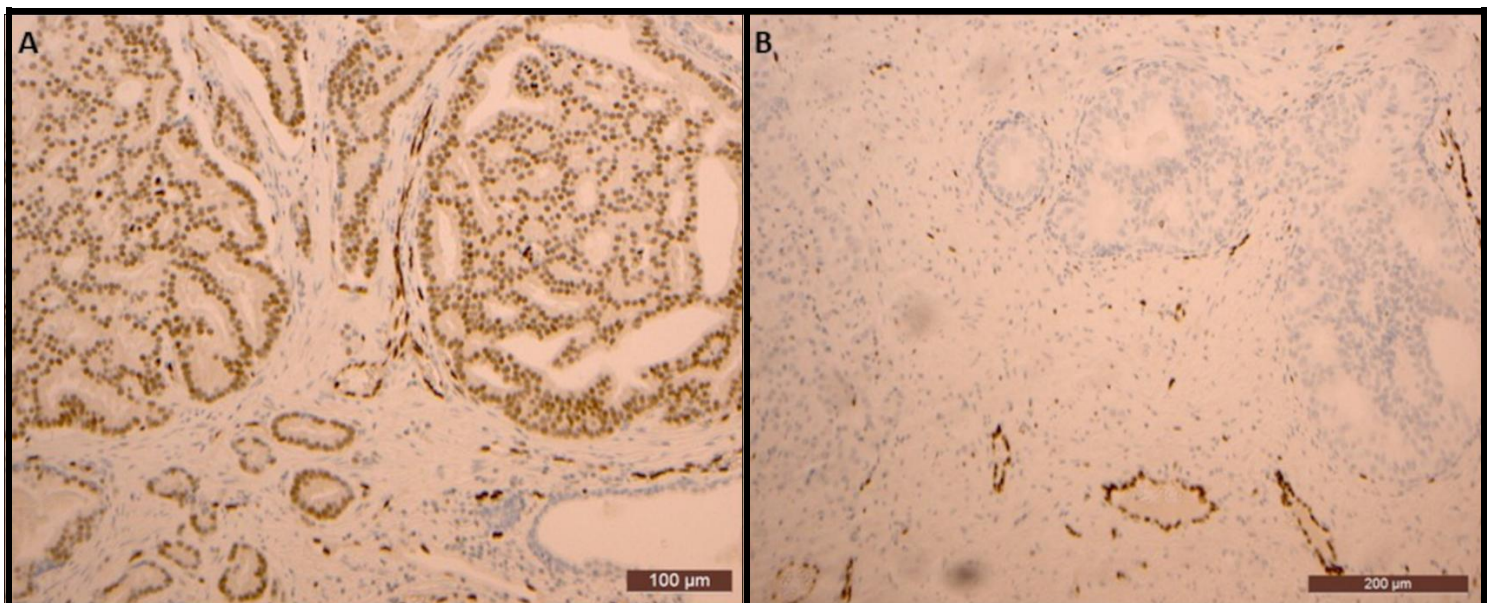


Figure 2 : Expression de ERG en immunohistochimie : 92% des tumeurs exprimant ERG dans la composante infiltrante l'expriment également dans la composante intraductale (A), et 100% des tumeurs ERG- dans la composante infiltrante sont également ERG- dans la composante intraductale (B).

Nous avons obtenu des résultats similaires avec l'analyse de PTEN : 100% (n = 35) des patients avec un contingent infiltrant PTEN – étaient négatifs sur le contingent intraductal (Figure 3). Parmi les patients avec un contingent infiltrant PTEN+, 83% (n=29) présentaient un contingent intraductal PTEN+, et 17% (n=6) avaient une perte de PTEN limitée au contingent intraductal (Figure 3).

Nous n'avons pas trouvé de discordance entre les différents contingents pour le marquage de p53 ; 100% (n=5) des patients dont le carcinome infiltrant était p53 + l'étaient pour l'intraductal. De la même manière, 100% (n=66) des contingents infiltrants p53- étaient p53- pour l'intraductal.

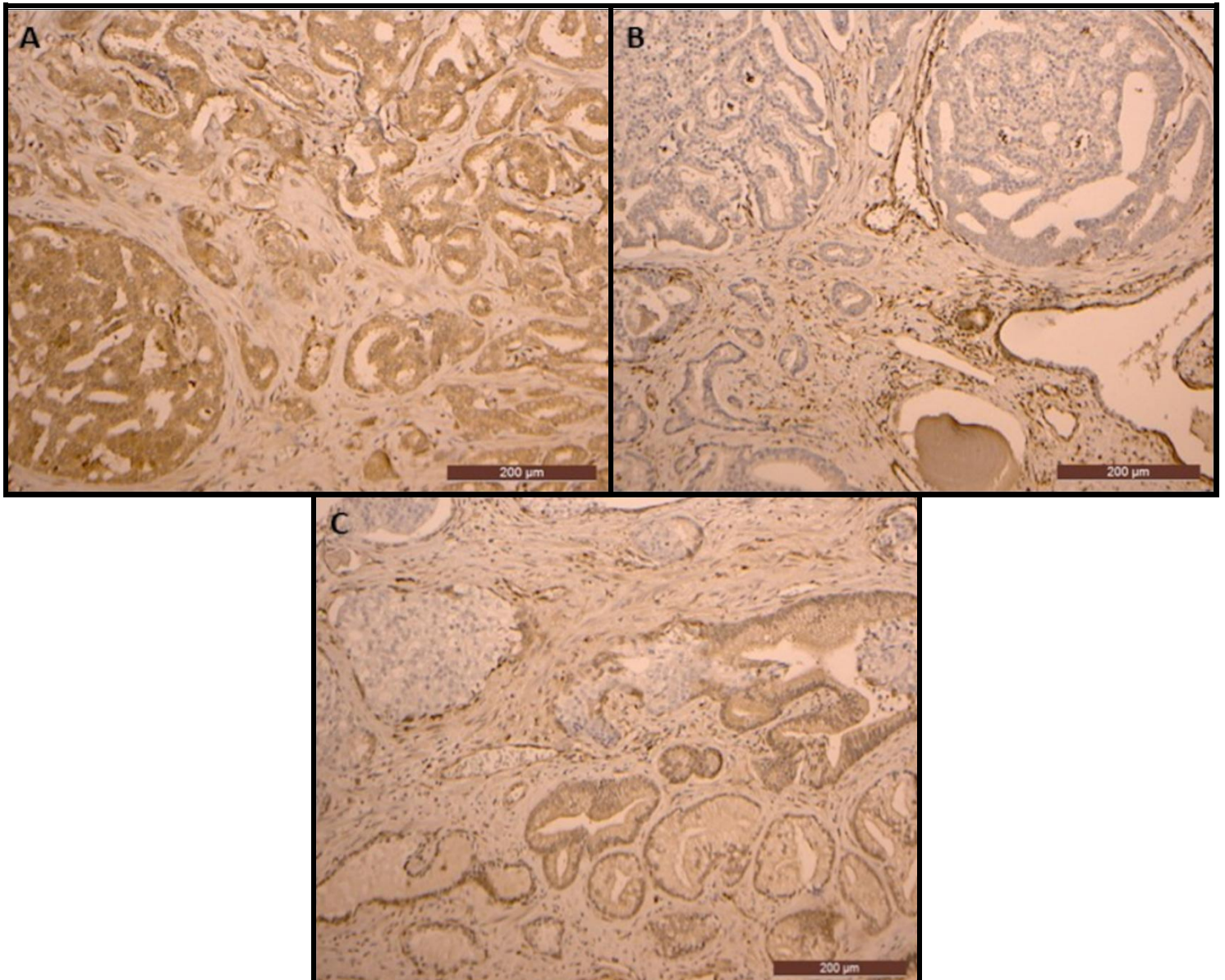


Figure 3 : Expression de PTEN en immunohistochimie : 83% des tumeurs exprimant PTEN dans la composante infiltrante l'expriment également dans la composante intraductale (A) ; 100% des tumeurs avec perte de PTEN dans la composante infiltrante sont également PTEN- dans la composante intraductale (B) ; 17% des tumeurs PTEN+ dans la composante infiltrante sont PTEN- dans la composante intraductale (C).

L'étude des gènes MMR montre une perte d'expression (dMMR) chez 2 à 3 patients pour les 2 contingents (3 à 4%) (Figure 4). A noter que les patients dMMR sont les mêmes. Il existe dans 2 à 3 cas une perte d'expression de MLH1 et MSH2 dans le contingent intraductal seulement avec une perte focale pour MSH2, limitée à la partie centrale (Figure 4).

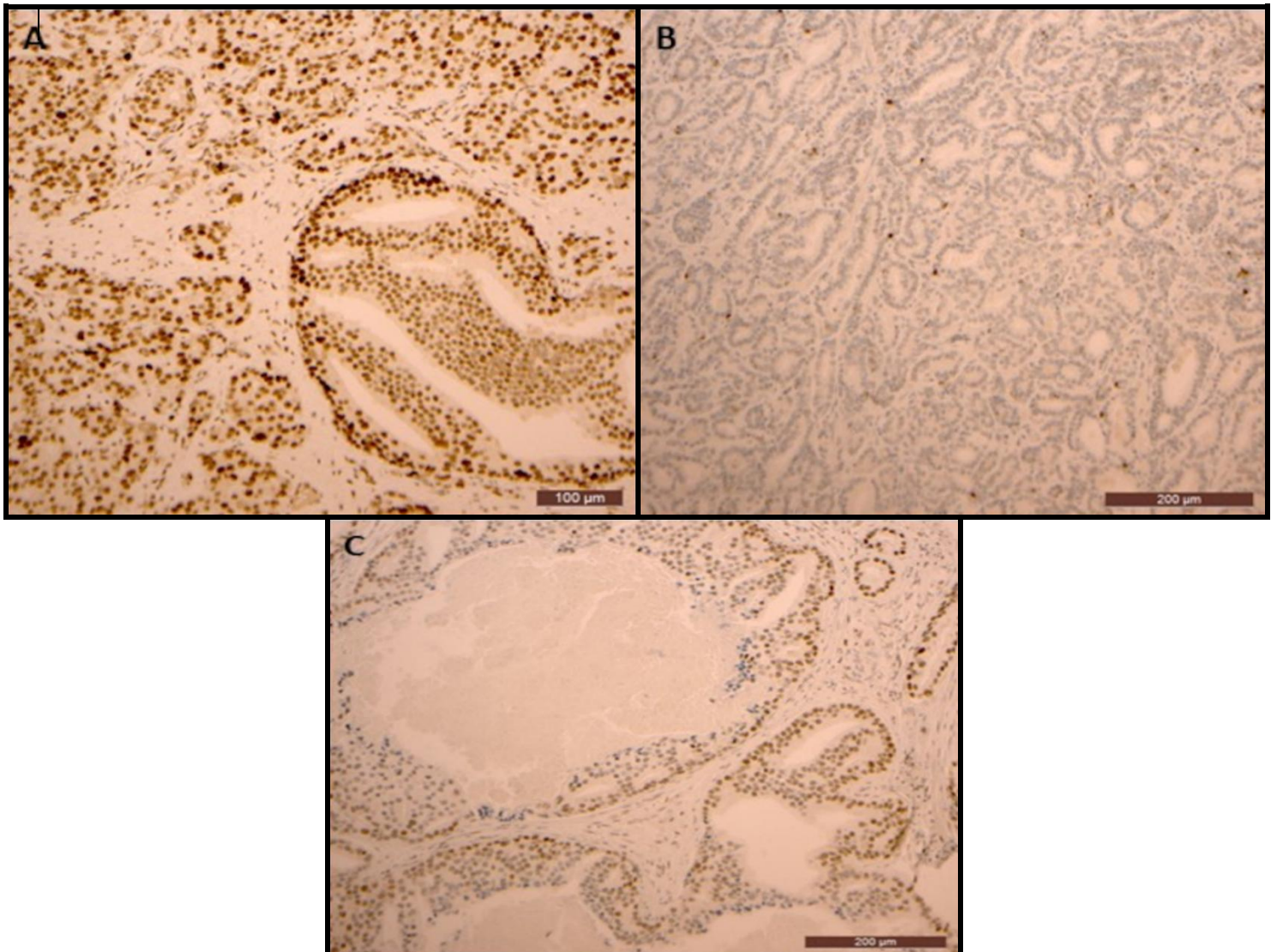


Figure 4 : Expression de MSH2 en immunohistochimie : 96% des tumeurs exprimant MSH2 dans la composante infiltrante l'expriment également dans la composante intraductale (A) ; 100% des tumeurs avec perte de MSH2 dans la composante infiltrante sont également MSH2- dans la composante intraductale (B) ; 4% des tumeurs MSH2+ dans la composante infiltrante sont MSH2- au niveau de la partie centrale de la composante intraductale (C).

Tableau 3 : Concordance d'expression entre les 2 composantes

Marqueur		CaP +	CaP -	Coef κ
ERG	IDC-P +	N = 34	N = 0	0,92
	IDC-P -	N = 3	N = 34	
PTEN	IDC-P +	N = 29	N = 0	0,82
	IDC-P -	N = 6	N = 35	
P53	IDC-P +	N = 5	N = 0	1
	IDC-P -	N = 0	N = 66	
MSI	MLH1	IDC-P +	N = 66	0,72
		IDC-P -	N = 2	
	MSH2	IDC-P +	N = 66	0,65
		IDC-P -	N = 3	
	MSH6	IDC-P +	N = 69	1
		IDC-P -	N = 0	
	PMS2	IDC-P +	N = 70	1
		IDC-P -	N = 0	

Différence d'expression entre CaP et IDC-P

L'expression différentielle des marqueurs entre les contingents infiltrants et intraductaux est représentée dans le tableau 4.

Il existe une augmentation significative de la prolifération dans le contingent intraductal par rapport au contingent infiltrant, avec une médiane de 4.5% des cellules tumorales positives pour Ki67 dans le contingent intraductal versus 3% dans le contingent infiltrant, $p < 0.0001$ (test des rangs de Wilcoxon) (Figure 5A).

De même, il existe une augmentation significative de l'expression de PD-L1 et de GLUT1 dans le contingent intraductal par rapport au contingent infiltrant, $p = 0.0001$ et <0.0001 , respectivement (test du Qui 2) (Figure 5B et 5C).

Enfin, il existe une diminution significative de l'expression du récepteur aux androgènes (RA) dans le contingent intraductal par rapport au contingent infiltrant, $p < 0.0001$ (test du Qui 2) (Figure 5D).

Tableau 4 : Différences d'expressions entre CaP et IDC-P

Marqueur		CaP	IDC-P	p
Ki 67 (médiane, limites)		3% (0-21)	4.5% (0-24)	<0.0001
PD-L1	-	n=60	n=36	0.0001
	+	n=2	n=15	
GLUT1	-	n=60	n=38	<0.0001
	+	n=5	n=23	
RA	+	n=6	n=19	<0.0001
	++	n=63	n=27	

Hétérogénéité d'expression au sein du contingent intraductal

Au sein du contingent intraductal, il existe pour certains marqueurs une hétérogénéité d'expression.

Ki67, ERG, RA et p53 sont plus exprimés en périphérie des ilots intraductaux avec une perte d'expression centrale (Figure 6A, B, C, D). De même, lorsqu'il y a une perte de l'expression de MSH2 limitée au contingent intraductal, cette perte est observée uniquement au niveau de la partie centrale (Figure 4C).

En revanche, au sein du contingent intraductal, l'expression de PD-L1 et GLUT1 est limitée à la partie centrale (Figure 6E et F).

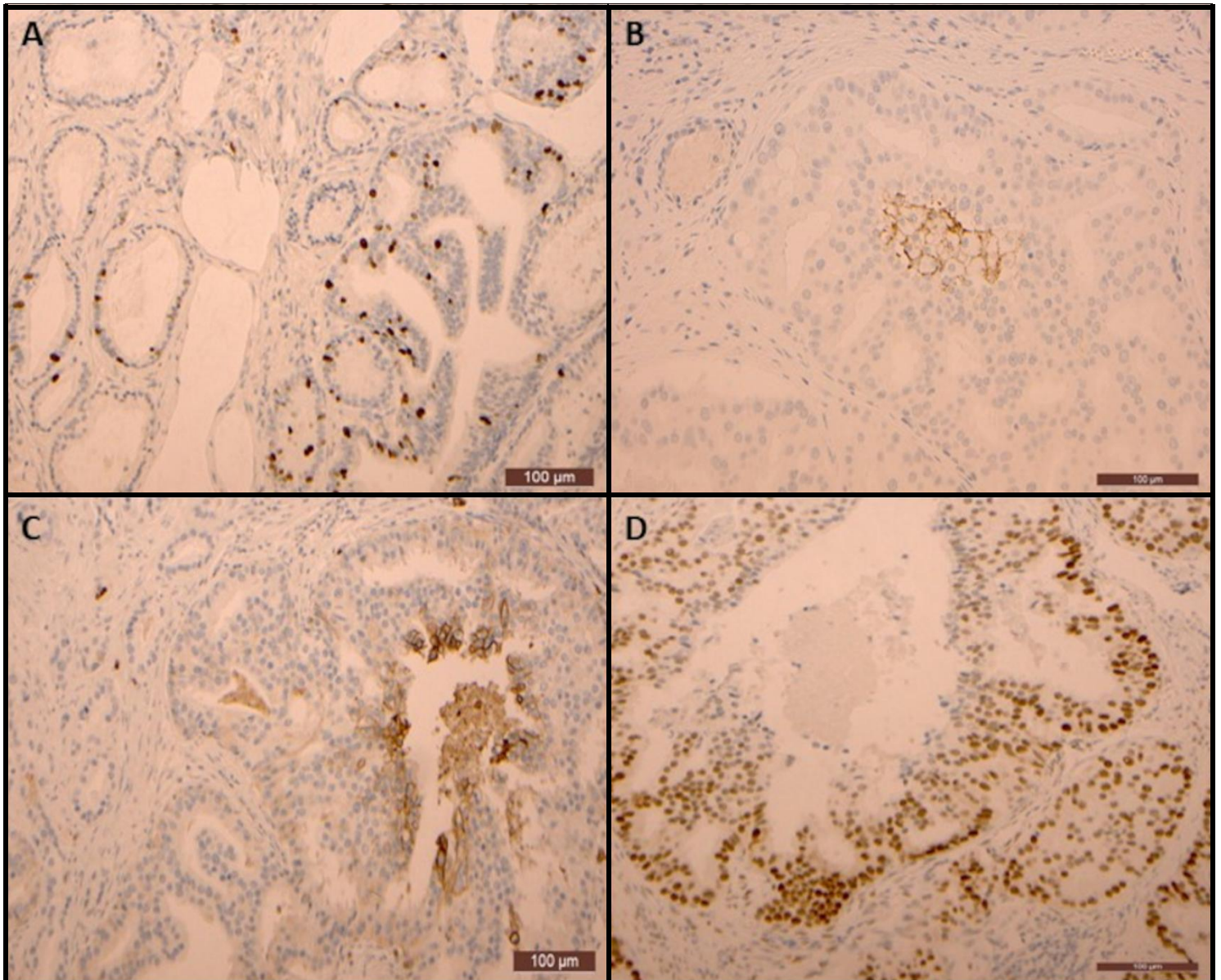


Figure 5 : Expression différentielle dans la composante intraductale par rapport à la composante infiltrante : L'expression de Ki67 est augmentée dans la composante intraductale (à droite) par rapport à la composante infiltrante (à gauche) (A) ; L'expression de PDL1 (B) et de GLUT1 (C) sont plus fréquemment observées dans la composante intraductale ; l'intensité d'expression du RA est plus faible dans la composante intraductale (D).

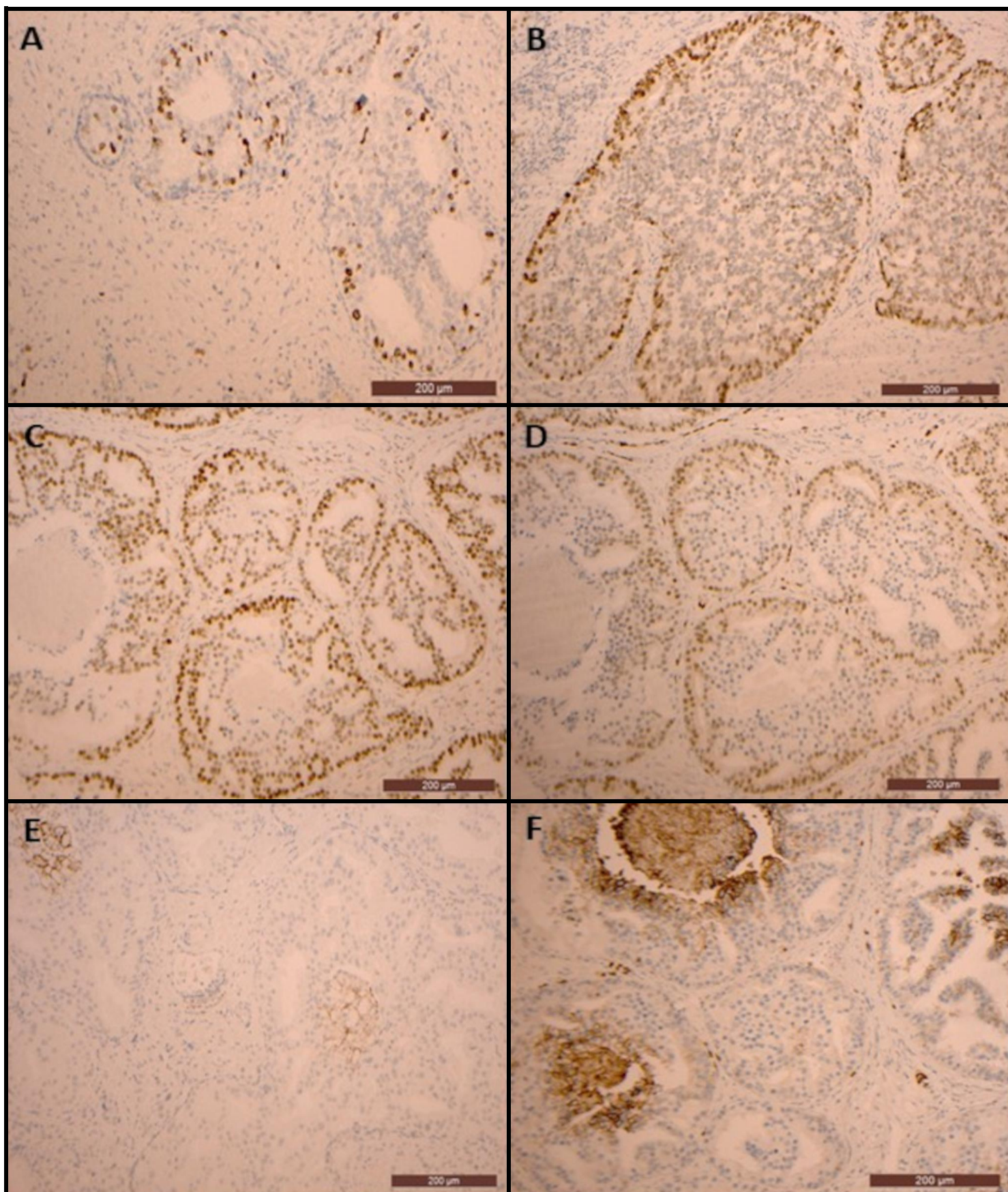


Figure 6 : Hétérogénéité d'expression au sein du contingent intraductal ; L'expression de Ki67 (A), de p53 (B), du RA (C), et de ERG (D) est plus importante au niveau de la partie périphérique du contingent intraductal. A l'inverse, l'expression de PDL1 (E) et de GLUT1 (F) est limitée à la partie centrale.

Corrélation des marqueurs entre eux, avec le stade pT et le score ISUP

Marqueurs entre eux

Nous n'avons trouvé aucune association significative entre l'expression des différents marqueurs, excepté pour l'expression du RA inversement corrélé à l'expression de GLUT1, et pour la composante intraductale uniquement (tableau 5).

Tableau 5 : Corrélation entre RA et GLUT1

		RA +	RA ++	P
CaP	GLUT1 -	n = 4	n = 51	0,36
	GLUT1 +	n = 1	n = 4	
IDC-P	GLUT1 -	n = 4	n = 18	0,002
	GLUT1 +	n = 12	n = 5	

Corrélation avec le stade pT et le score ISUP

On ne retrouve pas de corrélation entre l'expression des marqueurs et le score ISUP, que ce soit pour la composante infiltrante ou la composante intraductale (p entre 0,1 et 0,8)

En revanche, il existe une corrélation significative entre le stade tumoral et la perte de PTEN uniquement dans le contingent intraductal, avec une augmentation significative de la perte de PTEN dans les tumeurs pT3 par rapport aux pT2 (tableau 6).

Tableau 6 : Corrélation entre PTEN et le stade pT

		pT2	pT3	P
CI	PTEN +	n = 20	n = 18	0,6
	PTEN -	n = 11	n = 26	
CID	PTEN +	n = 17	n = 13	0,02
	PTEN -	n = 12	n = 30	

DISCUSSION

Nous n'avons pas mis en évidence d'expression des marqueurs neuroendocrines dans les 2 composantes, en accord avec des études précédentes (28,29).

Nous avons retrouvé une excellente concordance d'expression entre la composante infiltrante et la composante intraductale avec de bons coefficients de corrélation pour ERG, PTEN, p53 et les gènes MMR. A noter dans 6 cas une perte de PTEN et dans 3 cas une perte d'expression de MSH2 (+/-MLH1) dans le contingent intraductal seulement. Ces résultats confirment les études précédentes concernant ERG et PTEN, en faveur d'une filiation entre les deux composantes (22,23).

La perte de PTEN limitée au contingent intraductal dans 6 cas suggère une évolution divergente du contingent intraductal dans certains cas avec un phénotype plus agressif. Cette hypothèse est confortée par le fait que nous avons retrouvé que le stade pT3 était associé à une perte de PTEN plus fréquente dans la composante intraductale seulement.

Nous avons observé une variation de l'expression de certains gènes dans le contingent intraductal par rapport au contingent infiltrant, et une hétérogénéité d'expression de ces gènes au sein du contingent intraductal.

En accord avec les études précédentes, nous avons montré une augmentation de la prolifération cellulaire dans la composante IDC-P par rapport à la composante infiltrante (28). De plus, nous avons observé une hétérogénéité d'expression spatiale au sein de l'IDC-P, Ki67 et p53 étant plus exprimés en périphérie des foyers intraductaux. Ces données sont en accord avec une étude ancienne retrouvant une expression plus importante du marqueur de prolifération Ki67 en périphérie de la lésion (30).

Nous avons mis en évidence une diminution de l'intensité d'expression du RA dans la composante intraductale par rapport à la composante infiltrante, avec également une hétérogénéité d'expression au sein de l'IDC-P, correspondant à une perte d'intensité du RA au centre des foyers intraductaux. Ces résultats sont en accord avec une étude précédente retrouvant une expression plus importante du RA en périphérie de la lésion. (30). Au centre des foyers, il existe également une diminution de l'expression d'ERG. L'expression de ERG étant conditionnée à l'expression du RA dans les CaP avec fusion *TMPRSS2-ERG*, il est normal d'observer une association entre ERG et RA. La diminution d'intensité d'expression du RA dans les foyers intraductaux et particulièrement au centre de ceux-ci, pourrait expliquer la faible sensibilité du carcinome intraductal à la déprivation hormonale (31).

Nous avons observé une augmentation de l'expression de GLUT1 dans la composante intraductale par rapport à la composante infiltrante. GLUT1 est un transporteur de glucose fréquemment surexprimé dans de nombreux types de cancers (32). Dans le cancer de la prostate, l'expression de GLUT1 est associée à un switch métabolique vers la consommation de glucose (effet Warburg) survenant aux stades avancés de la maladie, et particulièrement dans les CaP résistants à la castration (33). L'expression de GLUT-1, induit par l'hypoxie, est également considérée comme un marqueur d'hypoxie, là encore, conséquence du switch métabolique vers une utilisation du glucose anaérobie. Une étude récente portant sur 1 cas de CaP avec contingent intraductal a mis en évidence par analyse transcriptomique spatiale une augmentation d'expression du marqueur d'hypoxie HIF-1-alpha dans la composante intraductale (29).

Dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé d'expression d'HIF-1-alpha ni de l'anhydrase carbonique 9 (CAIX), autre marqueur d'hypoxie, que ce soit au niveau du contingent infiltrant ou du contingent intraductal. Il est possible que ces deux marqueurs soient peu sensibles pour évaluer l'hypoxie dans le CaP. Au sein du contingent intraductal, l'expression de GLUT1 est limitée à la partie centrale, qui, en l'absence de vascularisation de la niche intraductale, s'avère être la zone la plus hypoxique. Nous retrouvons donc une association inverse entre GLUT1 et l'expression du RA dans la composante intraductale. En sus de sa dépendance à l'hypoxie, il a également été montré que GLUT1 pouvait être un gène cible de l'activation du récepteur aux androgènes (34). De ce fait, la diminution d'intensité d'expression du RA dans les secteurs exprimant GLUT1 pourrait être due à un rétrocontrôle négatif.

Notre étude a également mis en évidence une augmentation de l'expression de PD-L1 dans la composante intraductale par rapport à la composante infiltrante. Au sein du contingent intraductal, l'expression de PD-L1 est limitée à la partie centrale. Dans un grand nombre de cancers, l'expression de PD-L1 permet aux cellules tumorales et parfois aux cellules myéloïdes du stroma d'atténuer la réponse antitumorale de l'hôte (35). L'immunothérapie ciblant l'axe PD-1/PD-L1 donne de bons résultats dans les tumeurs immunogènes exprimant PD-L1, dites « tumeurs chaudes ». A l'inverse, les CaP sont considérées dans leur ensemble comme des tumeurs froides, avec peu d'immunogénicité, avec peu ou pas d'effet de l'immunothérapie (35). L'expression de PD-L1 semble augmentée dans les CaP de mauvais pronostic, incluant les cancers métastatiques résistants à la castration (35–37). L'expression de PD-L1 limitée à la partie centrale des foyers d'IDC suggère un lien avec l'hypoxie. En effet, il a été montré que la culture de cellules cancéreuses de prostate en conditions hypoxiques augmentait l'expression de PD-L1 (36). De plus, certaines cytokines produites par les cellules immunes, lymphocytes et macrophages semblent également contrôler l'expression de PD-L1 (38). Il paraît donc intéressant comme perspective de rechercher une corrélation au sein des foyers d'IDC-P entre l'expression de PD-L1 et la présence d'une population immune incluant les lymphocytes T, les macrophages associés aux tumeurs et les cellules dendritiques.

Malgré une faible réponse globale des CaP à l'immunothérapie, l'efficacité du traitement est augmentée dans les tumeurs « mismatch repair » déficientes (dMMR). Le taux de CaP dMMR est environ de 3%, et le phénotype dMMR peut être acquis lors de l'évolution du cancer (39). Dans notre étude portant sur des CaP localisés sans traitement antérieur, 3 patients sur 71 (4.2%) avaient une perte d'expression d'un ou plusieurs gènes MMR dans la composante infiltrante et la composante intraductale. De plus, 3 autres patients avaient une perte d'expression de MSH2 (plus ou moins MLH1) limitée à la partie centrale de la composante intraductale, sans perte d'expression de la composante infiltrante, avec donc un taux de dMMR totale ou partielle de 8.4%. L'association entre phénotype dMMR et architecture intraductale est confortée par une étude précédente montrant que 23% des CaP dMMR avaient une composante intraductale (40). L'ensemble de ces données suggèrent que les CaP avec composante intraductale pourraient avoir une sensibilité plus importante aux traitements immunomodulateurs. Cette sensibilité devrait être étudiée en fonction de l'expression dans ces tumeurs de PD-L1 et des gènes MMR.

En conclusion, nos résultats suggèrent que l'IDC-P est bien affiliée à la composante infiltrante, et diffère dans certains cas de celle-ci par l'acquisition de marqueurs d'agressivité. De plus, deux zones distinctes sont identifiées dans la composante intraductale, d'une part une zone périphérique siège de la prolifération cellulaire et de la signalisation du RA, d'autre part une zone centrale exprimant des marqueurs liés à l'hypoxie.

PERSPECTIVES

Dans cette étude, nous avons sélectionné plusieurs anticorps et, par conséquent, plusieurs protéines afin de mettre en évidence leur expression spatiale au sein de la niche intra-ductale. Ainsi, notre analyse se concentre sur un nombre restreint de protéines, limité à celles sélectionnées pour cette étude. Pour aller au-delà de cette limitation, une analyse plus approfondie par transcriptomique spatiale a été réalisée sur 7 patients (non inclus dans cette étude), dont les résultats sont en cours. Cette approche permettra de cartographier l'expression d'une multitude de gènes tout en conservant la localisation précise de leur expression dans la niche intra-ductale.

Par ailleurs, il serait particulièrement intéressant, à l'avenir, de comparer l'expression des gènes ou des protéines entre les IDC-P comportant une composante de haut grade, une composante de bas grade ou encore les IDC-P isolés. Une telle comparaison pourrait permettre d'identifier des biomarqueurs associés au grade tumoral, contribuant ainsi à une meilleure stratification des patients et à l'adaptation des stratégies thérapeutiques. En effet, nous pensons qu'une différence significative peut être observée selon que le CaP associé est de haut grade, de bas grade ou inexistant, ce qui pourrait enrichir la compréhension des mécanismes biologiques impliqués dans l'agressivité et l'évolution des IDC-P.

REFERENCES

1. Cancer IND. Données globales [Internet]. 2024 [cité 25 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/professionnels-de-sante/statistiques-et-chiffres-sur-les-cancers/epidemiologie-des-cancers/donnees-globales>
2. Kench JG, Amin MB, Berney DM, Compérat EM, Cree IA, Gill AJ, et al. WHO Classification of Tumours fifth edition: evolving issues in the classification, diagnosis, and prognostication of prostate cancer. *Histopathology*. oct 2022;81(4):447-58.
3. Porter LH, Lawrence MG, Ilic D, Clouston D, Bolton DM, Frydenberg M, et al. Systematic Review Links the Prevalence of Intraductal Carcinoma of the Prostate to Prostate Cancer Risk Categories. *Eur Urol*. oct 2017;72(4):492-5.
4. Hollemans E, Verhoef EI, Bangma CH, Rietbergen J, Roobol MJ, Helleman J, et al. Clinical outcome comparison of Grade Group 1 and Grade Group 2 prostate cancer with and without cribriform architecture at the time of radical prostatectomy. *Histopathology*. avr 2020;76(5):755-62.
5. Khani F, Wobker SE, Hicks JL, Robinson BD, Barbieri CE, De Marzo AM, et al. Intraductal carcinoma of the prostate in the absence of high-grade invasive carcinoma represents a molecularly distinct type of in situ carcinoma enriched with oncogenic driver mutations. *J Pathol*. 2019;249(1):79-89.
6. Shah RB, Nguyen JK, Przybycin CG, Reynolds JP, Cox R, Myles J, et al. Atypical intraductal proliferation detected in prostate needle biopsy is a marker of unsampled intraductal carcinoma and other adverse pathological features: a prospective clinicopathological study of 62 cases with emphasis on pathological outcomes. *Histopathology*. sept 2019;75(3):346-53.
7. Lotan TL, Gumuskaya B, Rahimi H, Hicks JL, Iwata T, Robinson BD, et al. Cytoplasmic PTEN Protein Loss Distinguishes Intraductal Carcinoma of the Prostate from High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. avr 2013;26(4):587-603.
8. Morais CL, Herawi M, Toubaji A, Albadine R, Hicks J, Netto GJ, et al. PTEN loss and ERG protein expression are infrequent in prostatic ductal adenocarcinomas and concurrent acinar carcinomas. *The Prostate*. oct 2015;75(14):1610-9.
9. Morais CE, Gurgel DC, Teixeira AC, Mattos TVA, Silva AVA da, Tavora F. Prevalence of ERG expression and PTEN loss in a Brazilian prostate cancer cohort. *Braz J Med Biol Res*. 5 déc 2019;52:e8483.
10. Miyai K, Divatia MK, Shen SS, Miles BJ, Ayala AG, Ro JY. Heterogeneous clinicopathological features of intraductal carcinoma of the prostate: a comparison between « precursor-like » and « regular type » lesions. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(5):2518-26.
11. Shah RB, Magi-Galluzzi C, Han B, Zhou M. Atypical cribriform lesions of the prostate: relationship to prostatic carcinoma and implication for diagnosis in prostate biopsies. *Am J Surg Pathol*. avr 2010;34(4):470-7.

12. Kato M, Hirakawa A, Kobayashi Y, Yamamoto A, Ishida R, Sano T, et al. The influence of the presence of intraductal carcinoma of the prostate on the grade group system's prognostic performance. *The Prostate*. juill 2019;79(10):1065-70.
13. Rijstenberg LL, Hansum T, Hollemans E, Kweldam CF, Kümmerlin IP, Bangma CH, et al. Intraductal carcinoma has a minimal impact on Grade Group assignment in prostate cancer biopsy and radical prostatectomy specimens. *Histopathology*. nov 2020;77(5):742-8.
14. Watts K, Li J, Magi-Galluzzi C, Zhou M. Incidence and clinicopathological characteristics of intraductal carcinoma detected in prostate biopsies: a prospective cohort study. *Histopathology*. oct 2013;63(4):574-9.
15. Robinson BD, Epstein JI. Intraductal carcinoma of the prostate without invasive carcinoma on needle biopsy: emphasis on radical prostatectomy findings. *J Urol*. oct 2010;184(4):1328-33.
16. Guo CC, Epstein JI. Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: Histologic features and clinical significance. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. déc 2006;19(12):1528-35.
17. Miura N, Mori K, Mostafaei H, Quhal F, Motlagh RS, Pradere B, et al. The Prognostic Impact of Intraductal Carcinoma of the Prostate: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. nov 2020;204(5):909-17.
18. van Leenders GJLH, Kweldam CF, Hollemans E, Kümmerlin IP, Nieboer D, Verhoef EI, et al. Improved Prostate Cancer Biopsy Grading by Incorporation of Invasive Cribriform and Intraductal Carcinoma in the 2014 Grade Groups. *Eur Urol*. févr 2020;77(2):191-8.
19. Masoomian M, Downes MR, Sweet J, Cheung C, Evans AJ, Fleshner N, et al. Concordance of biopsy and prostatectomy diagnosis of intraductal and cribriform carcinoma in a prospectively collected data set. *Histopathology*. févr 2019;74(3):474-82.
20. Downes MR, Xu B, van der Kwast TH. Cribriform architecture prostatic adenocarcinoma in needle biopsies is a strong independent predictor for lymph node metastases in radical prostatectomy. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. mai 2021;148:432-9.
21. Yu Y, Lajkosz K, Finelli A, Fleshner N, van der Kwast TH, Downes MR. Impact of cribriform pattern 4 and intraductal prostatic carcinoma on National Comprehensive Cancer Network (NCCN) and Cancer of Prostate Risk Assessment (CAPRA) patient stratification. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. nov 2022;35(11):1695-701.
22. Bernhardt M, Kristiansen G. Molecular Alterations in Intraductal Carcinoma of the Prostate. *Cancers*. 22 nov 2023;15(23):5512.
23. Lozano R, Salles DC, Sandhu S, Aragón IM, Thorne H, López-Campos F, et al. Association between BRCA2 alterations and intraductal and cribriform histologies in prostate cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. avr 2021;147:74-83.
24. Zhao J, Sun G, Zhu S, Dai J, Chen J, Zhang M, et al. Circulating tumour DNA reveals genetic traits of patients with intraductal carcinoma of the prostate. *BJU Int*. mars 2022;129(3):345-55.

25. Chua MLK, Lo W, Pintilie M, Murgic J, Lalonde E, Bhandari V, et al. A Prostate Cancer « Nimbus »: Genomic Instability and SChLAP1 Dysregulation Underpin Aggression of Intraductal and Cribriform Subpathologies. *Eur Urol*. nov 2017;72(5):665-74.
26. Vormittag-Nocito E, Acosta AM, Agarwal S, Narayan KD, Kumar R, Al Rasheed MRH, et al. In-Depth Comparison of Genetic Variants Demonstrates a Close Relationship Between Invasive and Intraductal Components of Prostate Cancer. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. juin 2023;36(6):100130.
27. Taylor CT, Colgan SP. Regulation of immunity and inflammation by hypoxia in immunological niches. *Nat Rev Immunol*. déc 2017;17(12):774-85.
28. Zhao J, Xu N, Zhu S, Nie L, Zhang M, Zheng L, et al. Genomic and Evolutionary Characterization of Concurrent Intraductal Carcinoma and Adenocarcinoma of the Prostate. *Cancer Res*. 2 janv 2024;84(1):154-67.
29. Watanabe R, Miura N, Kurata M, Kitazawa R, Kikugawa T, Saika T. Genetic Analysis of Intraductal Carcinoma of the Prostate Detected in High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia Cases. *Cureus*. déc 2024;16(12):e76165.
30. Cohen RJ, McNeal JE, Baillie T. Patterns of differentiation and proliferation in intraductal carcinoma of the prostate: Significance for cancer progression. *The Prostate*. 2000;43(1):11-9.
31. Chen Z, Chen N, Shen P, Gong J, Li X, Zhao T, et al. The presence and clinical implication of intraductal carcinoma of prostate in metastatic castration resistant prostate cancer. *The Prostate*. sept 2015;75(12):1247-54.
32. Zambrano A, Molt M, Uribe E, Salas M. Glut 1 in Cancer Cells and the Inhibitory Action of Resveratrol as A Potential Therapeutic Strategy. *Int J Mol Sci*. 9 juill 2019;20(13):3374.
33. Gonzalez-Menendez P, Hevia D, Mayo JC, Sainz RM. The dark side of glucose transporters in prostate cancer: Are they a new feature to characterize carcinomas? *Int J Cancer*. 15 juin 2018;142(12):2414-24.
34. Wang J, Xu W, Wang B, Lin G, Wei Y, Abudurexiti M, et al. GLUT1 is an AR target contributing to tumor growth and glycolysis in castration-resistant and enzalutamide-resistant prostate cancers. *Cancer Lett*. 10 août 2020;485:45-55.
35. Calagua C, Russo J, Sun Y, Schaefer R, Lis R, Zhang Z, et al. Expression of PD-L1 in Hormone-naïve and Treated Prostate Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Abiraterone Acetate plus Prednisone and Leuprolide. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 nov 2017;23(22):6812-22.
36. Palicelli A, Bonacini M, Croci S, Magi-Galluzzi C, Cañete-Portillo S, Chaux A, et al. What Do We Have to Know about PD-L1 Expression in Prostate Cancer? A Systematic Literature Review. Part 2: Clinic-Pathologic Correlations. *Cells*. 14 nov 2021;10(11):3165.
37. Haffner MC, Guner G, Taheri D, Netto GJ, Palsgrove DN, Zheng Q, et al. Comprehensive Evaluation of Programmed Death-Ligand 1 Expression in Primary and Metastatic Prostate Cancer. *Am J Pathol*. juin 2018;188(6):1478-85.

38. Xanthopoulou ET, Kakouratos C, Nanos C, Gkegka AG, Kalaitzis C, Giatromanolaki A, et al. HIF1 α -dependent and independent pathways regulate the expression of PD-L1 in prostate cancer. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. 17 avr 2023;40(5):151.
39. Abida W, Cheng ML, Armenia J, Middha S, Autio KA, Vargas HA, et al. Analysis of the Prevalence of Microsatellite Instability in Prostate Cancer and Response to Immune Checkpoint Blockade. *JAMA Oncol*. 1 avr 2019;5(4):471-8.
40. Antonarakis ES, Shaikat F, Isaacsson Velho P, Kaur H, Shenderov E, Pardoll DM, et al. Clinical Features and Therapeutic Outcomes in Men with Advanced Prostate Cancer and DNA Mismatch Repair Gene Mutations. *Eur Urol*. mars 2019;75(3):378-82.

DUPUIS Rodolphe

Nombre de pages : 39 – tableaux : 6 – figures : 6

Résumé :

Introduction : Le carcinome intraductal de la prostate (IDC-P) est souvent considéré comme une propagation rétrograde d'un cancer de prostate (CaP) invasif dans les canaux, et sa présence est associée à un pronostic sombre. Peu d'études ont évalué un différentiel d'expression entre l'IDC-P et la composante infiltrante, et l'hétérogénéité d'expression au sein des foyers d'IDC-P n'est pas connue.

Matériel et Méthodes : Nous avons étudié 79 cas de CaP avec composante intraductale traités par prostatectomie dans le service d'Urologie du CHRU de Tours de 2021 à 2023. Des blocs de TMA ont été construits avec les composantes intraductales et infiltrantes, et utilisés pour l'analyse immunohistochimique de marqueurs impliqués dans le cycle cellulaire, la signalisation androgénique, l'hypoxie, la réparation de l'ADN et les check-points immuns.

Résultats : Il existe une bonne concordance d'expression entre les 2 composantes pour ERG, PTEN, p53, ainsi que pour les gènes MMR qui montrent néanmoins dans certains cas une perte limitée à la composante intraductale. On observe une augmentation significative de l'expression de Ki67, PD-L1 et GLUT1 dans l'IDC-P par rapport à la composante infiltrante. Il existe de plus une hétérogénéité spatiale d'expression de certains marqueurs au sein de l'IDC-P : Ki67, ERG, RA et p53 sont davantage exprimés en périphérie, tandis que l'expression de PD-L1 et GLUT1 se limite à la partie centrale.

Conclusions : Nos résultats sont en faveur d'une filiation entre le CaP infiltrant et l'IDC-P, et montrent une expression accrue de marqueurs liés à l'agressivité dans le contingent intraductal. L'hétérogénéité spatiale au sein de l'IDC-P suggère un degré d'hypoxie augmentée au centre de la lésion. L'expression accrue de PD-L1 et la perte d'expression de certains gènes MMR dans l'IDC-P suggèrent une sensibilité accrue aux traitements immunomodulateurs.

Mots clés : cancer de prostate, carcinome intraductal de la prostate, biomarqueurs

Jury :

Président du Jury : Professeur Serge GUYETANT

Directeur de thèse : Professeure Gaëlle FROMONT-HANKARD

Membres du Jury : Docteur Benjamin FAIVRE D'ARCIER

Docteur Jean-Frédéric BRUCH

Date de soutenance : 10 décembre 2025