



HAL
open science

La TEP-TDM à la fluorocholine dans le bilan d'hyperparathyroïdie primaire : expérience amiénoise

Trevor Shields

► **To cite this version:**

Trevor Shields. La TEP-TDM à la fluorocholine dans le bilan d'hyperparathyroïdie primaire : expérience amiénoise. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02359234

HAL Id: dumas-02359234

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02359234>

Submitted on 12 Nov 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

UFR de Médecine d'Amiens

Année 2019

N° 2019 - 94

**LA TEP-TDM A LA FLUOROCHOLINE
DANS LE BILAN D'HYPERPARATHYROÏDIE PRIMAIRE :
EXPERIENCE AMIENOISE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 10 septembre 2019

Pour obtenir le diplôme d'Etat de

DOCTEUR EN MEDECINE

DES Médecine Nucléaire

Par

Trevor SHIELDS

Président du jury :

Monsieur le Professeur Marc-Etienne MEYER

Membres du jury :

Madame le Professeur Rachel DESAILLOUD

Monsieur le Professeur Cyril PAGE

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Isabelle EL ESPER

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Marc-Etienne MEYER

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Médecine nucléaire et traitement d'image)
Chef du service de médecine nucléaire et traitement de l'image
Pôle Imagerie

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et de présider ce jury, soyez assuré de mon plus sincère respect et de ma gratitude. Merci pour votre humanité, votre patience, votre bienveillance et votre écoute pendant mes années d'internat.

Madame le Professeur Rachel DESAILLOUD

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques)

*Vous me faites l'honneur de juger ce travail et de participer à ce jury de thèse.
Je vous prie d'accepter mes plus sincères remerciements et mon profond respect.*

Monsieur le Professeur Cyril PAGE

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(ORL)

*Vous me faites l'honneur de juger ce travail et de participer à ce jury de thèse.
Je vous prie d'accepter mes plus sincères remerciements et mon profond respect.*

Madame le Docteur Isabelle EL ESPER

Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
(Médecine nucléaire)

Vous m'avez fait l'immense honneur de diriger ce travail malgré votre emploi du temps déjà chargé. J'ai énormément appris et j'apprends encore à vos côtés. Merci pour tout.

A ma famille,

Merci à ma mère, qui a fait preuve d'un courage et d'une force extraordinaires à élever seule quatre enfants pas toujours très coopérants, qui les a aimé inconditionnellement et sans qui aucun d'eux ne serait là où il en est aujourd'hui. Nous te devons toutes nos réussites.

Merci à mon père, qui malgré la distance a toujours montré son amour et son soutien.

Merci à mes frères et sœur, nous avons une famille incroyablement soudée et incroyable tout court. Je suis extrêmement fier de ce qu'on est tous devenus. Je n'aurais pas pu rêver mieux. Merci à mes belles-sœurs et beau-frère de vous supporter.

Merci à Loulou, notre super-tante. Ce ne sont que des bons souvenirs avec toi, merci de ta gentillesse. Nous avons tous beaucoup de chance de t'avoir dans nos vies.

Merci à mes tantes Michèle, Lianne et Jenny pour toutes ces vacances passées ensemble.

Merci à Mémé Leslie, une grand-mère hors pair. Chaque moment passé avec toi n'est que bonheur. La distance n'a pas entamé l'amour que tu nous as toujours porté et c'est réciproque.

Merci à Mamie, Pépé et Grandpa, je ne les oublierai pas.

Merci à Jody, une belle-mère exemplaire et aimante.

Merci à ma belle-famille, vous avez toujours été d'une gentillesse sans limite.

A mes amis,

Merci à Vincent, Jonathan et Urbain. Plus que des amis, des frères.

Merci à Charly, lui aussi adopté par toute la famille depuis bien longtemps.

Marine, malgré le temps et la distance tu es toujours là. Notre amitié compte énormément pour moi. Merci.

Charlotte, on ne compte plus les années depuis qu'on se connaît. Ma porte sera toujours ouverte pour toi.

Lola et Claire, mes compagnones d'infortune. Ces années d'études auraient été bien différentes si je ne vous avais pas rencontrées.

Merci à Iggy, Tom et Kathy, les amis de la fac de la première heure. Toutes mes amitiés à Solène, Camille et Jimmy que j'apprécie beaucoup.

Merci à Wahb et Elodie, des amis en or. Que de bons moments passés ensemble.

Merci à mes amis Amiénois : Thémis, Massi, Yassine, Brahim, Walid.

Nico, on s'est bien marré quand même, merci.

Merci à mes amis d'ici et d'ailleurs, d'hier et d'aujourd'hui : Yacine, Jérôme, Sylvère, Adrien, Olivier, Jules, Romain, Christopher et les autres.

Merci aux amis de Saclay, tout particulièrement les pensionnaires de l'Abbaye, Marion et Nicolas, Ahmed et Benjamin. De supers moments passés ensemble. Une pensée également pour David, Chloé, Thibault, Marie-Soline, Blandine, Carole, Laurine et les autres. J'ai hâte de vous revoir en congrès ou ailleurs.

Merci à Albane, pour ta confiance, ta gentillesse et bravo pour le travail que tu as accompli. Tu es un exemple à suivre.

Merci à Julie, de m'avoir appris presque tout ce que je sais sur notre beau métier et d'avoir été une véritable alliée pendant ces années d'internat.

Merci à Olivier, pour 6 mois qui resteront parmi les meilleurs de mon internat. On se reverra je n'en doute pas.

Merci à mes co-internes de compétition Romain, Etienne et Pauline. Une sacrée équipe, j'espère pouvoir travailler avec vous encore longtemps.

Merci à Chalabia, tu as sauvé le service et nous sommes tous très heureux de t'avoir.

Merci à tous les babistes Mélanie, Muriel, Val, Greg, Max, Sam, Hugo, Loreen. Cet été à Paris fut mémorable. Merci Marie-Odile pour tout ce que vous m'avez transmis.

Merci à toute l'équipe du CCN, vous m'offrez un dernier stage inoubliable. Merci Nicolas-aniki, un co-interne au top.

Une pensée toute particulière pour Lazhar, qui a été un excellent mentor et que tout le monde regrette.

Merci à Véronique, pour tout ce que vous m'avez transmis.

Merci à Pascal et Roger, mes ingénieurs préférés. Travailler en votre compagnie a été un réel plaisir.

Merci à Nicolas notre Radiopharmacien, le service a de la chance de t'avoir.

Merci à toute l'équipe du service de médecine nucléaire du CHU d'Amiens, passée ou présente : Sophie, Elsa, Pascale, Marie-Christine, Fanny, Claudette, Benoît, Carole, Brenda, Marie-Paule, Zaza, Mimi, Chouchou, Anita, Mathieu, Simon, Xavier, Gabriel, Laurens, Nono, Bruno, Sophie, Guy, Antoine, Corinne.

Enfin, merci à Sandrine, la femme de ma vie. Quelle chance j'ai eu de te rencontrer. Merci de ton soutien indéfectible. Notre vie va enfin pouvoir commencer.

Liste des abréviations :

Par ordre alphabétique,

AMM : autorisation de mise sur le marché

CCAM : classification commune des actes médicaux

FCH : fluorocholine

FDG : fluorodésoxyglucose

HAS : haute autorité de santé

HPT : hyperparathyroïdie

HPTP : hyperparathyroïdie primaire

HPTS : hyperparathyroïdie secondaire

HPTT : hyperparathyroïdie tertiaire

IMC : indice de masse corporelle

IRM : imagerie par résonance magnétique

MDRD : modification of diet in renal disease

NEM : néoplasie endocrinienne multiple

PDL : produit dose longueur

PSMA : *prostate-specific membrane antigen*

PTH : parathormone

TDM : tomодensitométrie

TEMP-TDM : tomoscintigraphie par émission monophotonique - tomодensitométrie

TEP : tomographie par émission de positons / tomographe par émission de positons

TEP-FCH : tomographie par émission de positons à la fluorocholine

TEP-FDG : tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose

TEP-TDM : tomographie par émission de positons – tomодensitométrie

SiPM : photomultiplicateur en Silicium

TOF : *time of flight* ou temps de vol

OSEM : *ordered subset expectation maximization*

Table des matières

INTRODUCTION	10
1. Contexte	10
2. Les parathyroïdes	10
2.1 Physiologie.....	10
2.2 Anatomie, embryologie et histologie	11
3. Hyperparathyroïdie.....	14
3.1 Etiologies et physiopathologie	15
3.1.1 Hyperparathyroïdie primaire.....	15
3.1.2 Hyperparathyroïdie secondaire.....	15
3.1.3 Hyperparathyroïdie tertiaire.....	16
3.2 Diagnostic	16
3.2.1 Clinique.....	16
3.2.2 Biologie	17
3.2.3 Imagerie	19
3.2.4 Anatomopathologie.....	27
3.2.5 Diagnostics différentiels	29
3.3 Traitement	30
3.3.1 Chirurgical	30
3.3.2 Médical.....	32
4. TEP à la Fluorocholine.....	32
4.1 Principe général de la TEP	32
4.2 Radioactivité β^+	33
4.3 Détection	33
4.4 Reconstruction	34
4.5 Quantification	35

4.6 La Fluorocholine	37
4.6.1 Métabolisme	37
4.6.2 Répartition et élimination physiologiques	37
4.6.3 Indications et contre-indications	38
4.7 Tomodensitométrie	39
4.8 Irradiation	39
4.9 Protocole d'acquisition des images.....	40
4.10 Interprétation des images.....	40
5. Objectifs.....	41
MATERIEL ET METHODES	42
1. Population.....	42
2. Protocoles d'acquisition	43
2.1 TEP1	44
2.2 TEP2	44
3. Interprétation des images.....	45
4. Calcul des performances	45
5. Mesures quantitatives	46
RESULTATS	48
1. Population.....	48
2. Bilan préopératoire conventionnel.....	49
3. TEP-FCH.....	51
4. Chirurgie	53
5. Histologie	56
6. Suivi des patients	57
7. Performances de la TEP-FCH.....	58
8. Mesures quantitatives.....	60
8.1 Comparaison des acquisitions précoces et tardives.....	60

8.2 Comparaison de la TEP1 et TEP2	63
8.3 Recherche de corrélations	64
DISCUSSION	65
1. Revue de la littérature	65
2. Critique des méthodes	66
3. Analyse des résultats.....	67
4. Protocole d'acquisition	70
5. Place de la TEP-FCH.....	72
CONCLUSION	75
BIBLIOGRAPHIE	76
RESUME	82

Introduction

1. Contexte

L'hyperparathyroïdie (HPT) est un désordre endocrinologique fréquent défini par une concentration anormalement élevée d'hormone parathyroïdienne ou parathormone (PTH) dans le sang. L'hyperparathyroïdie primaire (HPTP) concerne 1 patient sur 10 000 et est nettement plus fréquente chez la femme de plus de 50 ans avec une prévalence de 1/500 dans cette population.

Le traitement de première intention de l'HPTP est chirurgical mais le succès de la chirurgie nécessite au préalable d'avoir localisé précisément la ou les lésion(s) causale(s) grâce à un bilan d'imagerie préchirurgical. Ce bilan comporte classiquement une échographie cervicale et une scintigraphie des parathyroïdes au sestamibi et la chirurgie est réalisée préférentiellement lorsque les deux imageries sont positives et concordantes.

Depuis quelques années, la Tomographie par Emission de Positons à la ^{18}F -Fluorocholine (TEP-FCH) prend une place croissante dans ce bilan en particulier dans les cas où l'échographie et la scintigraphie sont négatives et/ou discordantes ou après échec d'une chirurgie. Elle est notamment pratiquée dans ce contexte au CHU Amiens-Picardie depuis 2016 à la demande et en accord avec les spécialistes de la pathologie parathyroïdienne.

Ce travail rapporte l'expérience du service de médecine nucléaire du CHU Amiens-Picardie dans la pratique de la TEP-FCH dans cette indication relativement récente.

2. Les parathyroïdes

2.1 Physiologie

Les parathyroïdes sont des glandes endocrines ayant pour rôle la sécrétion de la PTH, hormone régulant le métabolisme phosphocalcique avec principalement un effet hypercalcémiant par trois axes :

- augmentation de l'absorption intestinale de calcium,
- stimulation de l'activité ostéoclastique causant un relargage sanguin de calcium,
- augmentation de la réabsorption tubulaire de calcium au niveau des reins.

La PTH a aussi un effet hypophosphorémiant et hyperphosphaturiant car le calcium réabsorbé par les tubules rénaux est échangé contre du phosphore.

En situation physiologique, la sécrétion de PTH est régulée par rétrocontrôle négatif en fonction de la calcémie. En cas d'hypercalcémie la sécrétion de PTH diminue et inversement en cas d'hypocalcémie la sécrétion de PTH augmente.

La PTH est produite par les cellules principales de la parathyroïde au départ sous la forme de pré-pro-PTH puis s'ensuit une série de clivages enzymatiques jusqu'à sa forme finale.

Deux autres hormones régulent le métabolisme phosphocalcique : la vitamine D dans sa forme active (1,25-dihydroxycholecalciférol) produite au niveau du rein, ayant un effet hypercalcémiant et la thyrocalcitonine produite par les cellules C de la thyroïde, ayant un effet hypocalcémiant.

2.2 Anatomie, embryologie et histologie

Physiologiquement, l'Homme possède 4 glandes parathyroïdes paires et symétriques, situées dans la région cervicale à la face postérieure de la glande thyroïde : 2 parathyroïdes supérieures droite et gauche et 2 parathyroïdes inférieures droite et gauche (fig. 1). Le nombre de parathyroïdes peut varier chez certains individus de trois à cinq.

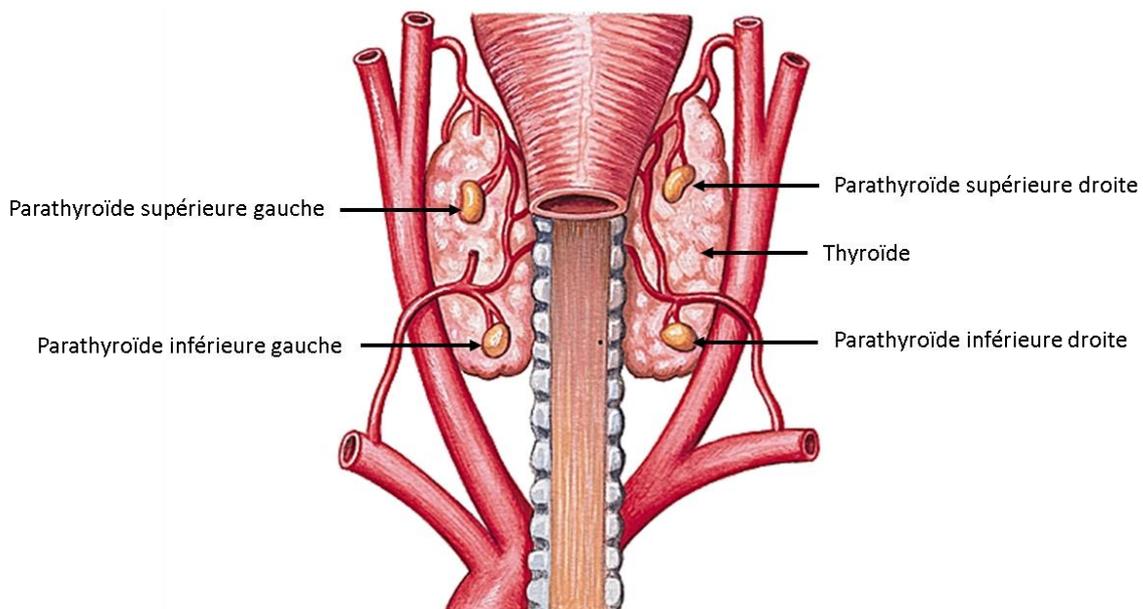


Figure 1 : Schéma de la situation anatomique des glandes parathyroïdes dans le cou en vue postérieure (1).

Embryologiquement, les glandes parathyroïdes sont issues des 3^e et 4^e poches branchiales entoblastiques, tout comme le thymus, et apparaissent sous la forme de quatre ébauches parathyroïdiennes au cours des 6^e et 7^e semaines de développement.

Les ébauches parathyroïdiennes migrent à partir de la 8^e semaine de développement, celles qui sont dérivées de la 3^e poche se placent en arrière des pôles inférieurs des lobes thyroïdiens pour devenir les parathyroïdes inférieures (P3) et celles qui sont dérivées de la 4^e poche se placent en arrière des pôles supérieurs des lobes thyroïdiens pour devenir les parathyroïdes supérieures (P4).

Chez certains sujets la migration peut se faire de manière aberrante avec pour conséquence une ou plusieurs parathyroïde(s) ectopique(s). Les parathyroïdes ectopiques peuvent être retrouvées de l'angle mandibulaire (absence de migration) jusqu'à hauteur de la croise aortique et les localisations les plus fréquentes sont : le médiastin antérieur (en particulier la loge thymique), les espaces rétro-trachéal, rétro-pharyngien et rétro-œsophagien. La position intra-thyroïdienne est décrite mais reste rare (2).

Les parathyroïdes surnuméraires lorsqu'elles existent sont d'ailleurs fréquemment en situation ectopique dans la loge thymique.

Les parathyroïdes sont classiquement de forme ovoïde et mesurent en moyenne 5 mm de long, 2 à 3 mm de diamètre transversal, correspondant grossièrement au volume d'un grain de riz et pèsent en moyenne 40 mg (fig. 2). Elles sont classiquement de couleur chamois, proche de la teinte de la graisse brune.



Figure 2 : Aspect macroscopique de quatre glandes parathyroïdes (1).

La parathyroïde est entourée d'une fine capsule fibreuse en contact étroit avec la capsule thyroïdienne et de laquelle se détachent des septas divisant la parathyroïde en lobules (fig. 3).

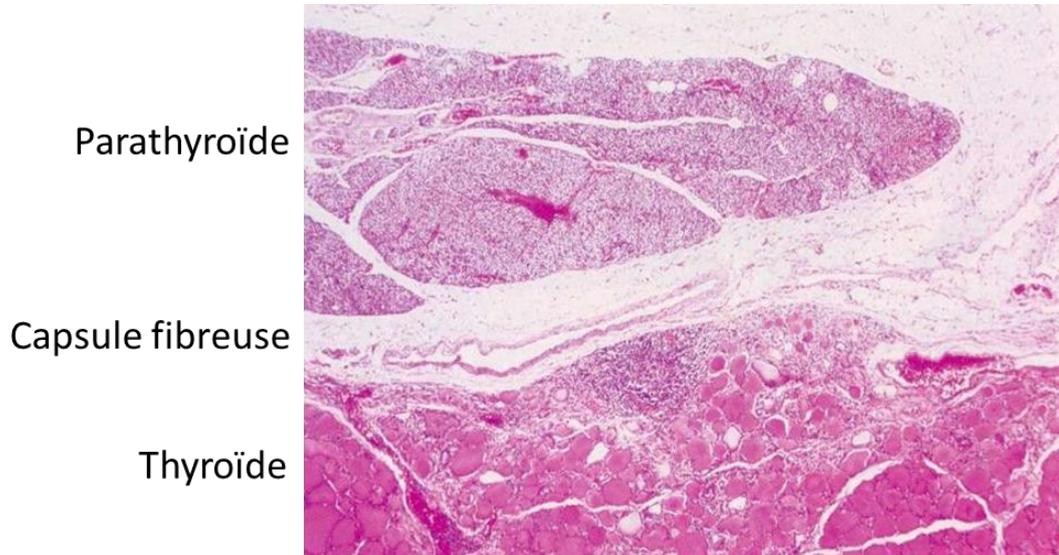


Figure 3 : Vue microscopique d'une parathyroïde normale divisée en lobules, avec sa capsule fibreuse et le parenchyme thyroïdien au contact. Coloration hématoxyline éosine safran (HES) (3).

Le parenchyme glandulaire parathyroïdien est composé de deux types de cellules :

- Les cellules principales : Mesurant 6 à 8 μm , elles sont prédominantes et sont responsables de la synthèse de la parathormone (fig. 4). Elles sont retrouvées sous deux aspects qui correspondent à deux états fonctionnels distincts :
 - Cellule principale sombre : Etat d'activité. Cellule arrondie avec un noyau rond central, cytoplasme de couleur pourpre en coloration hématoxyline-éosine-safran (HES). La densité élevée du cytoplasme est due à sa richesse en organites cellulaires et en grains de sécrétion.
 - Cellule principale claire : Etat de repos. Leur cytoplasme est pauvre en organites et en grains de sécrétion mais riche en vacuoles emplies de glycogène ou de lipides.
- Les cellules oxyphiles : mesurant 8 à 10 μm , riches en mitochondries avec un noyau petit parfois en voie de pycnose et un cytoplasme de couleur rouge en coloration HES

(fig. 4). Minoritaires, leur rôle n'est pas parfaitement établi, elles apparaissent à la puberté et leur nombre augmente avec l'âge. Elles sont retrouvées en nombre élevé dans les adénomes parathyroïdiens et joueraient donc un rôle dans la synthèse de PTH.

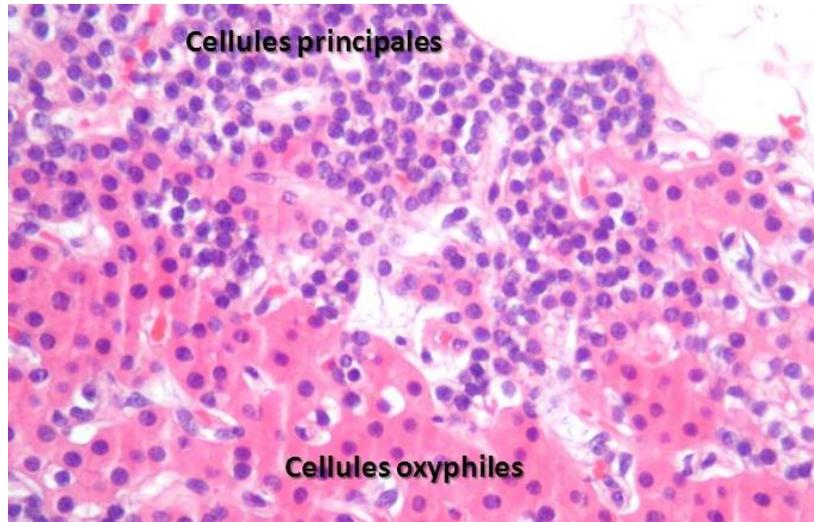


Figure 4 : Vue microscopique d'une parathyroïde normale où l'on distingue bien les cellules principales et les cellules oxyphiles séparées par quelques adipocytes. Coloration HES (3).

Le reste du tissu parathyroïdien est constitué de tissu conjonctif, dont la proportion en graisse augmente avec l'âge, de vaisseaux artériels, veineux et lymphatiques et de nerfs sympathiques et parasympathiques. La vascularisation des parathyroïdes est assurée dans la majorité des cas par des branches des artères et des veines thyroïdiennes. Le drainage lymphatique des parathyroïdes se fait vers les nœuds cervicaux profonds et paratrachéaux. L'innervation des parathyroïdes provient du plexus cervical et du nerf laryngé récurrent.

3. L'hyperparathyroïdie

On distingue trois types d'HPT :

- HPT primaire (HPTP).
- HPT secondaire (HPTS).
- HPT tertiaire (HPTT).

3.1 Etiologies et physiopathologie

3.1.1 Hyperparathyroïdie primaire

Les causes d'HPTP sont :

- L'adénome parathyroïdien dans 85 à 90% des cas. Il s'agit d'une tumeur bénigne hypersécrétante pouvant être unique ou multiple dont l'origine reste indéterminée dans la plupart des cas, on parle alors de forme sporadique. Des adénomes parathyroïdiens multiples ou un âge jeune doivent faire rechercher systématiquement une néoplasie endocrinienne multiple (NEM) sous-jacente.
- L'hyperplasie parathyroïdienne dans 10 à 15% des cas. Elle est définie par une augmentation en taille et une hyperactivité globale d'une ou plusieurs parathyroïdes et peut s'intégrer également dans une NEM.
- Le carcinome parathyroïdien dans approximativement 1% des cas dans les pays occidentaux et jusqu'à 5% des cas au Japon (4,5). Il s'agit d'une tumeur maligne rare représentant seulement 0,005% de tous les cancers (6) et pouvant être difficile à distinguer d'un adénome sur les seuls éléments cliniques, biologiques et d'imagerie. Cette tumeur évolue généralement lentement, pouvant envahir la thyroïde et être à l'origine de métastases ganglionnaires et à distance (osseuses, pulmonaires et hépatiques notamment). Le diagnostic de certitude repose sur l'analyse histologique de la pièce opératoire après exérèse chirurgicale complète.

3.1.2 Hyperparathyroïdie secondaire

La cause principale d'HPTS est l'insuffisance rénale chronique. En effet, la diminution de sécrétion de vitamine D est à l'origine d'une hypocalcémie qui stimule les parathyroïdes et cause l'augmentation de sécrétion de la PTH.

D'autres causes moins fréquentes d'HPTS sont la carence en vitamine D, la carence en apports calciques ou la malabsorption intestinale de calcium, la prise de biphosphonates ou de dénosumab. Le traitement de l'HPTS correspond au traitement de la cause et ne relève donc pas d'une prise en charge chirurgicale.

3.1.3 Hyperparathyroïdie tertiaire

L'HPTT correspond à l'autonomisation d'une ou plusieurs parathyroïdes après une période d'HPTS prolongée et non traitée. On retrouve alors un tableau similaire à celui d'une HPTP classiquement dans un contexte d'insuffisance rénale chronique et le traitement est le même. La TEP-FCH peut être indiquée chez ces patients si un traitement chirurgical est envisagé mais la complexité de la maladie et l'intrication des éventuelles comorbidités rend leur prise en charge diagnostique et thérapeutique particulièrement complexe.

Les HPTS et HPTT ne seront pas détaillées dans la suite de ce travail puisque sortant du spectre de l'étude.

3.2 Diagnostic

3.2.1 Clinique

L'HPTP est asymptomatique et de découverte fortuite sur un bilan biologique dans 80% des cas (7). Dans les autres cas on peut diviser les signes cliniques en deux groupes : ceux liés à l'hypercalcémie et ceux liés à l'HPT.

La plupart des signes cliniques rencontrés dans l'HPT sont en fait liés à l'hypercalcémie. En fonction de la vitesse d'installation et de la sévérité de celle-ci, deux tableaux sont possibles qui peuvent volontiers s'associer.

- Hypercalcémie aiguë, dont les signes peu spécifiques peuvent rendre le diagnostic difficile :
 - Altération de l'état général : Asthénie, anorexie, amaigrissement.
 - Troubles digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales, constipation.
 - Troubles psychiques : syndrome confusionnel, troubles cognitifs et de l'humeur, hallucinations.
 - Troubles rénaux : polyuro-polydipsie, déshydratation, insuffisance rénale aiguë.
 - Troubles cardiovasculaires : hypertension artérielle, tachycardie, anomalies électrocardiographiques.

- Hypercalcémie chronique :

- Insuffisance rénale chronique par néphrocalcinose secondaire à des dépôts tubulo-interstitiels de calcium.
- Coliques néphrétiques.
- Troubles cardio-vasculaires liés à des dépôts calciques dans les artères coronaires, les valves cardiaques et le myocarde.
- Signes osseux : douleurs articulaires et osseuses, chondrocalcinose articulaire par dépôts de calcium.

- Les signes cliniques liés à l'HPT réalisent le syndrome d'hypersécrétion de PTH qui comprend :

- Douleurs osseuses et fractures liées d'une part à la déminéralisation osseuse et d'autre part à une possible ostéite fibrokystique et/ou une ou plusieurs tumeurs brunes dont les caractéristiques seront détaillées dans la partie 3.2.3 Imagerie.
- Coliques néphrétiques secondaires à des lithiases rénales liées à l'hypercalciurie.

3.2.2 Biologie

- Le diagnostic biologique d'HPTP repose sur le dosage de la PTH intacte, également appelée PTH 1-84 car composée de 84 acides aminés, à opposer à la PTH 1-34 composée de 34 acides aminés qui ne contient que la portion active de l'hormone et est utilisée dans le traitement de l'ostéoporose sous le nom commercial de tériparatide.

La concentration normale de PTH 1-84 dans le sang chez l'adulte est comprise approximativement entre 15 et 65 pg/ml, ces valeurs pouvant différer sensiblement selon les techniques de dosage.

Or il existe des cas où l'hypercalcémie ne s'accompagne pas d'une PTH élevée. En effet dans certains cas d'HPTP, la calcémie est augmentée mais la PTH 1-84 est dans les limites de la normale. Cette association traduit tout de même un dysfonctionnement puisqu'une hypercalcémie devrait être associée à une PTH effondrée par rétrocontrôle négatif. Dans ces cas d'hypercalcémie avec PTH normale on parle de PTH « anormalement normale » ou inadaptée.

- Un bilan phosphocalcique doit être réalisé systématiquement pour préciser le diagnostic avec les dosages suivants :

- Calcémie : normalement comprise entre 2,1 et 2,6 mmol/l (ces normes peuvent varier selon les sources et les laboratoires), elle sera généralement augmentée en cas d'HPTP. Elle doit idéalement être couplée au dosage de l'albuminémie afin de calculer la calcémie corrigée selon la formule suivante :

$$\text{Calcémie corrigée} = \text{Calcémie mesurée} + 0,02 \times (40 - \text{Albuminémie})$$

Ceci permet de s'affranchir des fausses hypercalcémies et de ne pas passer à côté d'une hypercalcémie masquée par une hypoalbuminémie.

Le Calcium ionisé sanguin peut également être utilisé puisqu'il correspond au calcium actif et n'est pas lié à l'albumine, sa valeur normale est comprise entre 1,1 et 1,3 mmol/l.

- Calciurie : elle sera augmentée en cas d'HPTP (> 4 mmol/j).
- Phosphorémie : diminuée de manière inconstante ($< 0,8$ mmol/l).
- Phosphaturie : augmentée (> 30 mmol/j).
- Vitamine D : généralement diminuée, deux formes de la vitamine D peuvent être dosées : la forme inactive ou 25OH vitamine D (valeur normale comprise entre 30 et 80 ng/ml) et la forme active ou 1,25 dihydroxy-vitamine D (valeur normale comprise entre 20 et 80 pg/ml). C'est la forme inactive qui est dosée en routine.

- D'autres anomalies biologiques peuvent être retrouvées mais sont moins spécifiques : augmentation de la protéinurie des 24 heures, augmentation des phosphatases alcalines, acidose hyperchlorémique, augmentation de l'AMP cyclique urinaire.

- Le bilan biologique comprendra également une mesure de la clairance de la créatinine à la recherche d'une insuffisance rénale.

- Un examen biologique qui est quelque peu tombé en désuétude est le dosage de la PTH par cathétérisme veineux étagé. Il s'agit d'un examen invasif pouvant être indiqué en cas de difficultés diagnostiques ou après une première chirurgie inefficace. Il est réalisé sous anesthésie locale et nécessite une ponction de la veine fémorale afin de cathétériser de chaque côté les troncs veineux cervico-thoraciques. Des dosages étagés et bilatéraux de la PTH sont

réalisés afin de trouver un gradient de concentration, pouvant aider à localiser la parathyroïde hyperfonctionnelle.

3.2.3 Imagerie

On distinguera ici les examens servant à la localisation de la ou des parathyroïde(s) pathologique(s) et ceux servant à évaluer le retentissement de l'HPT. Les premiers sont utiles uniquement si un traitement chirurgical est envisagé. On notera que quelle que soit la modalité d'imagerie, une parathyroïde normale n'est jamais visualisée de par sa petite taille.

- L'échographie cervicale est l'examen de première intention pour la localisation d'adénome parathyroïdien ou d'hyperplasie parathyroïdienne de par son caractère non invasif, non irradiant, sa disponibilité élevée et son faible coût de 37,8€ selon la classification commune des actes médicaux (CCAM). Elle permet également une exploration de la thyroïde dans le même temps ce qui peut modifier la prise en charge en cas de découverte fortuite d'une lésion relevant d'un traitement chirurgical. Ses performances sont bonnes en cas d'adénome eutopique sauf chez les patients à forte corpulence ou ayant un volumineux goitre. Ses inconvénients sont sa forte opérateur-dépendance, son impossibilité à détecter les adénomes ectopiques cervicaux profonds ou médiastinaux.

Echographiquement, l'adénome parathyroïdien est une formation arrondie ou oblongue, hypoéchogène avec un liseré périphérique hyperéchogène le séparant des lobes thyroïdiens (fig. 5), il est richement vascularisé et mou en élastographie. L'aspect est le même en cas d'hyperplasie ou de carcinome parathyroïdien.

Le diagnostic différentiel avec une adénopathie ou un nodule thyroïdien peut être difficile dans certains cas.

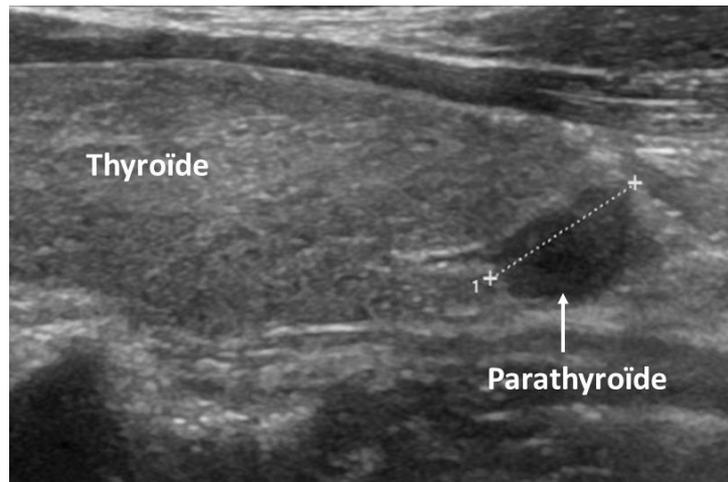


Figure 5 : Image échographique d'un adénome parathyroïdien inférieur gauche au contact de la thyroïde (source : service de Radiologie du CHU Amiens-Picardie).

- La scintigraphie des parathyroïdes au Sestamethoxyisobutylisonitrile marqué au Technétium 99m (sestamibi) est systématiquement réalisée dans le bilan pré-chirurgical d'HPTP quel que soit le résultat de l'échographie. C'est un examen sensible qui a l'avantage de mettre en évidence efficacement les adénomes ectopiques (8). Son principe repose sur l'affinité du sestamibi pour le tissu parathyroïdien hyperfonctionnel lié à sa vascularisation riche et sa forte activité métabolique (notamment mitochondriale) mais l'interprétation est gênée par la fixation physiologique du RP sur le parenchyme thyroïdien normale et sur certains nodules thyroïdiens bénins ou malins. Pour limiter la gêne occasionnée par la fixation thyroïdienne physiologique, plusieurs protocoles d'acquisition dont les performances sont similaires ont été pensés. De nos jours ils sont souvent utilisés en association.

- Les protocoles « double isotope » nécessitent la réalisation d'une scintigraphie thyroïdienne au pertechnétate (TcO_4^-) ou à l'Iode 123 après la scintigraphie au sestamibi. Une opération de soustraction des deux images pourra mettre en évidence la ou les parathyroïdes hyperfonctionnelles (fig. 6). L'avantage de l'Iode 123 est de permettre une acquisition des images de la thyroïde (Iode 123) et des parathyroïdes (sestamibi) simultanément, ce qui diminue la durée de l'examen et facilite l'opération de soustraction des images. Avec ces méthodes, la dose efficace reçue, qui rend compte de l'impact des rayonnements sur l'organisme, va de 7 à 10 mSv en fonction du poids du patient. On notera qu'en dessous de 100 mSv on est dans le domaine des faibles doses et qu'aucun effet secondaire n'a jamais été mis en évidence pour de telles doses, notamment pas d'apparition de cancer (9).

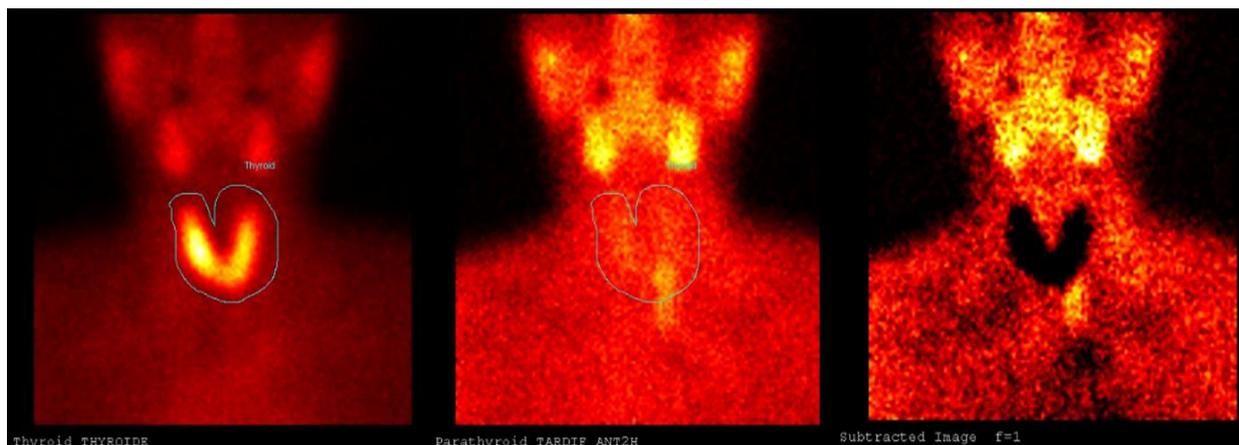


Figure 6 : Images d'une scintigraphie des parathyroïdes en protocole double isotope. A gauche l'image de la thyroïde obtenue après injection de pertechnétate avec contourage manuel de la thyroïde. Au milieu l'image du sestamibi. A droite l'image est obtenue par soustraction de l'image de la thyroïde à l'image de sestamibi au sein de la zone de contourage permettant de mettre en évidence un foyer hyperfixant appendu au pôle inférieur du lobe thyroïdien gauche et correspondant à un adénome parathyroïdien inférieur gauche.

- Les protocoles « double phase » nécessitent plusieurs acquisitions statiques, classiquement deux acquisitions après injection du sestamibi, à 15 min dans un premier temps, puis de deux à quatre heures dans un deuxième temps (fig. 7). Ceci permet de distinguer le tissu parathyroïdien pathologique du tissu thyroïdien normal de par leurs clairances différentes du RP. En effet le tissu thyroïdien normal évacue vite le sestamibi alors que le tissu parathyroïdien pathologique a tendance à le retenir de manière prolongée. Tout foyer hyperfixant sur l'acquisition tardive, dont l'intensité est supérieure à celle du parenchyme thyroïdien normal doit être considérée comme une parathyroïde pathologique. Ces méthodes ont l'avantage d'être moins irradiantes (5 à 7 mSv de dose efficace en moyenne) mais sont plus longues à réaliser.

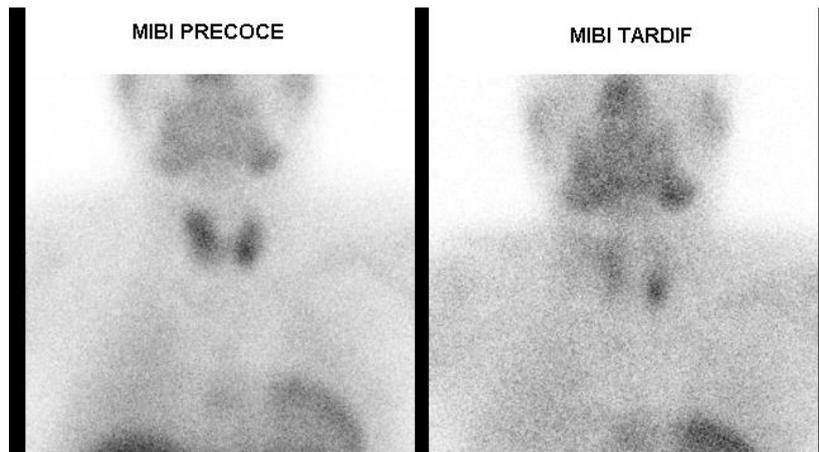


Figure 7 : Scintigraphie des parathyroïdes en protocole double phase. A gauche l'image de sestamibi précoce à 15 minutes post-injection. A droite l'image de sestamibi tardive à 4h post-injection ou l'on distingue la persistance d'un foyer hyperfixant en regard du lobe thyroïdien gauche alors que le reste du parenchyme thyroïdien ne fixe presque plus le RP. Ce foyer correspondait effectivement à un adénome parathyroïdien inférieur gauche.

Depuis plusieurs années, les acquisitions planaires sont complétées par une acquisition tomoscintigraphique (TEMP) couplée à un scanner ou tomодensitomètre (TDM) faible dose (fig. 8). En particulier elle permet de différencier facilement le tissu parathyroïdien pathologique du parenchyme thyroïdien ce qui améliore la sensibilité et la spécificité de l'examen (10,11).

Dans le cas particulier de la détection du carcinome parathyroïdien, aucune étude à ce jour n'a mesuré les performances de la scintigraphie au sestamibi. Plusieurs cas font état du caractère parfois hyperfixant (12,13) et parfois non fixant (10,13) de carcinomes parathyroïdiens.

De rares causes de faux positifs peuvent être des adénopathies hyperfixantes secondaires à une anthraco-silicose ou une granulomatose (14) ou des nodules thyroïdiens hyperfixants que l'on ne pourra différencier d'authentiques adénomes parathyroïdiens intra-thyroïdiens sur les seules images scintigraphiques.

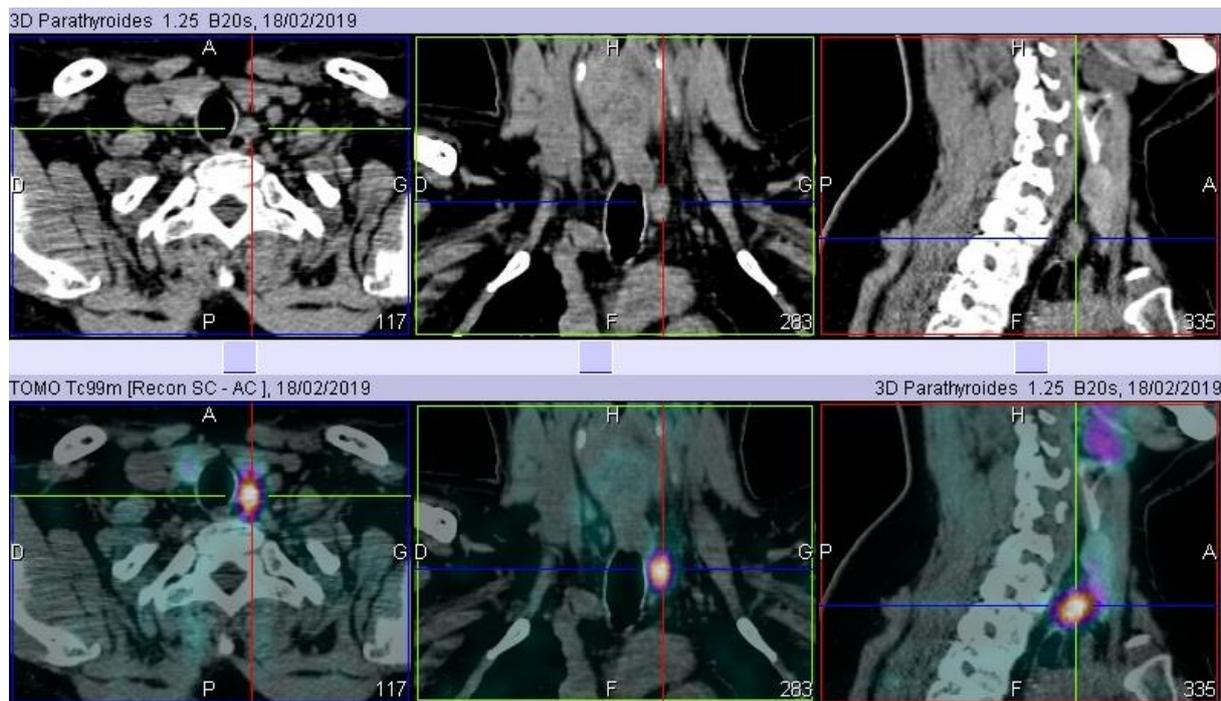


Figure 8 : Images multiplanaires TDM (en haut) et de tomoscintigraphie au sestamibi couplée à la TDM (en bas) centrées sur la région cervico-médiastinale montrant une formation tissulaire arrondie fortement hyperfixante en arrière du lobe thyroïdien gauche correspondant à un adénome parathyroïdien inférieur gauche.

Les limites de la scintigraphie sont sa sensibilité amoindrie en cas de valeurs d'hypercalcémie et/ou d'hyperparathyroïdie biologiques modérées (15), en cas de parathyroïde de petite taille ou de pathologie multiglandulaire (16). Il est recommandé un arrêt du cinacalcet (MIMPARA) deux semaines avant la réalisation d'une scintigraphie au sestamibi en raison de son effet inhibiteur de l'activité parathyroïdienne diminuant la sensibilité de l'examen (17,18).

Le coût de l'examen est relativement élevé à 401,51€ pour une acquisition planaire complétée par une acquisition TEMP-TDM selon la CCAM.

L'échographie cervicale et la scintigraphie au sestamibi sont les deux seuls examens systématiques et constituent le bilan d'imagerie conventionnelle de l'HPTP avant chirurgie.

- Le scanner des parathyroïdes n'est pas systématique mais peut être utile dans les cas où l'échographie et la scintigraphie sont non contributives, discordantes ou après échec de la chirurgie. On réalise un scanner multiphasique avec une acquisition avant l'injection du produit de contraste iodé (PdC), puis plusieurs acquisitions après injection à différents temps

selon les protocoles (fig. 9). Son principe repose sur l'hypervascularisation des adénomes parathyroïdiens. La densité spontanée du tissu parathyroïdien est toujours inférieure à celle de la thyroïde mais peut être analogue à celle d'un ganglion. Les différences de densité et les variations de densité entre les temps d'acquisition permettent de différencier tissu parathyroïdien pathologique, tissu thyroïdien et tissu ganglionnaire. Classiquement, l'adénome parathyroïdien se rehausse intensément à 45 secondes puis sa densité diminue sur les acquisitions tardives alors que les ganglions ont une densité plus faible à 45 secondes mais qui continue d'augmenter sur les acquisitions tardives.

Les inconvénients de cette technique sont la complexité de sa réalisation et de son interprétation, l'irradiation nettement supérieure aux autres techniques (approximativement 28 mSv de dose efficace). Réalisé dans de bonnes conditions par une équipe entraînée et interprété par un radiologue expérimenté, les performances du scanner des parathyroïdes seraient similaires à celles de la scintigraphie au sestamibi d'après Treglia *et al.* (11). La TDM aurait un intérêt dans le bilan de carcinome parathyroïdien pour la caractérisation de la lésion et l'évaluation de l'extension ganglionnaire (19). Le coût du scanner des parathyroïdes est de 119,8€ d'après la CCAM.

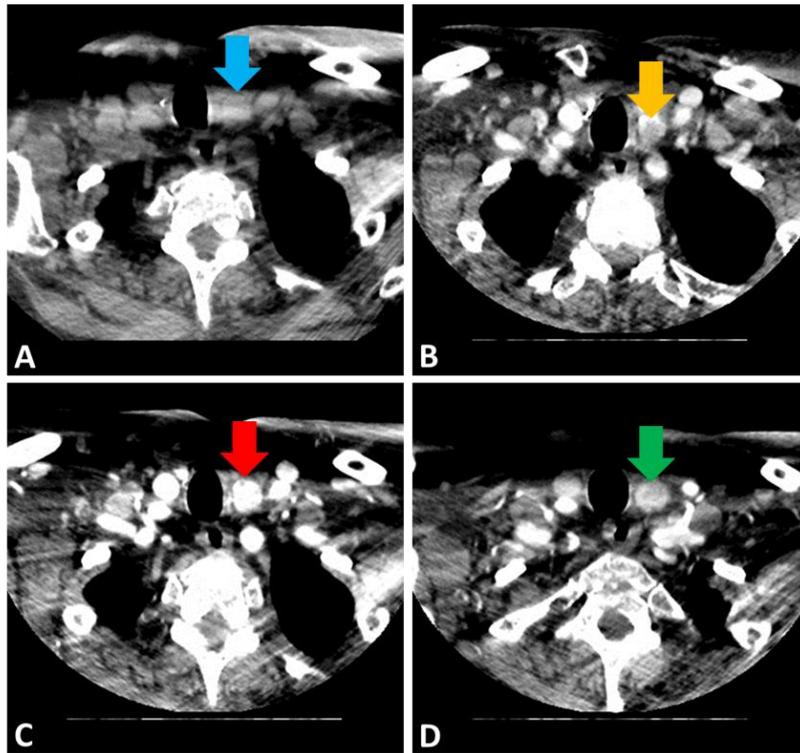


Figure 9 : Scanner des parathyroïdes multiphasique chez un patient atteint d'HPT. A : Acquisition avant injection du PdC montrant une formation tissulaire arrondie accolée à la face postéro-inférieure du lobe thyroïdien gauche (flèche bleue), dont la densité spontanée est légèrement inférieure à celle de la thyroïde. B : Acquisition à 20 secondes post-injection montrant un rehaussement discret de la formation (flèche jaune). C : Acquisition à 45 secondes post-injection montrant un rehaussement très intense de la formation (flèche rouge). D : Acquisition à 70 secondes post-injection montrant une diminution de la densité de la formation (flèche verte).

- L'IRM de la région cervico-médiastinale peut être proposée comme alternative au scanner multiphasique en cas de contre-indication à l'injection de PdC (allergie, insuffisance rénale). Classiquement une parathyroïde pathologique est hypo ou isointense en séquence T1 et hyperintense en séquence T2 (fig. 10). L'avantage principal de cette technique est son caractère non irradiant mais elle reste peu utilisée en pratique malgré des performances rapportées similaires à celles de la scintigraphie au sestamibi par certains auteurs (20,21). L'IRM aurait un intérêt dans le bilan de carcinome parathyroïdien pour l'évaluation de l'extension locale (22). Le coût d'une IRM cervico-médiastinale est de 138€ selon la CCAM.

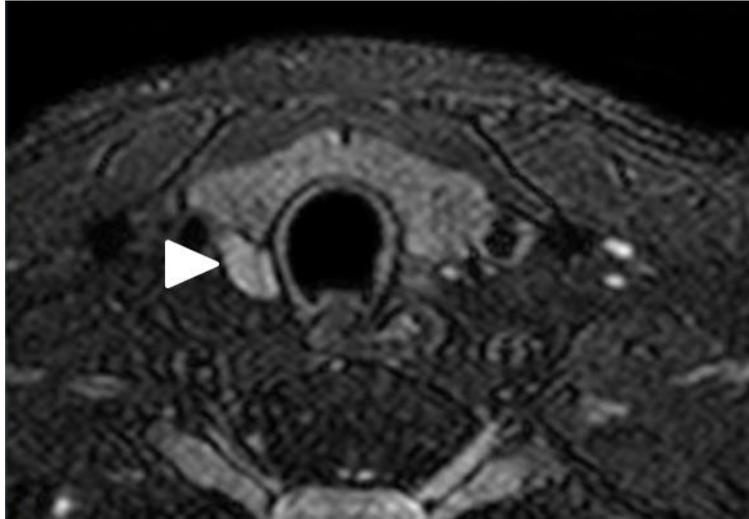


Figure 10 : IRM en séquence T2 et coupe axiale montrant une formation oblongue en hypersignal (tête de flèche) correspondant à un adénome parathyroïdien inférieur droit (23).

- La TEP-FCH qui sera détaillée dans la partie 4.

- Certaines anomalies liées à l'hyperparathyroïdie peuvent être détectées à l'imagerie comme l'ostéite fibrokystique de Recklinghausen ou les tumeurs brunes. Ces présentations sont aujourd'hui rarement révélatrices d'HPT en raison du caractère quasi-systématique du dosage de la calcémie dans tout bilan biologique. Ces lésions facilement visibles sur les radiographies et le scanner sont dues à la résorption osseuse accrue secondaire à l'action de la PTH. L'ostéite fibrokystique associe ostéolyse sous-périostée et spongieuse responsable de lacunes disséminées, résorption osseuse sous-chondrale responsable d'un élargissement des interlignes articulaires et tumeurs brunes qui sont des pseudotumeurs à l'origine de lésions ostéolytiques soufflantes remplaçant la trame osseuse par un tissu fibreux avec des cellules géantes et des macrophages chargés d'hémosidérine donnant la couleur brune caractéristique de la tumeur. Les tumeurs brunes sont hypermétaboliques en TEP au fluorodésoxyglucose (FDG) et en TEP-FCH (24,25).

Deux examens sont systématiques pour l'évaluation du retentissement de l'HPTP :

- L'échographie rénale peut mettre en évidence des lithiases urinaires et/ou une néphrocalcinose liées à l'hypercalciurie et qui peuvent être responsables d'une insuffisance rénale.

- La mesure de la densité minérale osseuse par absorptiométrie biphotonique aux rayons X permet de mettre en évidence une ostéopénie voire une ostéoporose justifiant un traitement en raison du risque accru de fracture. Les mesures devront porter au minimum sur le rachis lombaire et le col fémoral et incluent généralement la hanche et le radius distal.

3.2.4 Anatomopathologie

L'analyse histologique de la pièce opératoire permettra d'établir le diagnostic étiologique de certitude de l'HPTP entre adénome, hyperplasie ou carcinome.

La confirmation de l'origine parathyroïdienne de la pièce opératoire est faite grâce à des anticorps anti-PTH qui colorent les cellules principales.

- Adénome parathyroïdien :

Macroscopiquement l'adénome parathyroïdien est une formation nodulaire arrondie ou ovale de couleur orangée ou rougeâtre. Les adénomes de grande taille peuvent être en partie kystiques. Microscopiquement l'adénome parathyroïdien est un nodule riche en cellules principales et oxyphiles et pauvre en adipocytes. Il est bien limité et classiquement entouré d'une lame de tissu parathyroïdien sain : le « rim » (fig. 11).

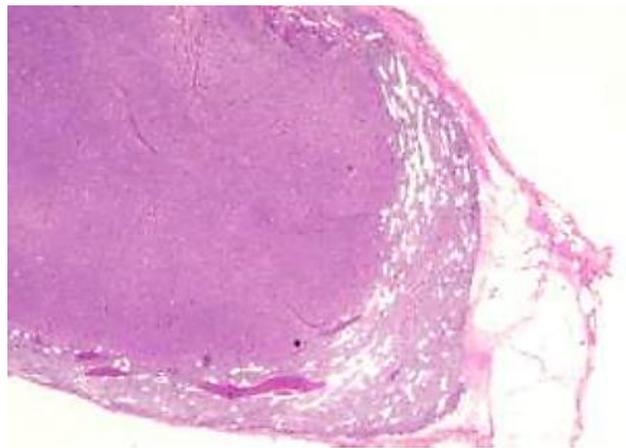


Figure 11 : Vue microscopique d'un adénome parathyroïdien ayant une très forte densité cellulaire sans îlots graisseux et sans septas, avec le rim en périphérie. Coloration HES (3).

- Hyperplasie parathyroïdienne :

Macroscopiquement la parathyroïde hyperplasique a l'aspect d'une parathyroïde normale mais est augmentée de volume de manière homogène. L'hyperplasie des parathyroïdes est une activation de l'ensemble de la glande et est caractérisée par l'augmentation de la proportion de cellules principales et oxyphiles de manière homogène et diffuse sans rim (fig. 12).

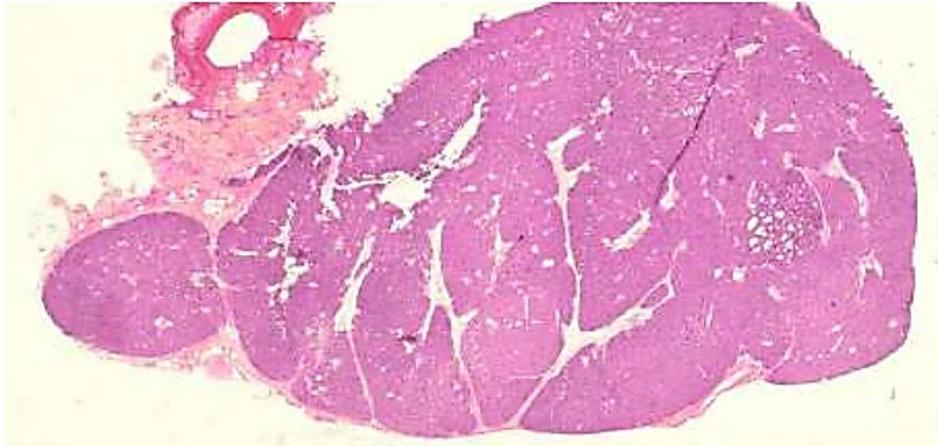


Figure 12 : Vue microscopique d'une parathyroïde hyperplasique, de densité cellulaire élevée, pauvre en graisse, divisée en lobule par des septas. On notera l'absence de rim. Coloration HES (3).

En l'absence de rim, le diagnostic différentiel entre ces deux entités peut être délicat.

- Carcinome parathyroïdien :

Macroscopiquement le carcinome parathyroïdien est une masse volumineuse adhérente aux tissus adjacents. Microscopiquement on retrouve une densité très élevée de cellules d'allure tumorale, une anisocaryose, des mitoses atypiques en grand nombre, un envahissement vasculaire, nerveux, une effraction capsulaire avec envahissement des tissus périglandulaires (fig. 13).

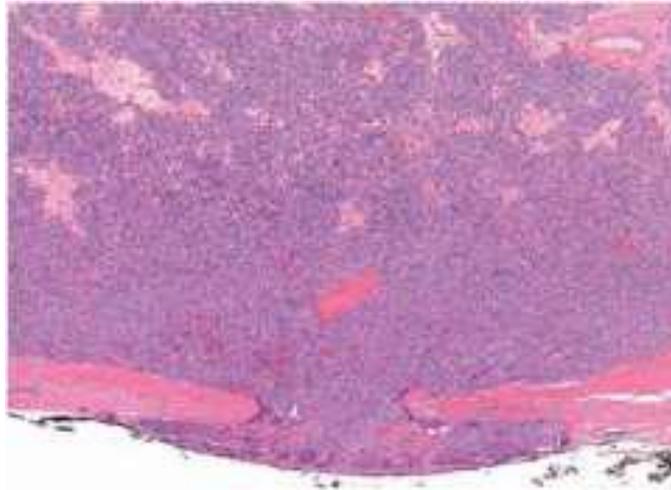


Figure 13 : Vue microscopique d'un carcinome parathyroïdien montrant la densité cellulaire très élevée avec perte de l'architecture glandulaire et l'effraction capsulaire. Coloration HES (26).

3.2.5 Diagnostics différentiels

Le principal diagnostic différentiel de l'HPT est l'hypercalcémie hypocalciurique familiale qui est une maladie génétique associant une hypercalcémie modérée, une hypocalciurie plus ou moins marquée, une phosphorémie normale et une PTH 1-84 normale ou élevée. Le séquençage du gène *CaSR* permet de confirmer le diagnostic d'hypercalcémie hypocalciurique familiale de type 1 (65% des cas).

D'autres diagnostics différentiels pourront être discutés selon les cas devant une hypercalcémie mais ils sont généralement associés à une PTH basse.

- L'hypercalcémie paranéoplasique met en jeu une protéine dérivée de la PTH et qui a les mêmes effets biologiques, la parathormone *related protein* ou PTHrp. Cette protéine est retrouvée naturellement en faible quantité dans l'organisme mais peut être sécrétée massivement par les cellules de certains types de cancers (cancers du sein, du poumon, ORL et rénaux majoritairement) ou de lymphomes.
- Le myélome multiple et le plasmocytome par une sécrétion excessive d'interleukine 6 qui active les ostéoclastes, à l'origine d'un relargage dans le sang du calcium osseux.
- Les métastases ostéolytiques de cancers solides ou d'hémopathies, dont les lésions osseuses causent un relargage de calcium dans le sang.

- La sarcoïdose, dont les cellules granulomateuses peuvent sécréter la 1 alpha-hydroxylase qui entraîne une hyperproduction extra-rénale de vitamine D aux effets hypercalcémiant.

3.3 Traitement

3.3.1 Traitement chirurgical

Le traitement de première intention de l'HPTP est la chirurgie visant à retirer la ou les parathyroïde(s) responsable(s) de l'hypersécrétion de PTH. Avant l'avènement de l'imagerie, il était nécessaire d'explorer « à l'aveugle » les quatre loges parathyroïdiennes et la loge thymique afin de ne pas méconnaître une localisation ectopique. Or la majorité des HPTP sont la conséquence d'un adénome unique. L'exploration cervicale bilatérale systématique apparaît donc inutilement invasive avec des conséquences non négligeables : une cicatrice large, des risques d'adhérences post-chirurgicales (complicant toute réintervention cervicale éventuelle) et de lésions des nerfs récurrents accrus (27). C'est pourquoi la chirurgie mini-invasive avec exploration cervicale unilatérale voire focale et voie d'abord élective est préférable en cas d'adénome unique bien identifié puisqu'elle montre d'excellents résultats, laisse une cicatrice plus petite, nécessite moins de dissection des tissus et cause moins de complications (27–29). La technique mini-invasive est aussi plus courte et moins coûteuse que l'exploration cervicale bilatérale avec des coûts de 263,75€ et 446,67€ respectivement selon la CCAM et peut se réaliser sous anesthésie locale ou loco-régionale. Des techniques endoscopiques existent et présentent les mêmes avantages que la chirurgie mini-invasive conventionnelle et ont le même coût mais sont peu utilisées en Europe.

Les adénomes parathyroïdiens ectopiques médiastinaux devront être pris en charge par un chirurgien thoracique par thoracoscopie ou thoracotomie guidée par l'imagerie.

Quelle que soit la technique chirurgicale, une imagerie préopératoire fiable et précise est indispensable.

Après résection, les prélèvements sont analysés en extemporané pour confirmer leur nature parathyroïdienne et si possible leur caractère adénomateux ou hyperplasique, évitant au chirurgien l'exploration des autres loges parathyroïdiennes.

Un dosage de la PTH est réalisé soit pendant la chirurgie ou dans les 24 heures suivant l'opération afin de s'assurer de sa normalisation. En effet, la demi-vie très courte de la PTH permet d'authentifier rapidement une baisse de sa sécrétion après résection de la ou des lésion(s) causale(s).

Les indications de la chirurgie d'après les recommandations de la Société Française d'Endocrinologie de 2006 sont les suivantes :

- Age < 50 ans.
- Symptômes cliniques ou atteintes tissulaires liés à l'hypercalcémie (lithiase urinaire, néphrocalcinose, signes osseux, chondrocalcinose...).
- Hypercalcémie ≥ 110 mg/l ou $>2,75$ mmol/l avec protides normaux.
- Calciurie > 400 mg/24h ou >10 mmol/24h.
- Diminution du débit de filtration glomérulaire estimé par la formule MDRD en dessous de 60 ml/min/1,73m².
- Densité osseuse (DXA) avec un T-score $\leq -2,5$ à n'importe quel site.

Les recommandations du quatrième workshop international sur la prise en charge de l'HPTP asymptomatique de 2014 sont très similaires et ajoutent seulement l'authentification d'une fracture osseuse à l'imagerie même asymptomatique.

Un de ces critères peut suffire à poser l'indication chirurgicale en l'absence de contre-indication. Les seules contre-indications de la chirurgie sont les comorbidités des patients.

Si aucun des critères n'est présent ou en cas de refus ou de contre-indication à la chirurgie un traitement médical et une surveillance peuvent être discutés.

La mortalité est proche de 0% et les seuls cas de décès per-opératoires concernent des sujets âgés et sont attribuables aux comorbidités des patients (30). Les complications les plus fréquentes sont l'hypocalcémie post-opératoire (< 4 %), l'hématome cervical (< 0,5 %), la lésion du nerf récurrent (< 1 %) (31). L'hypocalcémie peut volontiers s'intégrer dans un « *Hungry Bone Syndrome* » caractérisé par une hypocalcémie profonde associée à une hypophosphorémie expliquées suite à leur afflux massif vers l'os avide. Ce syndrome apparaît dans les cas d'hyperparathyroïdie sévère et prolongée avec remaniements osseux importants. Une conversion de l'intervention mini-invasive en cervicotomie exploratrice est possible en cas de complication ou d'échec et un curage ganglionnaire récurrentiel peut être réalisé en cas de carcinome parathyroïdien connu ou découvert à l'analyse extemporanée.

3.3.2 Traitement médical

Le traitement médical n'est proposé que s'il n'y a pas d'indication chirurgicale ou s'il y a une contre-indication à la chirurgie.

Lorsque cette option est choisie elle est toujours associée à une surveillance.

Les traitements médicaux pouvant être proposés sont :

- La supplémentation en vitamine D, visant à limiter la baisse de la densité osseuse et à diminuer la PTH (32).
- Biphosphonates : Ce sont des inhibiteurs de la résorption osseuse et ont un effet hypocalcémiant. L'alendronate (FOSAMAX) a montré son intérêt pour augmenter la densité osseuse (33).
- Calcimimétique : Le cinacalcet permet d'activer les récepteurs sensibles au calcium au niveau des parathyroïdes ce qui a pour effet de diminuer la calcémie et le taux de PTH, sans effet sur la densité osseuse (34).

Ces médicaments peuvent être associés selon les cas.

La restriction des apports calciques n'est pas recommandée (35).

4. TEP à la Fluorocholine

4.1 Principe général de la TEP

La TEP est une modalité d'imagerie fonctionnelle utilisée en médecine nucléaire permettant d'étudier la répartition d'une molécule dans l'organisme. La molécule utilisée dépend du métabolisme, de l'organe ou de la pathologie à l'étude. Cette molécule peut être détectée puis localisée car elle est vectrice d'un atome radioactif ou radio-isotope comme le Fluor 18 qui émet des rayonnements indirectement détectables par le système de TEP. Le Fluor 18 comme d'autres radio-isotopes utilisés en médecine nucléaire est produit dans un cyclotron, sorte d'accélérateur de particules. L'ensemble molécule vectrice + radio-isotope est appelé radiopharmaceutique ou radiotraceur et est synthétisé dans un laboratoire spécialisé puis injecté en très faible quantité au patient par voie intraveineuse dans un délai variable avant l'acquisition des images. Quel que soit le traceur utilisé le coût d'un examen TEP est de

1089,54€ en forfait plein (concerne les 1000 premiers examens d'une année calendaire pour une machine) et de 639,54€ en forfait réduit (concerne les examens à partir du 1001^e examen d'une année calendaire pour la même machine) selon la CCAM.

4.2 Radioactivité β^+

La radioactivité est le phénomène physique par lequel des atomes instables dits « radio-isotopes » se transforment en d'autres atomes par désintégration et émission de particules et/ou d'énergie. L'unité de mesure du Système International pour quantifier la radioactivité est le Becquerel (Bq) qui correspond à une désintégration par seconde. Certains radio-isotopes sont dits émetteurs β^+ car ils se désintègrent en émettant la particule du même nom également appelée positon ou antiélectron (comprendre « antiparticule de l'électron »). Ces radio-isotopes sont instables car leur noyau est trop riche en protons et lors de leur désintégration, un proton est transformé en neutron en émettant simultanément un positon et un neutrino.

Le positon est émis avec une énergie cinétique qui va lui permettre de parcourir quelques millimètres dans l'organisme en ionisant les atomes sur son trajet. En bout de course, après avoir perdu toute son énergie cinétique, le positon va rencontrer un électron et les deux particules vont s'annihiler en émettant deux photons gamma d'énergie 511 keV à 180° l'un de l'autre. Les photons utiles sont ceux qui traversent l'organisme du patient sans interaction majeure avec celui-ci et qui sont détectés par le système de TEP.

4.3 Détection

Le système de détection de la TEP est constitué de blocs de détecteurs arrangés en anneaux (fig. 14). Chaque bloc est constitué de cristaux scintillateurs et de photomultiplicateurs dont les rôles sont respectivement de recueillir les photons et de les convertir en signal électrique analysable.

Deux photons issus d'une même annihilation positon-électron et qui atteindront deux cristaux détecteurs opposés quasi-simultanément (avec une différence de quelques nanosecondes maximum) seront enregistrés en tant qu'un évènement. Ainsi chaque paire de photons détectée correspond à un site d'annihilation qui devra être localisé lors du processus de reconstruction des images. Depuis quelques années, de nouveaux détecteurs de TEP font leur apparition chez les différents constructeurs. Ils sont équipés non plus de tubes

photomultiplicateurs mais de photomultiplicateurs compacts en Silicium (SiPM). Cette amélioration technologique offre une meilleure sensibilité des détecteurs et donc une meilleure qualité d'images à paramètres dose – temps équivalents.

4.4 Reconstruction des images

L'objectif de la reconstruction des images est de retrouver la localisation la plus probable de chaque annihilation positon-électron à partir des seules données que sont la situation des paires de cristaux mis en jeu et, pour les machines récentes disposant de la technologie 'temps de vol' (TOF), la différence de temps d'arrivée des photons d'une même paire sur ces cristaux. Les méthodes de reconstructions itératives de type *ordered subset expectation maximization* (OSEM) sont les plus utilisées actuellement et permettent, grâce à des ordinateurs à forte puissance de calcul et à d'autres étapes de traitement du signal (corrections d'atténuation, de photons diffusés, de coïncidences fortuites), ainsi que les informations de TOF pour les machines les plus récentes, d'obtenir rapidement des images de très bonne qualité. Le TOF permet d'améliorer drastiquement le rapport signal sur bruit des images en déduisant avec une relative précision la zone où a eu lieu l'annihilation positon-électron à partir de la différence de temps d'arrivée des deux photons sur deux cristaux opposés qui est liée à la différence de distance parcourue par chacun des 2 photons. GE Healthcare propose depuis peu un algorithme pouvant être ajouté à la reconstruction (Q.CLEAR), qui agit comme un opérateur régularisant pour améliorer encore le rapport signal sur bruit.

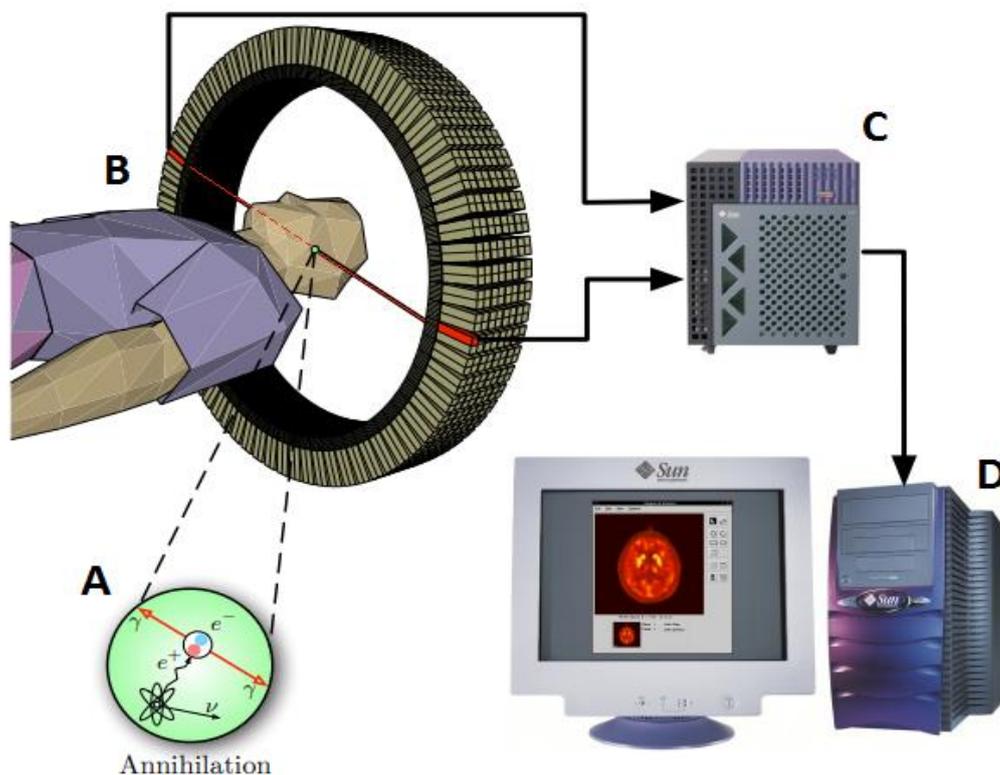


Figure 14 : Schéma représentant le principe de la TEP. A : Désintégration du radio-isotope dans l'organisme du patient avec émission d'un positron qui s'annihile avec un électron en émettant 2 photons gamma à un angle de 180° l'un de l'autre dont l'axe de propagation définit la ligne de réponse des détecteurs. B : Les photons gamma sont détectés par deux cristaux opposés de l'anneau de détecteurs TEP. C : Reconstruction des images en replaçant dans une matrice l'origine supposée de chaque paire de photons. D : Transfert et affichage des images sur une console d'interprétation (36).

4.5 Quantification

Les images de TEP obtenues représentent une cartographie de la concentration du traceur dans l'organisme qui peut s'exprimer en Bq/ml de tissu. Cette valeur étant dépendante notamment de la dose injectée et de la morphologie du patient, on lui préfère la valeur de fixation normalisée ou standardized uptake value (SUV) calculée pour chaque voxel de l'image par la formule suivante :

$$SUV = \frac{\text{nombre de désintégrations par unité de volume de tissu (Bq/mL)}}{\frac{\text{dose injectée (Bq)}}{\text{poids du patient (g)}}}$$

Plusieurs paramètres quantitatifs peuvent être dérivés de la SUV notamment à des fins de suivi ou de comparaison. La SUVmax correspond à la SUV du voxel le plus intense dans une région donnée, il est le plus utilisé car sa définition est universelle et sa mesure est simple. Il est utilisé comme indicateur de l'activité métabolique de la structure étudiée. Cependant, ne se basant que sur un voxel, il est très dépendant du bruit dans l'image, des paramètres d'acquisition et de reconstruction et est donc particulièrement peu reproductible entre deux machines différentes.

4.6 La Fluorocholine

La FCH est un analogue de la choline - elle-même précurseur de la biosynthèse des phospholipides - dans laquelle un atome d'hydrogène a été remplacé par un atome de Fluor 18 (fig. 15). Elle dispose d'une autorisation de mise sur le marché et est disponible en France depuis 2010. Elle est produite et distribuée par plusieurs laboratoires sous différents noms commerciaux avec des concentrations différentes mais dont l'utilisation et le métabolisme sont identiques.

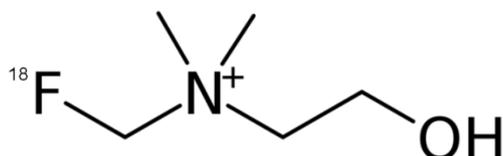


Figure 15 : Formule chimique simplifiée de la 18F-Fluorocholine.

Le premier traceur dérivé de la choline était marqué au Carbone 11. Il est encore utilisé en recherche mais la demi-vie du Carbone 11 relativement courte d'approximativement 20 minutes ne permet pas une utilisation en routine par les centres ne disposant pas d'un cyclotron sur site. Le Fluor 18 ayant une demi-vie de 110 minutes, il est nettement plus pratique à utiliser.

4.6.1 Métabolisme

Après avoir traversé la membrane cellulaire grâce à un transporteur ou par diffusion passive, la choline est phosphorylée par la choline kinase, puis convertie en cytidine diphosphate choline (CDP-choline) et enfin incorporée dans la phosphatidylcholine, un composant de la membrane cellulaire.

La FCH s'accumule dans les cellules ayant une forte activité de la choline kinase notamment pour la constitution de nouvelles membranes cellulaires dans le cas de certaines tumeurs. Ainsi certains types de tumeurs bénignes, malignes, primitives ou secondaires, mais également des tissus inflammatoires ou infectieux peuvent être avides de FCH.

Pour éviter une compétition entre le traceur et d'autres formes de choline d'origine alimentaire (et par conséquent captation diminuée de la FCH) il est demandé aux patients de se présenter pour l'examen à jeun de quatre heures.

4.6.2 Répartition et élimination physiologiques

Certains tissus présentent à l'état physiologique une captation élevée de la FCH comme les muscles (en particulier s'ils ont été sollicités avant l'injection ou pendant la durée de fixation du traceur), la thyroïde, le foie, le pancréas, la rate, les surrénales, les glandes salivaires, l'hypophyse, la moelle osseuse et de manière inconstante l'intestin grêle (fig. 16).

Le traceur est éliminé par voie urinaire dès la quatrième minute post-injection. Une hydratation abondante avec miction aussi fréquente que possible accélère l'élimination du RP, ce qui diminue l'irradiation et améliore le contraste des images.

Une fixation modérée du traceur sur les ganglions médiastino-hilaires et cervicaux est habituelle et dans la plupart des cas d'origine inflammatoire bénigne (37).



Figure 16 : Image de TEP-FCH en vue antérieure d'une projection 3D réalisée à 45 minutes post-injection montrant la répartition et l'élimination physiologiques du traceur ainsi que quelques formations ganglionnaires médiastinales hypermétaboliques banales.

4.6.3 Indications et contre-indications

La TEP-FCH est principalement indiquée pour la recherche de récurrence d'adénocarcinome prostatique après traitement chirurgical et/ou radiothérapeutique généralement devant une ascension du PSA.

Une deuxième indication moins fréquente est celle du diagnostic et du bilan d'extension de carcinome hépatocellulaire bien différencié.

En effet, ces deux types de cancers sont plus avides de FCH que de FDG, qui est le traceur habituellement utilisé en cancérologie.

C'est suite à plusieurs cas de découverte fortuite d'hyperfixations cervicales qui, après exploration chirurgicale, correspondaient à des adénomes parathyroïdiens, que l'intérêt de la TEP-FCH dans le bilan d'HPTP a été envisagé. Cependant à ce jour, la TEP-FCH n'a pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication en France.

Les seules contre-indications existantes sont l'hypersensibilité à la fluorocholine ou à l'un des excipients (jamais de cas rapporté) et la grossesse. Tout examen de TEP-FCH chez une femme en âge de procréer se fera soit sous contraception soit après vérification de l'absence de grossesse.

4.7 Tomodensitométrie

Sur les systèmes actuels, la TEP est toujours associée à une acquisition TDM réalisée dans le même temps et qui a un rôle double. Elle permet d'une part d'effectuer la correction de l'atténuation des photons gamma dans les tissus du patient et d'autre part d'avoir simultanément accès à des informations anatomiques et morphologiques sur les structures concernées par d'éventuelles anomalies métaboliques.

Le scanner couplé à la TEP est généralement réalisé sans injection de produit de contraste iodé et avec des paramètres optimisés pour une irradiation la plus faible possible compatible avec une qualité d'image suffisante.

4.8 Irradiation

L'irradiation par un radio-isotope émetteur β^+ en TEP est liée d'une part à l'énergie déposée lors d'interactions dans les tissus par le positon avant son annihilation et d'autre part à l'énergie des 2 photons gamma issus de l'annihilation.

La dose de FCH recommandée est de 4 à 5 MBq par kg selon la Société Française de Médecine Nucléaire (SFMN) (38) mais la meilleure sensibilité des systèmes de TEP récents permet d'injecter des doses plus faibles sans perte de qualité des images.

La dose efficace résultant de l'administration d'une activité de 210 MBq (3 MBq/kg pour un individu pesant 70 kg) est approximativement de 3 mSv.

La dose reçue par l'entourage du patient est infinitésimale et aucune recommandation n'est faite à ce sujet.

Ceci est à ajouter à la dose liée au scanner qui est variable et fortement dépendante de la morphologie du patient, des paramètres et du champ d'acquisition. Elle est exprimée par le produit dose-longueur (PDL) qui s'exprime en mGy.cm et s'obtient en multipliant la dose absorbée par l'organisme du patient en mGy par la longueur du champ exploré en cm (approximativement 30 cm pour un champ cervico-médiastinal classique dans le bilan d'HPTP). Dans notre service, le PDL moyen pour un tel champ est approximativement de 200 mGy.cm par acquisition.

Selon la morphologie du patient, la dose efficace totale d'une TEP-TDM à la FCH est approximativement de 3 à 8 mSv.

4.9 Protocole d'acquisition des images

A l'heure actuelle, aucun protocole d'acquisition n'est unanimement adopté par les centres pratiquant la TEP-FCH dans le bilan d'HPTP. Dans une revue de la littérature publiée en 2019, Treglia *et al.* trouvent que parmi 16 travaux sélectionnés traitant de la TEP-FCH dans le bilan d'HPTP, le protocole d'acquisition des images variait considérablement, avec des centres préconisant une ou plusieurs acquisitions dans des délais compris entre 1 et 120 minutes post-injection. La plupart s'accordaient pour injecter entre 1,5 et 3 MBq/kg mais les durées d'acquisition des images variaient également substantiellement de 5 à 15 minutes (39).

4.10 Interprétation des images

De manière générale, toute hyperfixation du traceur en dehors des sites d'accumulation et des voies d'élimination physiologiques habituels de la FCH devra être considérée comme pathologique en fonction du contexte. Les informations pertinentes à recueillir pour interpréter un examen de TEP-FCH sont :

- motif de la demande de l'examen
- données cliniques récentes
- antécédents thérapeutiques notamment chirurgicaux et traitements actuels
- résultats des examens biologiques et d'imagerie en rapport avec la demande.

Dans le bilan d'HPTP plus spécifiquement, le médecin nucléaire analysant les images de TEP-FCH devra s'attacher à rechercher la moindre formation tissulaire hypermétabolique (fig. 17) dans les loges parathyroïdiennes mais également dans les sites de prédilection des adénomes ectopiques (espaces rétro-œsophagien, rétro-trachéal et loge thymique).

En cas d'adénopathies médiastinales hypermétaboliques le diagnostic d'un adénome ectopique peut être difficile, on pourra alors s'aider des résultats des autres imageries préopératoires.

Aucune étude publiée n'a évalué les effets du cinacalcet sur la fixation de la FCH sur le tissu parathyroïdien pathologique.

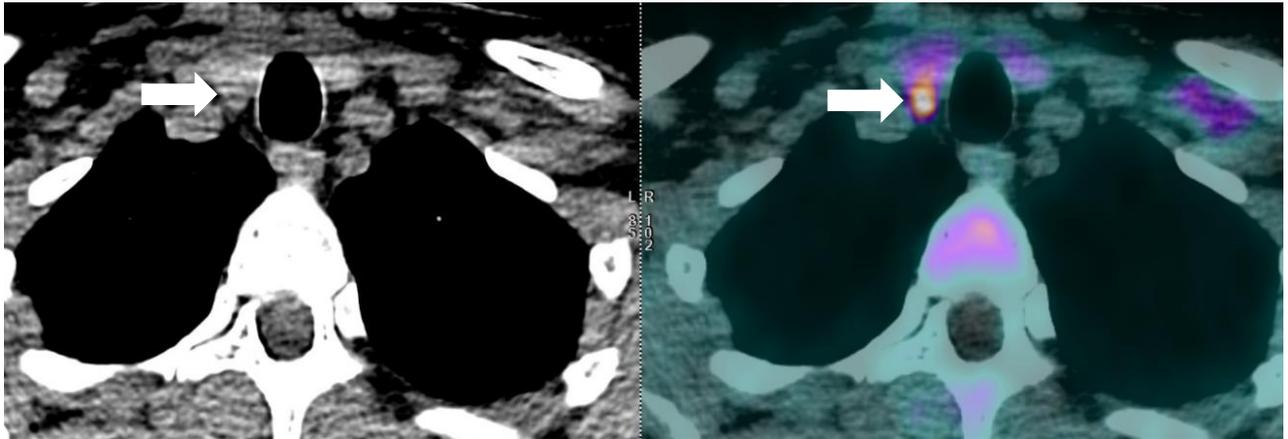


Figure 17 : Image de TEP-TDM à la FCH (à gauche la TDM seule, à droite la TEP fusionnée à la TDM) en coupe axiale montrant une formation tissulaire discrètement hypodense et fortement hypermétabolique accolée à la face postéro-inférieure du lobe thyroïdien droit et correspondant à un adénome parathyroïdien inférieur droit (flèches blanches). On notera la fixation modérée du traceur sur le parenchyme thyroïdien.

5. Objectifs

Les objectifs de ce travail étaient :

- Evaluer les performances de la TEP-FCH dans le bilan préchirurgical d'HPTP lorsque le bilan d'imagerie conventionnelle est négatif ou discordant.
- Evaluer les pratiques du service de médecine nucléaire du CHU Amiens-Picardie dans cette indication.

Matériel et Méthodes :

Il s'agit d'un travail rétrospectif monocentrique mené dans le service de médecine nucléaire du CHU Amiens-Picardie portant sur des examens réalisés entre octobre 2016 et avril 2019. Les patients sont informés de la possibilité d'utilisation des données les concernant dans un but d'enseignement ou de recherche ainsi que de leur droit d'opposition dans le livret d'accueil de l'établissement.

1. Population

Nous avons inclus dans ce travail tous les patients adressés au service de Médecine Nucléaire du CHU Amiens-Picardie par un spécialiste de la pathologie parathyroïdienne pour la réalisation d'une TEP-FCH dans le bilan préchirurgical d'une HPTP dont le bilan conventionnel, composé au minimum d'une échographie cervicale et d'une scintigraphie au MIBI, était non contributif ou discordant.

Les critères d'exclusion étaient :

- images de TEP-FCH inutilisables (protocole non respecté, problème d'injection, mouvements)
- intégralité des données pertinentes concernant le patient non disponible
- confirmation ultérieure d'un diagnostic différentiel de l'HPTP
- antécédent de NEM
- insuffisance rénale sévère connue ou découverte dans le même temps que l'HPT, définie par une clairance de la créatinine < 30 ml/min selon la formule MDRD
- TEP-FCH positive mais patient non opéré au moment de la collecte des données (refus du patient ou intervention reportée)
- patient perdu de vue ou décédé avant l'opération

Le recueil des données a été réalisé à partir des dossiers médicaux informatisés des patients au CHU Amiens-Picardie et comprenait les informations suivantes :

- âge
- sexe
- IMC
- fonction rénale calculée par la formule MDRD
- résultats des examens d'imagerie préopératoires
- PTH et calcémie préopératoires
- traitements médicaux éventuels de l'HPTP
- protocole de réalisation de la TEP-FCH : activité injectée, PDL liée à la TDM, délais exacts d'acquisition post-injection
- résultats de la TEP-FCH avec la position de la ou des glande(s) pathologique(s)
- résultats d'un éventuel cathétérisme avec dosages étagés de la PTH
- compte rendu opératoire : loges explorées, pièces réséquées, complications
- PTH post-opératoire
- compte rendu anatomo-pathologique
- calcémie post-opératoire la plus tardive possible après la chirurgie en fonction des données disponibles.

2. Protocoles d'acquisition

La FCH était synthétisée et distribuée par Siemens Healthineers sous le nom commercial FLUOROCHOLINE® avec une concentration de 1,5 GBq/mL ou par le laboratoire Advanced Accelerator Applications sous le nom commercial FLUOROCHOL® à une concentration de 222 MBq/ml. Les doses individuelles étaient préparées par le radiopharmacien du CHU Amiens-Picardie puis injectées par voie intraveineuse par les manipulateurs en électroradiologie du service de médecine nucléaire.

Dans notre cohorte, les TEP-FCH pouvaient être réalisées sur deux systèmes différents à cause d'un changement de matériel opéré en 2017. Les caractéristiques techniques et les protocoles d'acquisition varient sensiblement en conséquence entre les deux machines.

Les patients devaient se présenter pour l'examen à jeun depuis au moins 4 heures.

Les examens réalisés avant octobre 2017 l'ont été sur un système Hi-Rez Biograph 6 (Siemens Healthineers) mis en service en 2004 (TEP1). Les autres examens ont été réalisés sur un système Discovery MI (GE Healthcare) de dernière génération mis en service en 2017 (TEP2).

2.1 TEP1

Le TEP1 dispose de cristaux de lutetium oxyorthosilicate mesurant 4 mm x 4 mm x 20 mm et regroupés en 13 x 13, couplés avec 4 tubes photomultiplicateurs pour former les blocs de détecteurs qui sont arrangés en anneau. L'anneau du TEP1 offre un champ de vue cylindrique de 162 mm de hauteur et 605 mm de diamètre.

La sensibilité et la résolution spatiale du système selon les normes NEMA sont de 4,2 kcps/kBq et 4,2 mm respectivement (40).

Le TEP1 est associé à un scanner six barrettes dont les paramètres étaient réglés à 110 kV et 110 mAs avec un pitch de 0,95, une épaisseur de coupe de 2 mm (41).

La dose injectée au patient était de 3 MBq/kg et l'acquisition se faisait sur deux pas durant 7 minutes chacun, centrés sur la région cervico-médiastinale.

Deux acquisitions avec ces mêmes paramètres étaient réalisées : la première dans les minutes qui suivaient l'injection de la FCH et la deuxième à 30 minutes post-injection.

La reconstruction des images se faisait par algorithme OSEM incluant une correction d'atténuation basée sur le scanner, une correction des photons diffusés et des coïncidences fortuites mais n'incluait pas d'information temps de vol ni d'algorithme Q.CLEAR.

2.2 TEP2

Le TEP2 dispose de cristaux de lutetium yttrium oxyorthosilicate mesurant 3,95 mm x 5,3 mm x 25 mm et regroupés en 9 x 9, couplés avec 12 SiPM pour former les blocs de détecteurs qui sont arrangés en anneau. L'anneau du TEP2 offre un champ de vue cylindrique de 200 mm de hauteur et 744 mm de diamètre.

La sensibilité et la résolution spatiale du système selon les normes NEMA sont de 14 kcps/kBq et 3,8 mm respectivement (42,43).

Le TEP2 est associé à un scanner soixante-quatre barrettes dont les paramètres étaient réglés à 90 kV et 100 mAs avec un pitch de 1, une épaisseur de coupe de 2 mm.

La dose injectée au patient était de 2 MBq/kg et l'acquisition se faisait sur deux pas durant 5 minutes chacun, centrés sur la région cervico-médiastinale.

Deux acquisitions avec ces mêmes paramètres étaient réalisées : la première dans les minutes qui suivaient l'injection de la FCH et la deuxième à 30 minutes post-injection.

La reconstruction des images se faisait par algorithme OSEM incluant une correction d'atténuation basée sur le scanner, une correction des photons diffusés et des coïncidences fortuites ainsi que la technologie temps de vol et l'algorithme Q.CLEAR.

3. Interprétation

Toutes les TEP-FCH étaient interprétées par un médecin nucléaire senior dans des conditions de routine sur une console Advantage Workstation version 4.7 (GE Healthcare) avec accès au dossier médical du patient et notamment aux résultats des autres imageries préopératoires s'ils étaient disponibles. L'interprétation était purement visuelle (sans quantification) et pouvait se faire librement avec le choix de l'échelle de couleur, de l'orientation des coupes et de tout autre paramètre réglable sur la console d'interprétation. L'interprétation devait conclure sur le caractère positif, négatif ou douteux de l'examen et sur la localisation précise des anomalies suspectes de pathologie parathyroïdienne.

Une TEP-FCH était positive s'il était mis en évidence un ou plusieurs foyers hypermétaboliques dont l'intensité, l'aspect et la localisation étaient compatibles avec du tissu parathyroïdien pathologique.

Une TEP-FCH était négative s'il n'était pas mis en évidence de foyer hypermétabolique compatible avec du tissu parathyroïdien pathologique.

Une TEP-FCH était douteuse s'il était mis en évidence un ou plusieurs foyers hypermétaboliques dont l'intensité, l'aspect ou la localisation n'étaient pas typiques de tissu parathyroïdien pathologique.

4. Calcul des performances et de l'impact thérapeutique

Pour mesurer les performances de la TEP-FCH, le gold standard comprenait l'analyse histologique définitive de la pièce opératoire qui devait confirmer ou infirmer la présence d'un adénome, d'une hyperplasie ou d'un carcinome parathyroïdien et/ou les dosages de la PTH et de la calcémie dans le suivi qui devaient authentifier la guérison ou la persistance de

l'HPTP. La calcémie prise en compte était celle qui avait été prélevée au CHU Amiens-Picardie le plus tardivement possible après la chirurgie pour s'assurer de l'absence d'hypercalcémie, qui classerait le patient en échec de la chirurgie.

L'examen de TEP-FCH était considéré comme vrai positif s'il était positif et concordant au gold standard.

L'examen de TEP-FCH était considéré comme faux négatif s'il ne retrouvait pas d'anomalie métabolique évocatrice de tissu parathyroïdien hyperfonctionnel.

L'examen de TEP-FCH était considéré comme faux positif s'il était positif en analyse visuelle mais la pièce résectionnée ne correspondait pas à une parathyroïde hyperfonctionnelle en analyse histologique et l'HPTP persistait après la chirurgie.

Ainsi la sensibilité et la VPP de la TEP-FCH étaient calculées par patient et par lésion sur la cohorte entière. Nous n'avons pas pu calculer de spécificité ni de valeur prédictive négative puisque notre étude porte uniquement chez des sujets malades et qu'il n'y a donc pas de vrai négatif.

Pour tous les patients opérés, la technique chirurgicale était notée afin de différencier les explorations cervicales unilatérales et bilatérales, de préciser les pièces résectionnées et les éventuelles complications.

Des corrélations entre les résultats de la TEP-FCH et les caractéristiques des patients étaient recherchées par calcul des coefficients de corrélation de Pearson. La corrélation était jugée statistiquement significative si elle était supérieure à la valeur critique correspondant à un $p < 0,05$. Les caractéristiques des patients étaient comparées en fonction du résultat de la TEP-FCH en utilisant un test de Wilcoxon.

5. Mesures quantitatives

Tous les examens de TEP-FCH jugés positifs en analyse visuelle ont été réanalysés dans le cadre de ce travail et plusieurs mesures ont été effectuées en utilisant le logiciel Advantage Workstation Server version 3.2 (GE Healthcare).

Pour les acquisitions précoces et tardives, une région d'intérêt (ROI) cubique était placée autour des foyers hyperfixants suspects de pathologie parathyroïdienne pour en mesurer la SUVmax (SUVp).

Des mesures de SUVmax étaient également effectuées dans le lobe thyroïdien controlatéral (SUVt) et dans le sternocléidomastoïdien (SCM) controlatéral (SUVs) en appliquant une ROI cubique en s'assurant d'être dans la structure concernée grâce au scanner.

Un exemple de ROI cubique placée autour d'un foyer hypermétabolique évocateur d'une parathyroïde pathologique est présenté par la figure 18.



Figure 18 : Image de TEP-FCH fusionnée à la TDM en vue axiale montrant un foyer hypermétabolique cervicale droit évocateur d'une parathyroïde pathologique avec une ROI cubique permettant de mesurer la SUVmax, ici à 5,95.

Des rapports de SUVmax (SUVR) étaient alors calculés en divisant le SUVmax de la parathyroïde par le SUVmax de la thyroïde (SUVRt) ou du SCM (SUVRs).

Les SUVt et SUVRt chez les patients thyroïdectomisés ne pouvaient pas être mesurés.

Les SUVmax et SUVR obtenus étaient comparés pour un même patient entre l'acquisition précoce et l'acquisition tardive de TEP-FCH par un test de Wilcoxon. La différence était jugée significative pour une valeur de $p < 0,05$.

Résultats

1. Population

Entre octobre 2016, date du premier examen au CHU Amiens-Picardie, et avril 2019, 60 patients ont réalisé une TEP-FCH dans un contexte d'HPT. Parmi ceux-ci 30 patients n'ont pas été retenus parce qu'ils ne répondaient pas aux critères d'inclusion : 2 patients présentaient une mutation CaSR, 7 présentaient une HPTT, 10 patients étaient adressés par des médecins non spécialisés dans la pathologie parathyroïdienne ou n'avaient pas d'indication chirurgicale clairement posée et 11 ont été pris en charge dans un autre centre et les données concernant le gold standard n'ont pas pu être récupérées. Enfin, 8 patients répondaient aux critères d'exclusion : 2 patients ont été exclus parce qu'ils étaient atteints d'une NEM, 2 ont été exclus parce qu'ils refusaient la chirurgie, 2 ont été exclus parce que la chirurgie n'avait pas encore eu lieu au moment de la collecte des données ; 1 patient est décédé 2 mois après la TEP-FCH d'un accident de la voie publique et 1 patient a été perdu de vue avant la date prévue de sa chirurgie. Ce sont donc 22 patients qui ont été inclus dans l'étude (fig. 19).

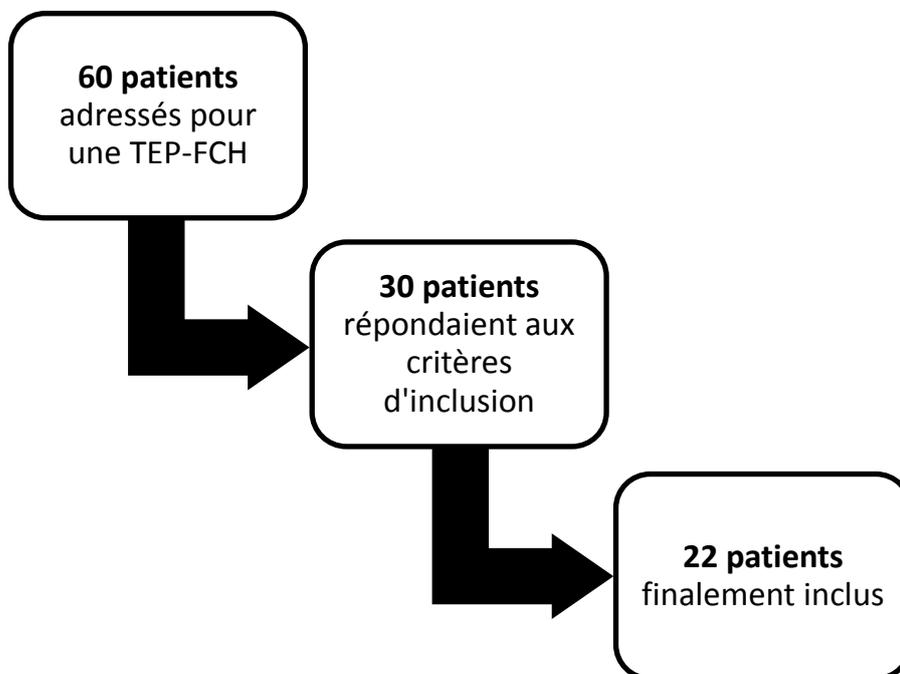


Figure 19 : Schéma représentant le processus d'inclusion des patients.

Parmi tous les patients inclus, aucun ne s'est opposé à l'utilisation de ses données personnelles à des fins de recherche ou de formation.

Les caractéristiques générales de la population, les résultats des bilans biologiques et d'imagerie conventionnelle pré-chirurgicaux sont détaillés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients (n = 22)

Caractéristique	Valeur
Rapport H/F ; proportion	0,31
Age en année ; moyenne (DS)	60,2 (13)
IMC en kg/m ² ; moyenne (DS)	27,7 (6,6)
Patients symptomatiques ; n (%)	4 (18%)
Antécédent de chirurgie des parathyroïdes ; n (%)	3 (14%)
Antécédent de chirurgie de la thyroïde ; n (%)	3 (14%)
Calcémie préopératoire en mmol/l ; moyenne (DS)	2,88 (0,18)
PTH préopératoire en pg/ml ; moyenne (DS)	232 (124)
Phosphorémie préopératoire en mmol/l ; moyenne (DS)	0,74 (0,17)
25OH-Vitamine D préopératoire en µg/l ; moyenne (DS)	24,2 (9,2)

Dix-huit HPTP avaient été découvertes fortuitement au bilan biologique (82%) et 4 patients ont été diagnostiqués dans le cadre du bilan de symptômes imputables à l'HPT et/ou à l'hypercalcémie (18%).

Les circonstances de découvertes pour ces patients étaient respectivement :

- asthénie, amaigrissement, douleur osseuses diffuses
- anorexie, amaigrissement
- colique néphrétique
- asthénie.

2. Bilan préopératoire conventionnel

Tous les patients inclus avaient bénéficié d'une échographie et d'une scintigraphie au sestamibi.

Cinq scintigraphies au sestamibi étaient positives : toutes étaient concordantes avec la TEP-FCH et ont été confirmées par le gold standard (vrais positifs). Dix-sept scintigraphies au sestamibi étaient négatives (faux négatifs).

Cinq échographies étaient positives : 1 n'était pas concordante à la TEP-FCH mais a été confirmée par le gold standard (vrai positif) (fig. 20), 2 étaient concordantes à la TEP-FCH et au gold standard (vrais positifs) et 2 n'étaient pas concordantes au gold standard (faux positifs). Dix-sept échographies étaient négatives (faux négatifs).

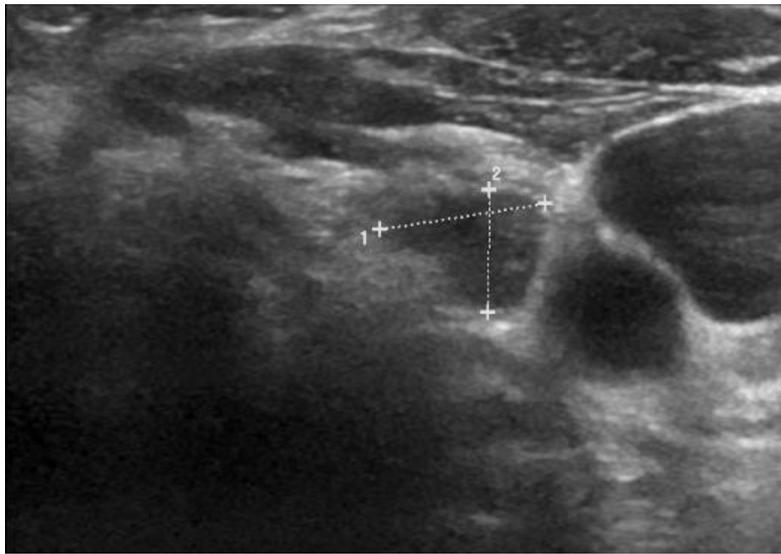


Figure 20 : Image d'échographie montrant une formation hypoéchogène à la face postéro-inférieure du lobe thyroïdien gauche correspondant à un adénome parathyroïdien non vu à la TEP-FCH.

Cinq patients avaient réalisés un scanner des parathyroïdes dont 1 était négatif tout comme la TEP-FCH (faux négatif), 2 étaient discordants avec la TEP-FCH (faux négatifs du scanner et vrais positifs de la TEP-FCH) et 2 étaient positifs et concordants à la TEP-FCH (vrais positifs). Aucun patient n'avait réalisé d'IRM des parathyroïdes.

Deux patients avaient réalisés un dosage de la PTH par cathétérisme veineux étagé. Pour un patient les résultats avaient conduit à une exploration cervicale unilatérale ayant ramenée une parathyroïde histologiquement normale avec persistance de l'HPTP (faux positif). Pour l'autre patient les résultats n'étaient pas contributifs.

3. TEP-FCH

Les injections de FCH et les examens de TEP-FCH se sont déroulés sans incident. Aucun effet indésirable imputable au radiopharmaceutique n'a été rapporté pendant ou au décours de l'examen.

Douze examens ont été réalisés sur le TEP1 et 10 sur le TEP2.

La dose de FCH injectée était en moyenne de 225 ± 49 MBq pour les examens réalisés sur le TEP1 et de 155 ± 48 MBq pour ceux réalisés sur le TEP2.

La dose efficace liée au Fluor 18 était en moyenne de $3,6 \pm 0,79$ mSv pour les patients TEP1 et de $2,5 \pm 0,78$ mSv pour les patients TEP2 en utilisant les facteurs de conversion de la Commission Internationale de la Protection Radiologique (44,45).

Le PDL total délivré par la TDM couplée à la TEP était en moyenne de 835 ± 312 mGy.cm pour les patients TEP1 et de 275 ± 109 mGy.cm pour les patients TEP2.

La dose efficace liée au scanner était en moyenne de $4,9 \pm 1,8$ mSv pour les patients TEP1 et de $1,6 \pm 0,6$ mSv pour les patients TEP2 en utilisant le facteur de conversion de la Commission Internationale de la Protection Radiologique (46).

Ceci correspondait à une dose efficace totale moyenne de $8,5 \pm 2,1$ mSv pour les patients TEP1 et de $4,5 \pm 1,3$ mSv pour les patients TEP2.

Les acquisitions précoces et tardives étaient réalisées en moyenne à 2 ± 1 minute et 29 ± 5 minutes post-injection respectivement.

Après analyse visuelle, 19 TEP-FCH ont été interprétées comme positives (fig. 21) et 4 TEP-FCH comme négatives (fig. 22). Aucun examen de TEP-FCH n'a été interprété comme douteux.

Vingt foyers hypermétaboliques évocateurs de parathyroïde pathologique ont été décrits.

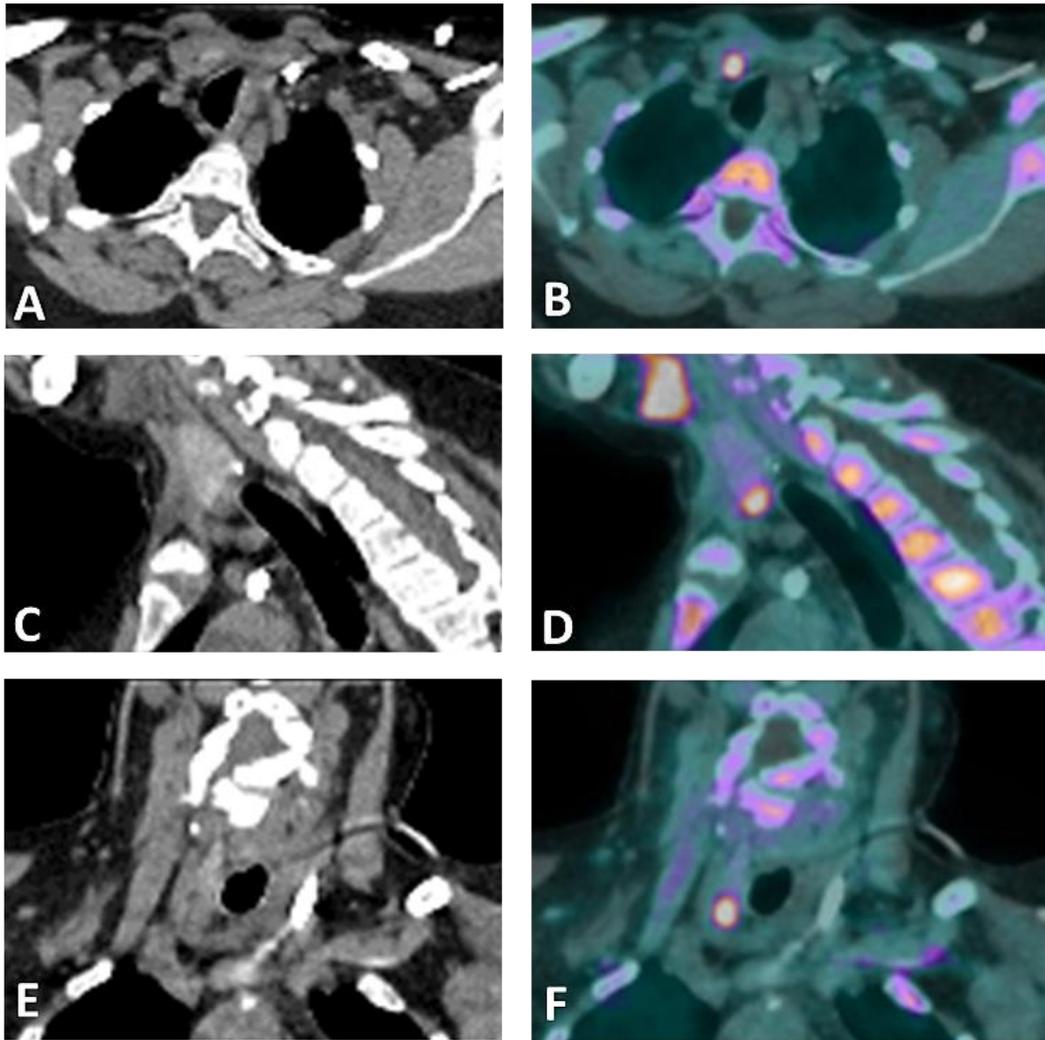


Figure 21: Images de TDM à gauche et de fusion TEP-FCH et TDM à la FCH à droite en vues axiale (A et B), sagittale (C et D), coronale (E et F) montrant un foyer fortement hypermétabolique rétro-thyroïdien inférieur droit (SUVmax 11), correspondant à un adénome parathyroïdien.

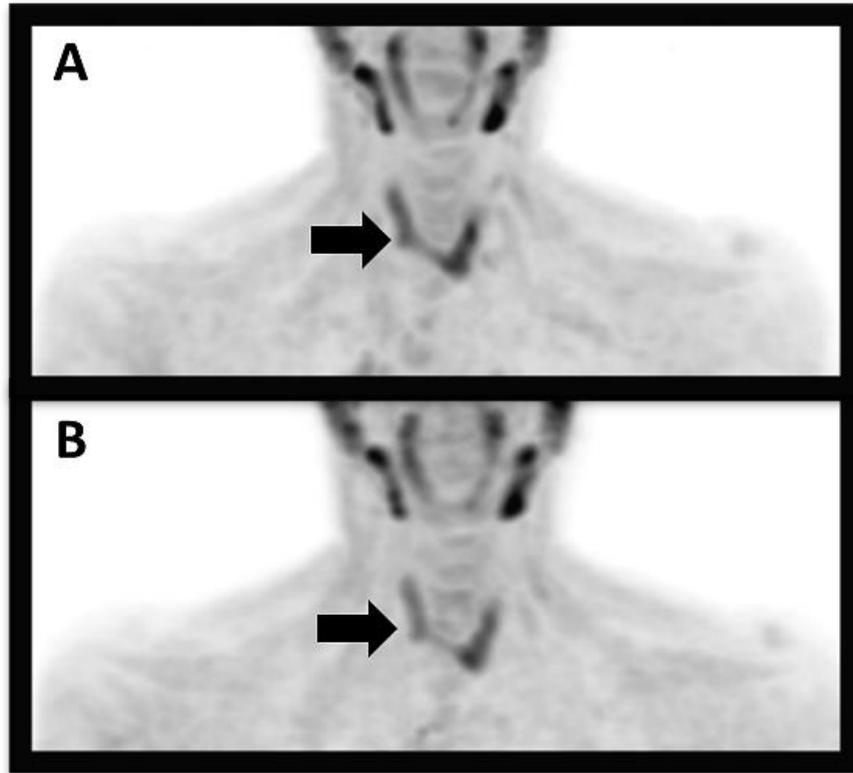


Figure 22 : Images de TEP-FCH en vue antérieure d'une projection 3D ne montrant pas de foyer hypermétabolique compatible avec une parathyroïde hyperfonctionnelle. On notera l'hypermétabolisme modéré, homogène et diffus de la thyroïde d'allure physiologique (flèches) diminuant légèrement entre l'acquisition précoce (A) et l'acquisition tardive (B) (*washout*).

Deux patients étaient sous cinacalcet et un autre était sous alendronate au moment de la TEP-FCH.

Tous les examens TEP avaient des résultats concordants entre l'acquisition précoce et l'acquisition tardive en analyse visuelle.

4. Chirurgie

20 patients (91%) ont été opérés, avec analyse histologique des pièces opératoires et dosage de la PTH dans les 24 heures post-opératoires.

Pour ces patients, la durée moyenne entre la TEP-FCH et la chirurgie était de 180 ± 147 jours.

Les localisations des lésions parathyroïdiennes hypermétaboliques en TEP-FCH opérées et prouvées histologiquement sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Localisations des parathyroïdes pathologiques positives en TEP-FCH dans la cohorte entière.

Localisation de la parathyroïde pathologique	Nombre de parathyroïdes
Supérieure droite	3
Supérieure gauche	3
Inférieure droite	4
Inférieure gauche	6
Ectopique	2

Les 2 lésions ectopiques positives en TEP-FCH opérées étaient en positions rétro-trachéales droite et gauche respectivement (fig. 23).

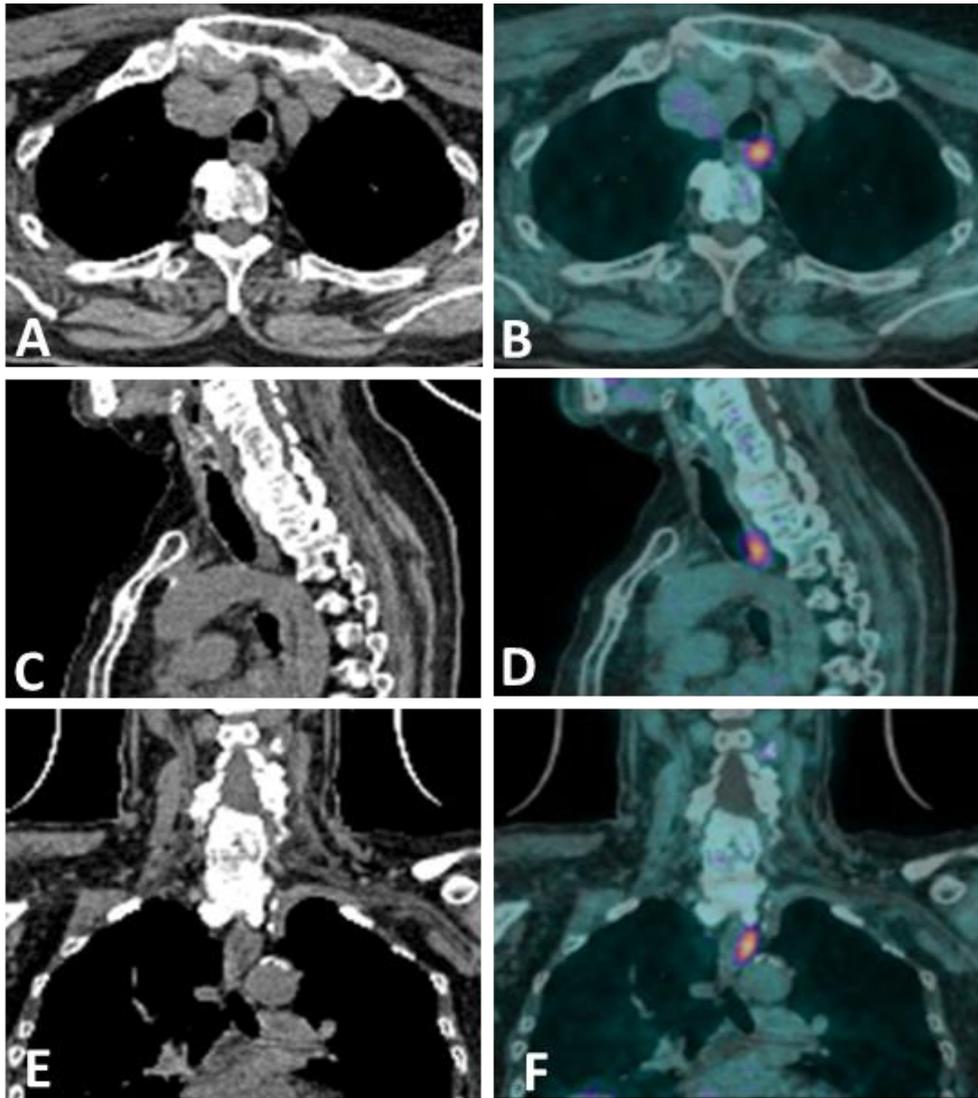


Figure 23 : Images de TDM à gauche et de fusion TEP-FCH et TDM à la FCH à droite en vues axiale (A et B), sagittale (C et D), coronale (E et F) montrant un foyer fortement hypermétabolique dans la loge rétro-trachéale gauche correspondant à un adénome parathyroïdien ectopique.

Parmi les 20 patients opérés, 18 ont bénéficié d'une exploration cervicale unilatérale.

La seule complication opératoire rapportée était une paralysie récurrentielle transitoire chez un patient (5%).

Une intervention chirurgicale a associé à la parathyroïdectomie une loboisthmectomie thyroïdienne homolatérale en raison d'un macronodule thyroïdien (suspect à l'échographie mais non hypermétabolique en TEP-FCH).

Une autre intervention chirurgicale a associé à la parathyroïdectomie une lobectomie thyroïdienne controlatérale en raison d'un carcinome thyroïdien du lobe homolatéral opéré antérieurement.

5. Histologie

Au terme des 20 interventions chirurgicales guidées par l'imagerie (TEP-FCH pour 19 patients et échographie pour 1 patient), 21 prélèvements ont été analysés en anatomopathologie définitive, 16 (76%) étaient des adénomes parathyroïdiens, 3 (14%) étaient des parathyroïdes hyperplasiques, 1 (5%) était une parathyroïde normale et 1 (5%) était un amas cellulo-graisseux contenant des ganglions mais pas de tissu parathyroïdien (fig. 24).

Aucun carcinome parathyroïdien n'a été mis en évidence.

La loboisthmectomie thyroïdienne réalisée pour caractérisation d'un nodule thyroïdien a révélé en anatomopathologie un adénome thyroïdien.

La lobectomie thyroïdienne de totalisation pour carcinome thyroïdien a révélé en anatomopathologie un autre foyer carcinomateux millimétrique qui n'était pas visible en TEP-FCH.

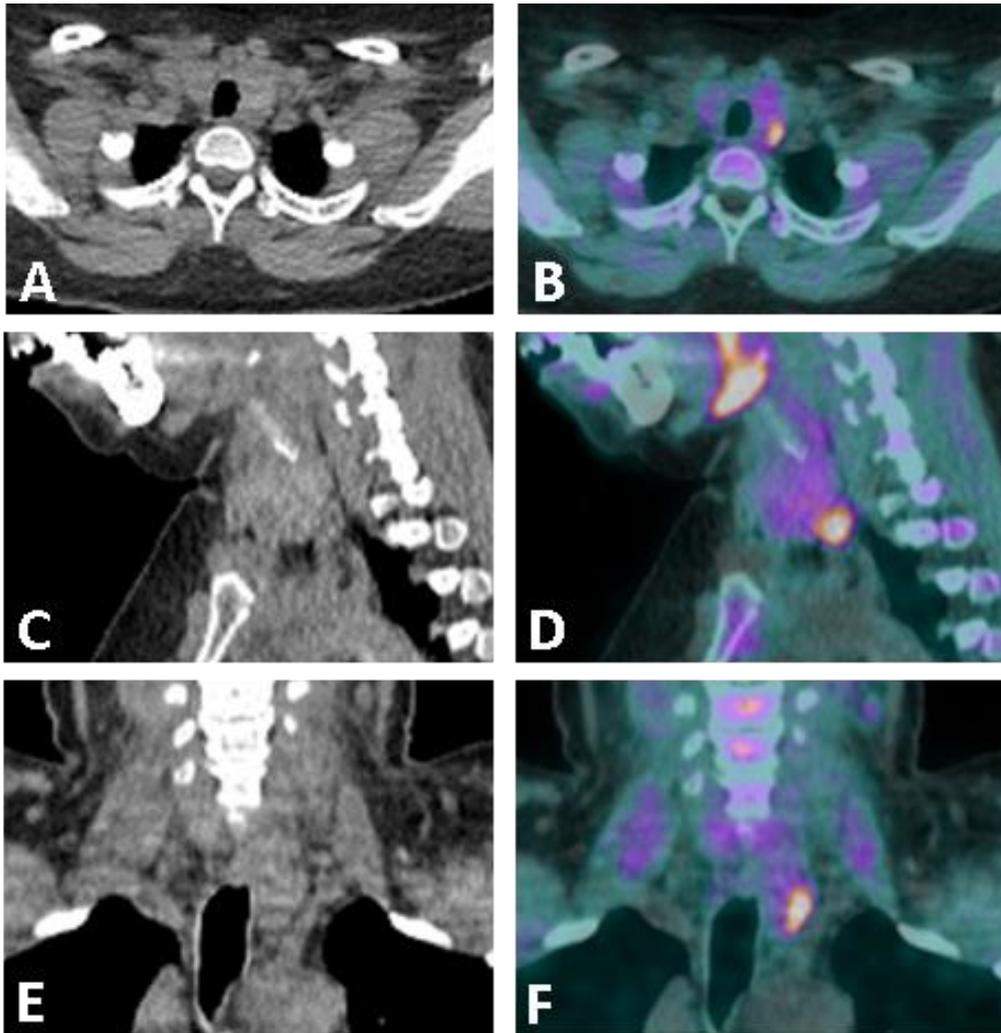


Figure 24 : Images de TDM à gauche et de fusion TEP-FCH et TDM à la FCH à droite en vues axiale (A et B), sagittale (C et D), coronale (E et F) montrant un foyer fortement hypermétabolique accolé à la face postéro-inférieure du lobe thyroïdien gauche. La chirurgie a ramené un amas cellulo-graisseux contenant des ganglions mais sans tissu parathyroïdien.

6. Suivi des patients

Dix-neuf des patients opérés (95%) avaient une PTH normale au dosage réalisé à 24 heures post-opératoires. Pour ces patients, la PTH post-opératoire était en moyenne de 34 ± 25 pg/ml et avait diminuée de 81% en moyenne par rapport à la PTH préopératoire.

Un patient avait une PTH élevée à 275 pg/ml en post-opératoire. Il s'agissait du patient avec TEP-FCH positive mais dont la chirurgie avait ramené un amas cellulo-graisseux sans tissu parathyroïdien.

Lors du suivi, le patient chez qui avait été authentifié une paralysie récurrentielle a totalement récupéré sa fonction phonatoire. Deux hypocalcémies transitoires (10%) ont été rapportées en post-opératoire immédiat et ont été traitées par supplémentation en vitamine D. Un patient décrivait des paresthésies de la face et des extrémités avec une calcémie à la limite inférieure de la normale (2,22 mmol/l). Les symptômes ont régressés après traitement par une association de Calcium et vitamine D.

Pour les patients avec TEP-FCH positive et opérés, la calcémie post-opératoire tardive était en moyenne de $2,36 \pm 0,11$ mmol/l et avait été dosée en moyenne 191 ± 171 jours après l'opération sans autre thérapeutique entreprise dans l'intervalle pour l'intégralité des patients. La calcémie avait diminuée en moyenne de $0,55 \pm 0,20$ mmol/l par rapport à la calcémie préopératoire.

Le patient avec TEP-FCH positive mais dont la chirurgie avait ramené un amas cellulograsseux sans tissu parathyroïdien avait une calcémie à la limite supérieure de la normale (2,58 mmol/l) et une PTH élevée (266 pg/ml) 3 mois après la chirurgie.

Aucun des autres patients opérés sur la base de la TEP-FCH n'a fait de récurrence d'hypercalcémie ou d'HPT pendant le suivi qui durait en moyenne 446 ± 242 jours après la chirurgie.

Le patient avec TEP-FCH négative mais opéré sur la base de l'échographie est considéré comme guéri avec une calcémie dosée à 2,39 mmol/l à plus de 9 mois de la chirurgie.

Parmi les deux patients avec TEP-FCH négative et non opérés : 1 patient présentait toujours une hypercalcémie et une HPT 1 an après la TEP-FCH et la recherche de mutation (CaSR, NEM) est revenue négative, 1 patient présente toujours une HPT à 1 an de la TEP-FCH avec calcémie à la limite supérieure de la normale (2,58 mmol/l) et une ostéoporose sévère traitée par dénosumab et vitamine D.

7. Performances

Dix-huit examens de TEP-FCH (82%) étaient de vrais positifs vérifiés par le gold standard (10 sur le TEP1 et 8 sur le TEP2).

Un examen de TEP-FCH était positif mais la pièce réséquée ne contenait pas de tissu parathyroïdien (acquis sur le TEP2).

Trois examens de TEP-FCH étaient négatifs (14%), parmi lesquels :

- Un examen de TEP-FCH était un faux négatif vérifié par le gold standard (acquis sur le TEP1). Le patient a pu être opéré et guéri sur la base des données de l'échographie.
- Deux patients avaient un examen de TEP-FCH négatif (1 examen sur le TEP1 et 1 sur le TEP2) et n'ont pas été opérés mais sont considérés comme faux négatifs de la TEP-FCH en raison de la persistance de l'HPTP dans le suivi.

Les résultats de la TEP-FCH par rapport au gold standard en analyse par patient et par lésion sont présentés dans les tableaux 3 et 4 respectivement.

Tableau 3 : Résultats de la TEP-FCH par rapport au gold standard en analyse par patient.

Statut chirurgical	TEP positive	TEP négative	Total
Guérison de l'HPTP après chirurgie	18	1	19
Persistance de l'HPTP après chirurgie	1	0	1
Patient non opéré	0	2	2
Total	19	3	22

Tableau 4 : Résultats de la TEP-FCH par rapport au gold standard en analyse par lésion.

Statut histologique	Lésion hypermétabolique	Lésion non hypermétabolique	Total
Histologie positive	18	1	19
Histologie négative	2	0	2
Total	20	1	21

Au total, la sensibilité de la TEP-FCH était de 82% par patient.

La VPP de la TEP-FCH était de 95% par patient et 90% par lésion.

Les résultats des tests statistiques comparant les caractéristiques des patients vrais positifs en TEP-FCH aux faux négatifs de la cohorte sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Résultats de la comparaison des moyennes des caractéristiques clinico-biologiques et des paramètres des examens entre les TEP-FCH vrais positifs et faux négatifs.

Caractéristique	Vrais positifs (n = 18)	Faux négatifs (n = 3)	p
Rapport H/F	0,33	0,25	0,81
Age	61	58	0,83
IMC	28	25	0,52
Calcémie préopératoire	2,91	2,72	0,04*
PTH préopératoire	249,7	120,5	0,04*
Vitamine D	24,3	23,9	0,41
Dose injectée	200,3	164,5	0,25
Délai précoce	2	2	0,74
Délai tardif	29	30	0,42

8. Mesures quantitatives

Pour les examens de TEP-FCH vrais positifs, les SUVp étaient plus élevés que les SUVt ($p < 0,001$) et également plus élevés que les SUVs ($p < 0,001$).

Les SUVp des adénomes parathyroïdiens et des hyperplasies parathyroïdiennes étaient en moyenne de 6,9 et 6,2 respectivement ($p = 0,4$).

8.1 Comparaison des acquisitions précoces et tardives

Sur les dix-huit foyers hypermétaboliques décrits et vérifiés histologiquement, 7 (39%) avaient une cinétique de captation la FCH croissante avec une SUVmax plus élevée au temps tardif qu'au temps précoce (+1,69 de différence en moyenne). A l'inverse, 11 foyers (61%) avaient une cinétique de captation de la FCH décroissante avec une SUVmax plus élevée au temps précoce qu'au temps tardif (-1,32 de différence en moyenne).

Un exemple d'adénome parathyroïdien à cinétique de captation de la FCH croissante est présenté sur la figure 25 et un exemple d'adénome parathyroïdien à cinétique de captation de la FCH décroissante est présenté sur la figure 26.

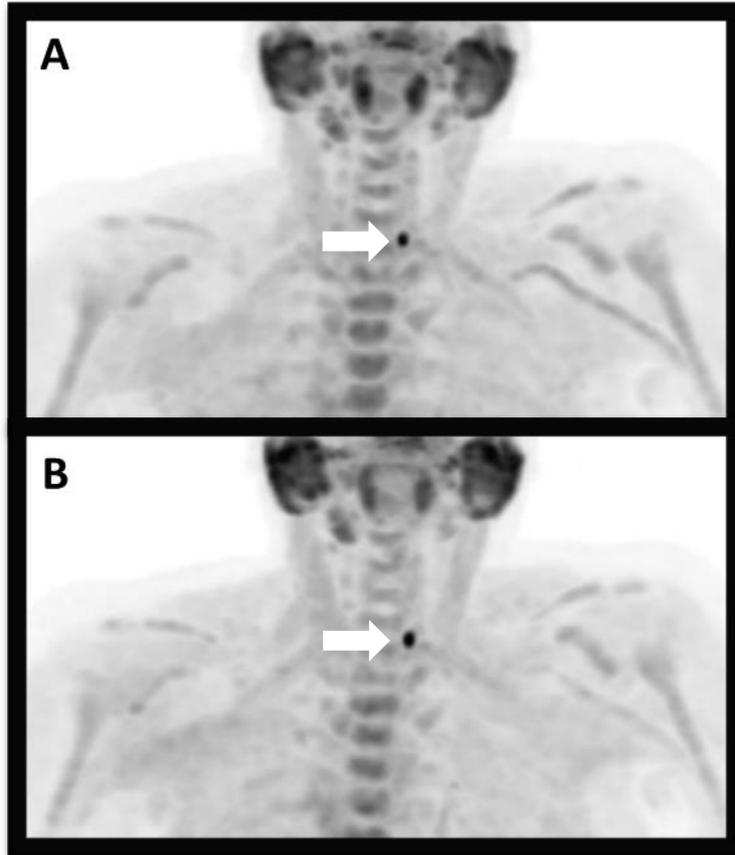


Figure 25 : Images de TEP-FCH en vue antérieure d'une projection 3D montrant un adénome parathyroïdien inférieur gauche hypermétabolique (flèches) et à cinétique de captation de la FCH croissante entre l'acquisition précoce (A ; SUVmax 7,7) et l'acquisition tardive (B ; SUVmax 10,3).

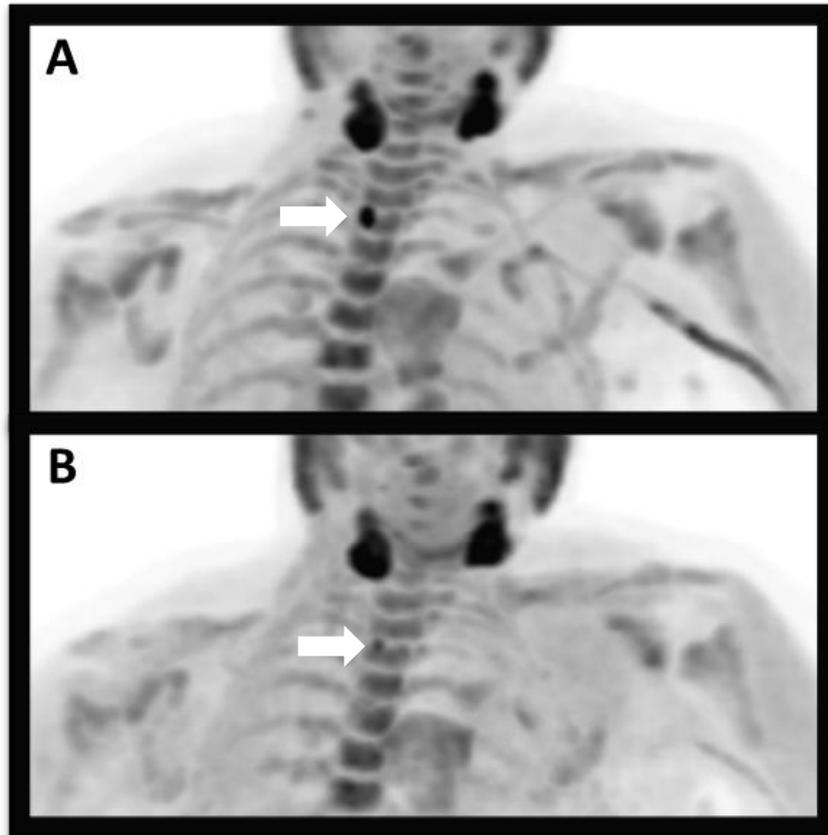


Figure 26 : Images de TEP-FCH en vue antérieure d'une projection 3D montrant un adénome parathyroïdien inférieur droit hypermétabolique (flèches) et à cinétique de captation de la FCH décroissante entre l'acquisition précoce (A ; SUVmax 11) et l'acquisition tardive (B ; SUVmax 4,7).

Concernant les analyses quantitatives, les moyennes des différents paramètres mesurés sur les acquisitions précoces et tardives sont présentées dans le tableau 6.

Trois patients (14%) avaient eu une thyroïdectomie et leur SUVt et SUVrt n'ont pas pu être mesurés.

Tableau 6 : Résultats de la comparaison des valeurs quantitatives moyennes obtenues en TEP-FCH entre temps précoce et temps tardif sur l'ensemble de la population.

Paramètre	Temps précoce	Temps tardif	p
SUVp	7,35	7,12	0,37
SUVt	3,94	3,30	< 0,01*
SUVs	1,84	1,69	< 0,01*
SUVRt	1,86	2,26	0,03*
SUVRs	3,96	4,28	0,09

Les résultats des analyses statistiques en stratifiant la cohorte en deux groupes selon la machine utilisée pour la réalisation de la TEP-FCH sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Résultats de la comparaison des valeurs quantitatives moyennes obtenues en TEP-FCH entre temps précoce et temps tardif, stratifiées par machine TEP1 ou TEP2.

Machine	Paramètre	Temps précoce	Temps tardif	p
TEP1	SUVp	6,26	5,86	0,30
	SUVt	3,93	3,05	< 0,01*
	SUVs	1,79	1,58	0,02*
	SUVRt	1,69	2,13	0,01*
	SUVRs	3,50	3,81	0,36
TEP2	SUVp	7,96	7,82	0,69
	SUVt	3,95	3,45	< 0,01*
	SUVs	1,87	1,75	0,01*
	SUVRt	2,10	2,33	0,04*
	SUVRs	4,22	4,55	0,16

8.2 Comparaison entre TEP1 et TEP2

Les résultats des comparaisons des paramètres quantitatifs entre les groupes TEP1 et TEP2 sont présentés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Résultats de la comparaison des valeurs quantitatives moyennes obtenues sur le TEP1 et le TEP2 au temps précoce.

Caractéristiques	TEP1 (n =10)	TEP2 (n =8)	p
SUVp	6,26	7,96	0,10
SUVt	3,93	3,95	0,96
SUVs	1,79	1,87	0,53
SUVRt	1,69	2,10	0,16
SUVRs	3,50	4,22	0,12

8.3 Recherche de corrélations avec les mesures quantitatives

Les coefficients de corrélation de Pearson entre les différentes valeurs quantitatives de la TEP-FCH, les données clinico-biologiques et le protocole de l'examen sont présentées dans le tableau 9.

Tableau 9 : Coefficients de corrélation de Pearson calculés entre les mesures quantitatives de la TEP-FCH, les données clinico-biologiques et le protocole de l'examen. Les valeurs critiques correspondant à un $p = 0,05$ était de -0,40 et 0,40 pour une corrélation négative et positive respectivement.

Caractéristique	SUVp	SUVRt	SUVRs
Age	-0,12	-0,21	-0,24
IMC	-0,17	-0,23	-0,19
Calcémie pré-op	0,21	0,27	0,31
PTH pré-op	0,18	0,20	0,32
Activité de FCH injectée	-0,18	-0,20	-0,24
Délai acquisition temps précoce	0,10	0,12	0,10
Délai acquisition temps tardif	0,09	0,02	-0,03

Discussion

Notre travail a permis de conforter les données de la littérature concernant les bonnes performances de la TEP-FCH dans le bilan préchirurgical d'HPTP dans une population de patients avec bilan d'imagerie conventionnel négatif ou discordant. La quasi-totalité des patients (95%) opérés sur la base de la TEP-FCH peuvent être considérés comme guéris à plus de 6 mois de suivi. Dans la plupart des cas, la TEP-FCH a permis d'éviter une exploration cervicale bilatérale, pourvoyeuse de morbidités accrues par rapport à l'exploration cervicale unilatérale.

1. Revue de la littérature

Les premières publications concernant l'intérêt potentiel de la choline radiomarquée dans le bilan d'HPTP sont celles de Mapelli *et al.* en 2012 pour la choline marquée au Carbone 11(47) et de Quak *et al.* en 2013 pour la Fluorocholine (48), décrivant de la même manière un foyer hypermétabolique cervical de découverte fortuite lors du bilan d'adénocarcinome prostatique, correspondant en analyse histologique à un adénome parathyroïdien. Une première étude comparative est publiée en 2014 démontrant une supériorité de la Fluorocholine par rapport à la scintigraphie au sestamibi avec acquisition TEMP-TDM, avec des valeurs de sensibilité par lésion de 92% pour la TEP-FCH et de 49% pour la scintigraphie au sestamibi (49). Les bonnes performances de la TEP-FCH sont confirmées chez les patients avec bilan d'imagerie conventionnelle négatif ou discordant par les travaux de Michaud *et al.* (50) avec des valeurs de sensibilité par lésion de 42% pour l'échographie cervicale, 58% pour la scintigraphie au sestamibi et 88% pour la TEP-FCH et de Kluijfhout *et al.* (51) retrouvant une valeur de sensibilité par patient de 77% pour la TEP-FCH. Hocevar *et al.* concluent en 2017 qu'une TEP-FCH positive sur une glande peut suffire à poser l'indication d'une chirurgie élective sans avoir recours à une autre imagerie préopératoire ou au dosage per-opératoire de la PTH (52). Grimaldi *et al.* (53) trouvent des valeurs de sensibilité et VPP de 76% et 85% respectivement en ayant inclus spécifiquement les patients les plus complexes (bilan d'imagerie conventionnelle négatif ou échec d'une première chirurgie ou NEM). Beheshti *et al.* ont comparé les performances de la TEP-FCH avec celles de la scintigraphie au sestamibi et de la scintigraphie à la tétréfosphine marquée au Technétium 99m (analogue du sestamibi) et mettent en évidence une nette supériorité de la TEP-FCH avec des valeurs de

sensibilité et VPP de 94% et 90% respectivement pour cette dernière (54). Toutes les autres études sur le sujet retrouvent unanimement d'excellentes performances pour la TEP-FCH avec des sensibilités systématiquement mesurées autour de 90% (55–59). Les résultats de ces différentes études sont colligés et comparés dans une revue de la littérature par Treglia *et al.* (39) publiée en 2019.

2. Critique des méthodes

Nous avons décidé de ne pas inclure les patients atteints d'HPTT ou de NEM en raison de la complexité de ces pathologies et de leur prise en charge. Comme d'autres études (57,60) nous avons choisi de constituer une population homogène de patients avec HPTP sporadique pour en tirer les conclusions les plus claires possibles. Nous avons exclu les patients ayant une insuffisance rénale sévère connue ou découverte dans le même temps que l'HPT pour éviter d'inclure par erreur des patients avec HPTS ou HPTT.

Nous n'avons inclus que les patients adressés par un spécialiste de la pathologie parathyroïdienne pour être certains de l'authenticité de l'HPTP et de l'indication chirurgicale. Il nous apparaît important que les patients suivent un parcours médical optimal et que la stratégie diagnostique et thérapeutique soit décidée par un spécialiste de la parathyroïde pour éviter certains errements diagnostiques ou thérapeutiques.

Nous avons dû exclure des analyses les patients TEP positifs mais non opérés car nous n'avons pas d'autre gold standard que la chirurgie avec vérification histologique et la biologie post-opératoire. En revanche, nous avons considéré les patients avec TEP-FCH négatives comme de faux négatifs, en nous reposant sur une bonne sélection des patients par nos critères d'inclusion et d'exclusion. Pour être véritablement certains des performances de la TEP-FCH il aurait fallu contrôler la TEP-FCH après chirurgie pour s'assurer que la ou les glandes retirées étaient bien celles qui étaient positives en TEP-FCH. Pour des raisons éthiques évidentes cela n'a pu être réalisé.

Nos critères d'inclusion et d'exclusion ont substantiellement diminué la taille de la cohorte puisque nous n'avons finalement inclus que 22 patients. Ce nombre peut paraître faible mais il est comparable dans plusieurs études publiées aux effectifs compris entre 17 et 27 patients (50,53,56,57). Une nouvelle étude multicentrique incluant les patients pris en charge chirurgicalement en dehors du CHU Amiens-Picardie, les HPTT, les NEM et les patients opérés dans l'intervalle devrait pouvoir compter au minimum 45 patients

Les examens TEP-FCH ont été réalisés sur deux machines de génération différente. Ceci introduit un biais mais qui est limité par l'adaptation des protocoles d'acquisition. En effet, la durée d'acquisition et la dose injectée étaient plus importantes pour le TEP1 que pour le TEP2 (7 min contre 5 min et 3 MBq/kg contre 2MBq/kg respectivement), ce qui compense sa plus faible sensibilité de détection des photons.

Nous n'avons pas trouvé de corrélation entre les données biologiques préopératoires et les résultats de la TEP-FCH sur les plans diagnostique et quantitatif mais en raison du délai entre le bilan biologique préopératoire et la réalisation de la TEP-FCH (en moyenne de 54 ± 32 jours) nous ne pouvons pas nous prononcer sur ces résultats. Idéalement, le bilan biologique aurait dû être réalisé le jour de la TEP-FCH mais cela n'est possible que dans le cadre d'une étude prospective.

3. Analyse des résultats

Globalement, le protocole d'acquisition des TEP-FCH a bien été respecté pour les patients inclus dans ce travail, avec des activités injectées et des délais post-injection qui correspondaient à ce qui était prévu.

Avec l'utilisation du TEP2, les doses de FCH injectées aux patients ont pu être diminuées d'un tiers et le PDL lié à la TDM a pu être divisé par trois. Au total, la dose efficace délivrée au patient est presque deux fois inférieure avec le TEP2 par rapport au TEP1 (4,5 mSv contre 8,5 mSv respectivement).

Parmi les 19 parathyroïdes pathologiques prélevées, 16 (84%) étaient des adénomes parathyroïdiens et 3 (16%) étaient des hyperplasies parathyroïdiennes ce qui est compatible avec les données épidémiologiques connues. Aucune pathologie parathyroïdienne multiglandulaire n'a été prouvée histologiquement ce qui peut surprendre en raison de sa prévalence estimée entre 7 et 23% (61) mais peut être expliqué en partie par l'exclusion des patients atteints de NEM parmi lesquels la prévalence des pathologies multiglandulaires est plus élevée. Aucun carcinome parathyroïdien n'a été mis en évidence dans notre cohorte ce qui reste compatible avec la prévalence estimée à moins de 1% de ce type de tumeur en Europe (22).

Un foyer hypermétabolique (5%) était un faux positif prouvé histologiquement puisqu'il s'agissait d'une parathyroïde normale. Le patient avait également bénéficié dans le même

temps de l'exérèse d'un adénome parathyroïdien controlatéral et a été guéri de son HPTP. Nous n'avons pas d'explication à propos de ce faux positif. D'autres études retrouvent de rares faux positifs liés à des parathyroïdes histologiquement normales (avec une prévalence de 2% à 7%) sans qu'aucune explication n'ait été retrouvée (52–55,57). On notera que le patient concerné était traité par cinacalcet au moment de l'examen. Le cinacalcet est connu pour causer des faux négatifs en scintigraphie au sestamibi mais aucune donnée n'a été publiée concernant ses effets sur le métabolisme de la choline au niveau des parathyroïdes. Le patient étant considéré comme guéri à plus de 6 mois de suivi, vraisemblablement suite à l'exérèse de l'adénome parathyroïdien controlatéral, on a donc la preuve que le cinacalcet n'a pas causé de faux négatif et il semble improbable que le cinacalcet puisse être une cause de faux positif puisqu'il inhibe l'activité sécrétoire des parathyroïdes et de ce fait devrait diminuer leur métabolisme. Ce faux positif de la TEP-FCH a été à l'origine d'une exploration cervicale bilatérale rétrospectivement inutile. Les SUVp de l'adénome parathyroïdien et de la parathyroïde normale étaient respectivement de 8,8 et 7,9 au temps précoce (tous deux supérieurs à la moyenne de la cohorte).

Le deuxième patient sous cinacalcet au moment de la TEP-FCH était un vrai positif de la TEP-FCH et sa SUVp était de 14,5 au temps précoce (nettement supérieur à la moyenne de la cohorte). Nous n'avons donc pas d'argument pour penser que le cinacalcet a une influence sur les résultats de la TEP-FCH.

Le seul patient traité par Biphosphonates au moment de la TEP-FCH était un vrai positif de la TEP-FCH.

Le patient avec TEP-FCH positive et histologie trouvant un amas cellulo-graisseux présentait une calcémie à la limite supérieure de la normale à 2,58 mmol/l et une PTH élevée à 266 pg/ml 3 mois après la chirurgie. Devant la suspicion de faux négatif de la chirurgie il pourra être contrôlé en TEP-FCH et éventuellement réopéré en fonction des résultats. S'il s'avère que la lésion hypermétabolique visualisée sur le premier examen est toujours présente et que son exérèse guérit le patient alors le premier examen deviendra un vrai positif et la sensibilité et la VPP par lésion de la TEP-FCH dans notre étude s'en verraient augmentées à 86% et 95% respectivement.

Les deux patients avec TEP-FCH négatives qui n'ont pas été opérés sont toujours en HPTP à 1 an de suivi et sont donc bien des faux négatifs de la TEP-FCH.

Grâce à la TEP-FCH, la chirurgie a pu se limiter dans la plupart des cas à une exploration cervicale unilatérale avec un seul cas de complication opératoire et seulement 3 cas de

complications post-opératoires transitoires bénins (2 hypocalcémies et 1 épisode de paresthésies de la face et des extrémités).

On notera que trois des patients opérés et guéris avaient déjà bénéficié d'une chirurgie parathyroïdienne précédemment sans succès. Parmi ceux-ci, 1 était lié à un faux positif du dosage étagé de la PTH par cathétérisme veineux, 1 était lié à un faux positif de l'échographie et le dernier était lié à une mauvaise localisation préopératoire de l'adénome par la scintigraphie au sestamibi sur laquelle avait été décrit un foyer en position eutopique inférieure droite alors qu'il s'agissait d'un adénome ectopique rétrotrachéal droit. La scintigraphie avait vraisemblablement été réalisée en acquisition planaire sans TEMP-TDM associée, mais nous n'avons pas pu le vérifier car elle avait été effectuée dans un autre centre.

La sensibilité que nous avons mesurée (82%) se rapproche de celles de Kluijthout *et al.* et de Grimaldi *et al.* mais est légèrement inférieure à celles des autres travaux publiés. Les VPP par patient (95%) et par lésion (90%) dans notre étude sont comparables à celles de la littérature.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les patients TEP-FCH vrais positifs et les faux négatifs concernant l'âge, le sexe, l'IMC, la dose de FCH injectée ou les délais d'acquisition post-injection.

Des différences statistiquement significatives ont été retrouvées concernant la calcémie et la PTH préopératoires même si les tests statistiques portaient sur deux groupes de patients de tailles différentes (18 et 4 patients respectivement). Une calcémie et une PTH élevées seraient donc prédictives d'une TEP-FCH positive, ce qui peut paraître logique puisque la FCH rend compte de l'activité métabolique de la parathyroïde et donc vraisemblablement de son activité sécrétoire.

Concernant la SUVp, on ne peut pas proposer un seuil minimal diagnostique, certains adénomes parathyroïdiens ayant montré un hypermétabolisme très discret, dans deux cas (11%) il était inférieur à celui de la thyroïde même sur l'acquisition tardive à 30 minutes post-injection.

La SUVp était en moyenne légèrement plus élevée pour les adénomes que pour les hyperplasies (6,9 contre 6,2 respectivement) sans différence statistiquement significative. Ce résultat est en accord avec ceux d'autres travaux qui trouvent la même tendance (50,54). Une étude sur un plus grand nombre de patients pourrait confirmer cette tendance mais l'impact sur la prise en charge de la prédiction préopératoire de la nature histologique des parathyroïdes hyperfonctionnelles apparaît nul.

Entre les acquisitions précoces et tardives des images, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence concernant les SUVp. Ceci est vraisemblablement dû au fait que certaines lésions ont une cinétique de captation de la FCH croissante et d'autres une cinétique de captation décroissante avec une répartition modérément asymétrique (61% et 39% respectivement).

Des différences statistiquement significatives étaient retrouvées concernant les SUVt, SUVs et SUVrt, s'expliquant par la cinétique de captation systématiquement décroissante de la FCH pour les tissus thyroïdien et musculaire. En effet, au temps précoce, les SUV mesurées sont vraisemblablement le reflet de la vascularisation des tissus plus que de leur réelle activité métabolique. Au temps tardif, les tissus qui ne sont pas authentiquement « avides » de FCH, subissent un *washout* du traceur.

Bien que la différence ne soit pas significative probablement en raison de la petite taille des effectifs, les SUVp et les SUVR étaient en moyenne plus élevées sur le TEP2 vraisemblablement grâce à ses caractéristiques techniques supérieures par rapport au TEP1, notamment une meilleure sensibilité des détecteurs (en terme de détection des photons), un rapport signal sur bruit plus avantageux en particulier grâce à la TOF (62) et à l'algorithme QCLEAR (63).

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les groupes TEP1 et TEP2 concernant les caractéristiques des patients ou la sensibilité diagnostique globale de l'examen (83% et 80% sur les TEP1 et TEP2 respectivement).

Ces résultats nous ont permis de mélanger lesr.

Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation statistiquement significative entre les valeurs quantitatives de la TEP-FCH, les données clinico-biologiques et le protocole d'acquisition des images.

4. Protocole d'acquisition

L'hétérogénéité de la cinétique de captation des lésions parathyroïdiennes explique la difficulté à trouver un protocole unique optimal pour tous les patients. Dans notre étude, 61% des lésions avaient une cinétique de captation de la FCH décroissante entre les deux acquisitions alors que 39% avaient une cinétique de captation de la FCH croissante. Ceci semble confirmer la pertinence d'une acquisition précoce dans les minutes suivant l'injection de FCH. L'acquisition tardive conserve un intérêt pour les lésions dont la cinétique de

captation de la FCH est croissante ou qui pourraient être masquées par l'hypermétabolisme thyroïdien au temps précoce. En effet la captation thyroïdienne et des muscles cervicaux est significativement plus faible au temps tardif avec pour conséquence des SUV_{Rt} et SUV_Rs plus élevés pour 80% des patients ce qui se traduit par un meilleur contraste dans l'image entre la lésion et les tissus adjacents. Ce phénomène n'a pas eu d'incidence sur notre cohorte en termes de détectabilité des lésions entre les deux acquisitions mais nous estimons qu'il doit être pris en compte.

Trois travaux publiés ont étudié spécifiquement les délais d'acquisition des images après injection de FCH. Selon Rep *et al.*, le délai d'acquisition des images ayant la meilleure sensibilité est 60 minutes. En effet les auteurs décrivent trois lésions parathyroïdiennes qui étaient visibles sur l'acquisition tardive à 60 minutes mais pas sur l'acquisition précoce et un cas d'une lésion visible au temps précoce mais pas au temps tardif (64). Morland *et al.* décrivent sur 9 patients, un cas d'une lésion uniquement visible au temps précoce puis indiscernable du bruit de fond environnant au temps tardif (65). Les auteurs en déduisent l'importance de l'acquisition précoce. A noter qu'ils ne trouvaient pas de corrélation entre le type de cinétique de captation de la FCH (croissante, décroissante ou stable) et le type histologique de la glande hyperfonctionnelle correspondante. Enfin, Vellani *et al.* décrivent un adénome parathyroïdien hypermétabolique au temps précoce avec un *washout* complet de la FCH à 1h post-injection (66). Les auteurs en concluent que l'acquisition précoce est importante et que si celle-ci est positive on peut alors se dispenser de l'acquisition tardive. Le seul risque d'un tel protocole serait de « rater » une deuxième parathyroïde à cinétique de captation de la FCH croissante qui pourrait n'être visible que sur l'acquisition tardive mais il semble probable que plusieurs parathyroïdes pathologiques d'un même patient suivront la même cinétique. N'ayant eu aucun patient avec atteinte multiglandulaire nous n'avons pas pu le vérifier.

Nous basant sur nos résultats et ceux de la littérature, nous proposons d'adapter le protocole utilisé au CHU-Amiens-Picardie en en réalisant systématiquement des images précoces et, uniquement en cas de négativité de celles-ci, de réaliser des images tardives l'acquisition à 60 minutes et non plus 30 minutes pour accentuer le washout thyroïdien et ainsi améliorer le contraste entre parathyroïde hyperfonctionnelle et le bruit de fond environnant et permettre de visualiser une parathyroïde hyperfonctionnelle à cinétique de captation de la FCH croissante. Concernant la dose injectée, les études publiées sont encore une fois assez hétérogènes sur le sujet. Il semblerait qu'avec notre protocole à 2 MBq/kg nous nous situons dans la moyenne

avec les extrêmes allant de 1,5 MBq/kg (57) jusqu'à 3.2 MBq/kg (54), pour d'excellentes performances quelle que soit la dose injectée.

Concernant la durée d'acquisition des images, Quak *et al* sont les seuls auteurs à avoir comparé différentes durées d'acquisition mais ils n'ont pas trouvé de différence statistiquement significative sur le plan quantitatif ou diagnostique entre 2 minutes, 4 minutes, 6 minutes, 8 minutes ou 10 minutes de durée d'acquisition (57). Notre protocole à 5 minutes de durée d'acquisition par pas apparaît donc raisonnable mais pourrait vraisemblablement être diminué si besoin (patient agité ou douloureux).

Les paramètres de la TDM étaient variables également entre les différentes études et en termes de dose efficace totale liée au scanner nous nous plaçons légèrement au-dessus de la moyenne des autres études avec 1,3 mSv contre 0,8 mSv (en notant que nous réalisons systématiquement deux TDM faible dose avec le protocole actuel de réalisation de la TEP-FCH). Grâce à l'adaptation du protocole que nous proposons, cette dose efficace liée au scanner sera réduite de moitié pour la plupart des patients.

5. Place de la TEP-FCH

L'un des points importants à aborder ici est celui de la place potentielle de la TEP-FCH en première intention devant toute HPTP, en alternative à la scintigraphie au sestamibi.

Une enquête de la HAS publiée en 2015 (67) portant sur les alternatives à la scintigraphie au sestamibi dans l'hypothèse d'une pénurie de Technétium 99m mentionnait le possible intérêt de la TEP-FCH tout en concluant que ses performances restaient à évaluer et qu'on ne pouvait de ce fait la considérer comme alternative pour le moment.

A la vue de la littérature en 2019, il apparaît clair que la TEP-FCH constitue une alternative fiable - et même meilleure - à la scintigraphie au sestamibi. Les différentes études comparatives publiées indiquent sans équivoque que dans le bilan d'HPTP, la sensibilité de la TEP-FCH est significativement supérieure à celle de la scintigraphie au sestamibi avec des valeurs de sensibilité de 98% contre 70% ; 93% contre 61% et 92% contre 49% respectivement (49,54,59). Dans ces études, aucun cas de faux négatif de la TEP-FCH n'était positif en scintigraphie au sestamibi.

Nous n'avons pas pu effectuer d'étude comparative directe mais dans notre étude, parmi les 17 patients avec scintigraphie au sestamibi négative, 13 (77%) ont pu être guéris grâce à la TEP-FCH.

La TEP-FCH est un examen globalement plus court que la scintigraphie, à fortiori en utilisant le protocole proposé plus haut. En effet, un examen de TEP-FCH durera au total 15 minutes s'il est positif dès le temps précoce et au maximum 1 heures et 15 minutes s'il est négatif au temps précoce et qu'une acquisition tardive est nécessaire (rétrospectivement sur notre cohorte ça n'a été le cas que pour 14% des patients) alors que la scintigraphie au sestamibi dure en moyenne 3 heures.

La TEP-FCH requiert moins de temps sous la caméra pour le patient que la scintigraphie au sestamibi : 10 ou 20 minutes pour la TEP-FCH (selon que l'on réalise une ou deux acquisitions) contre 1 heure pour la scintigraphie au sestamibi avec acquisition TEMP-TDM. En termes d'irradiation, les systèmes de TEP récents permettent un examen moins irradiant qu'une scintigraphie au sestamibi en protocole double isotope avec acquisition TEMP-TDM complémentaire : 4,5 mSv pour la TEP-FCH (voir moins avec le protocole proposé) contre 10 mSv pour la scintigraphie au sestamibi en moyenne).

La TEP-FCH demande moins de temps au personnel de médecine nucléaire puisqu'une seule injection est nécessaire et au maximum deux acquisitions seront effectuées contre 2 injections (sestamibi et pertechnétate) et 4 acquisitions (image de sestamibi précoce, image de sestamibi tardive, image de la thyroïde et acquisition TEMP-TDM) pour la scintigraphie au sestamibi.

La question du coût de l'examen demeure le seul argument a priori contre la TEP-FCH mais il est à nuancer puisque sur l'année 2018 au CHU Amiens-Picardie, le coût moyen d'un examen de TEP-FCH était de 775€ selon la grille de la CCAM en comptabilisant les examens en forfait plein et ceux en forfait réduit contre 404€ pour la scintigraphie au sestamibi.

Une étude de coût rigoureuse devra être réalisée pour juger des conséquences économiques de l'utilisation de la TEP-FCH en première ligne du bilan d'HPTP, mais on peut, en première approximation, raisonner de la manière suivante :

Sur l'année 2018 dans le service de médecine nucléaire du CHU Amiens-Picardie, 45 scintigraphies au sestamibi ont été réalisées pour le bilan préchirurgical d'HPTP dont seulement 22 (49%) étaient positives. Ce sont donc 23 patients qui ont dû bénéficier d'une TEP-FCH en seconde intention et le coût total de cette stratégie est de 35200€ sur une année.

Si nous avions réalisé une TEP-FCH en première intention à ces mêmes patients le coût total aurait été de 27900€ pour des performances identiques (nous n'envisageons bien sûr pas de recours à la scintigraphie au sestamibi en deuxième intention pour les TEP-FCH négatives puisqu'elle est moins performante).

La TEP-FCH en première intention pourrait finalement être la stratégie la moins coûteuse en prenant cet exemple qui a bien sur ses limites et ne prend pas en compte de nombreux facteurs (entre autres le fait qu'une partie des examens sont réalisés dans le cadre d'hospitalisations).

Au total, l'utilisation de la TEP-FCH en première intention constituerait un gain de temps pour les patients et pour le personnel de médecine nucléaire, une alternative moins irradiante et possiblement un coût global plus faible sur le long terme que la stratégie diagnostique employée actuellement.

Devant ces données, il nous semble que la TEP-FCH peut remplacer la scintigraphie au sestamibi en première ligne dans le bilan d'HPTP mais d'autres études confirmant ces données sont nécessaires afin que les sociétés savantes recommandent cette stratégie.

Conclusion :

La TEP-FCH présente une sensibilité de 82% pour la détection de parathyroïdes hyperfonctionnelles dans le bilan préchirurgical d'HPTP lorsque le bilan d'imagerie conventionnelle est négatif ou discordant. Lorsqu'elle est positive, elle permet de mener une chirurgie élective avec succès dans 95% des cas, évitant ainsi une exploration cervicale bilatérale aux risques de complication accrus. C'est un examen qui est supérieur en tout point à la scintigraphie au sestamibi et nous estimons qu'il peut la remplacer dans cette indication. Des études complémentaires, notamment médico-économiques sont toutefois nécessaires pour le confirmer.

Bibliographie

1. Larousse É. Encyclopédie Larousse en ligne - glande parathyroïde [Internet]. [cité 24 juill 2019]. Disponible sur: http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/glande_parathyroïde/15173
2. Goodman A, Politz D, Lopez J, Norman J. Intrathyroid parathyroid adenoma: incidence and location--the case against thyroid lobectomy. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. juin 2011;144(6):867-71.
3. Pathology images and text for medical education - WebPath [Internet]. [cité 24 juill 2019]. Disponible sur: <https://webpath.med.utah.edu/>
4. Sandelin K, Auer G, Bondeson L, Grimelius L, Farnebo LO. Prognostic factors in parathyroid cancer: a review of 95 cases. *World J Surg*. août 1992;16(4):724-31.
5. Obara T, Okamoto T, Kanbe M, Iihara M. Functioning parathyroid carcinoma: clinicopathologic features and rational treatment. *Semin Surg Oncol*. avr 1997;13(2):134-41.
6. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between 1985-1995: a National Cancer Data Base Report. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer*. 1 août 1999;86(3):538-44.
7. Yu N, Leese GP, Smith D, Donnan PT. The natural history of treated and untreated primary hyperparathyroidism: the parathyroid epidemiology and audit research study. *QJM Mon J Assoc Physicians*. juin 2011;104(6):513-21.
8. Haber RS, Kim CK, Inabnet WB. Ultrasonography for preoperative localization of enlarged parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: comparison with (99m)technetium sestamibi scintigraphy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. août 2002;57(2):241-9.
9. Qu'est ce qu'une « faible dose » ? [Internet]. [cité 6 août 2019]. Disponible sur: <https://www.irsn.fr/FR/connaissances/faq/Pages/Qu-est-ce-qu-une-faible-dose.aspx>
10. Neumann DR, Obuchowski NA, Difilippo FP. Preoperative 123I/99mTc-sestamibi subtraction SPECT and SPECT/CT in primary hyperparathyroidism. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. déc 2008;49(12):2012-7.
11. Treglia G, Trimboli P, Huellner M, Giovanella L. Imaging in primary hyperparathyroidism: focus on the evidence-based diagnostic performance of different methods. *Minerva Endocrinol*. juin 2018;43(2):133-43.
12. Fernando PEA, Bautista PA. Utility of 99mTc-Sestamibi SPECT/CT in the Early Localization of Metastatic Parathyroid Carcinoma. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*. 2018;6(2):171-8.
13. Evangelista L, Sorgato N, Torresan F, Boschin IM, Pennelli G, Saladini G, et al. FDG-PET/CT and parathyroid carcinoma: Review of literature and illustrative case series. *World J Clin Oncol*. 10 oct 2011;2(10):348-54.
14. Calò PG, Pisano G, Tatti A, Loi G, Fucas S, Nicolosi A. Cervical Lymph Node Sarcoidosis Mimicking a Parathyroid Adenoma: A Clinical Case. *Clin Med Insights Case Rep*. 16 oct 2013;6:159-63.

15. Parikshak M, Castillo ED, Conrad MF, Talpos GB. Impact of hypercalcemia and parathyroid hormone level on the sensitivity of preoperative sestamibi scanning for primary hyperparathyroidism. *Am Surg.* mai 2003;69(5):393-8; discussion 399.
16. Kannan S, Milas M, Neumann D, Parikh RT, Siperstein A, Licata A. Parathyroid nuclear scan. A focused review on the technical and biological factors affecting its outcome. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2014;11(1):25-30.
17. Munoz-Garach A, Fernandez-Garcia D, Molina-Vega M, Sebastian-Ochoa A, Del V-TMDM, Amrani-Raissouni T, et al. Biochemical response and imaging changes in 99mTc-mibi in patients with primary hyperparathyroidism treated with Cinacalcet. In *BioScientifica*; 2014 [cité 6 août 2019]. Disponible sur: <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0035/ea0035p106>
18. Hindié E, Ugur O, Fuster D, O'Doherty M, Grassetto G, Ureña P, et al. 2009 EANM parathyroid guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* juill 2009;36(7):1201-16.
19. Wei CH, Harari A. Parathyroid carcinoma: update and guidelines for management. *Curr Treat Options Oncol.* mars 2012;13(1):11-23.
20. Gotway MB, Reddy GP, Webb WR, Morita ET, Clark OH, Higgins CB. Comparison between MR imaging and 99mTc MIBI scintigraphy in the evaluation of recurrent or persistent hyperparathyroidism. *Radiology.* mars 2001;218(3):783-90.
21. Argirò R, Diacinti D, Sacconi B, Iannarelli A, Diacinti D, Cipriani C, et al. Diagnostic accuracy of 3T magnetic resonance imaging in the preoperative localisation of parathyroid adenomas: comparison with ultrasound and 99mTc-sestamibi scans. *Eur Radiol.* nov 2018;28(11):4900-8.
22. Givi B, Shah JP. Parathyroid Carcinoma. *Clin Oncol.* 1 août 2010;22(6):498-507.
23. Sacconi B, Argirò R, Diacinti D, Iannarelli A, Bezzi M, Cipriani C, et al. MR appearance of parathyroid adenomas at 3 T in patients with primary hyperparathyroidism: what radiologists need to know for pre-operative localization. *Eur Radiol.* 1 mars 2016;26(3):664-73.
24. Ullah E, Ahmad M, Ali SA, Redhu N. Primary hyperparathyroidism having multiple Brown tumors mimicking malignancy. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(6):1040-2.
25. Prabhu M, Damle NA. Fluorocholine PET Imaging of Parathyroid Disease. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018;22(4):535-41.
26. Goldfarb M, O'Neal P, Shih JL, Hartzband P, Connolly J, Hasselgren P-O. Synchronous parathyroid carcinoma, parathyroid adenoma, and papillary thyroid carcinoma in a patient with severe and long-standing hyperparathyroidism. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* août 2009;15(5):463-8.
27. Udelsman R, Lin Z, Donovan P. The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1650 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg.* mars 2011;253(3):585-91.
28. Walsh NJ, Sullivan BT, Duke WS, Terris DJ. Routine bilateral neck exploration and four-gland dissection remains unnecessary in modern parathyroid surgery. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* févr 2019;4(1):188-92.
29. Lew JI, Solorzano CC. Surgical management of primary hyperparathyroidism: state of the art. *Surg Clin North Am.* oct 2009;89(5):1205-25.

30. Morris LF, Zelada J, Wu B, Hahn TJ, Yeh MW. Parathyroid Surgery in the Elderly. *The Oncologist*. déc 2010;15(12):1273-84.
31. Singh Ospina NM, Rodriguez-Gutierrez R, Maraka S, Espinosa de Ycaza AE, Jasim S, Castaneda-Guarderas A, et al. Outcomes of Parathyroidectomy in Patients with Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg*. oct 2016;40(10):2359-77.
32. Kantorovich V, Gacad MA, Seeger LL, Adams JS. Bone mineral density increases with vitamin D repletion in patients with coexistent vitamin D insufficiency and primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. oct 2000;85(10):3541-3.
33. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AWC, Ahmed MM, Dubois SJ, Ho AYY, et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. juill 2004;89(7):3319-25.
34. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA, Shoback D. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. janv 2005;90(1):135-41.
35. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA, Shoback DM. Medical Management of Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 oct 2014;99(10):3607-18.
36. Langner J. Development of a Parallel Computing Optimized Head Movement Correction Method in Positron-Emission-Tomography. :128.
37. Schillaci O, Calabria F, Tavolozza M, Ciccio C, Carlini M, Caracciolo CR, et al. 18F-choline PET/CT physiological distribution and pitfalls in image interpretation: experience in 80 patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun*. janv 2010;31(1):39-45.
38. la SFMN - La TEP à la 18F-FCH [Internet]. [cité 3 août 2019]. Disponible sur: <https://www.sfmn.org/index.php/la-societe/guides-des-procedures-traitement/69-societe/guides-des-procedures/examens-diagnostiques/204-la-tep-a-la-18f-fch?showall=1>
39. Treglia G, Piccardo A, Imperiale A, Strobel K, Kaufmann PA, Prior JO, et al. Diagnostic performance of choline PET for detection of hyperfunctioning parathyroid glands in hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 9 août 2018;
40. Molecular Imaging [Internet]. [cité 6 août 2019]. Disponible sur: <https://www.siemens-healthineers.com/molecular-imaging>
41. Daube-Witherspoon ME, Karp JS, Casey ME, DiFilippo FP, Hines H, Muehllehner G, et al. PET Performance Measurements Using the NEMA NU 2-2001 Standard. *J Nucl Med*. 10 janv 2002;43(10):1398-409.
42. Pan T, Kinahan P, Alessio A, Meier J, Macapinlac H, Mawlawi O. NEMA performance evaluation of the DISCOVERY MI 25 cm axial extent digital PET/CT scanner. *J Nucl Med*. 5 janv 2018;59(supplement 1):221-221.
43. NEMA Standards Publication NU 2-2012. - Google Scholar [Internet]. [cité 9 août 2019]. Disponible sur:

https://scholar.google.com/scholar?hl=fr&as_sdt=0%2C5&q=NEMA+Standards+Publication+N+U+2-2012.+&btnG=

44. 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.
45. Mattsson S, Johansson L, Leide Svegborn S, Liniecki J, Noßke D, Riklund KÅ, et al. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: a Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. *Ann ICRP*. juill 2015;44(2 Suppl):7-321.
46. Valentin J, International Commission on Radiation Protection. Managing patient dose in multi-detector computed tomography(MDCT). *ICRP Publication 102*. *Ann ICRP*. 2007;37(1):1-79, iii.
47. Mapelli P, Busnardo E, Magnani P, Freschi M, Picchio M, Gianolli L, et al. Incidental finding of parathyroid adenoma with 11C-choline PET/CT. *Clin Nucl Med*. juin 2012;37(6):593-5.
48. Quak E, Lheureux S, Reznik Y, Bardet S, Aide N. F18-choline, a novel PET tracer for parathyroid adenoma? *J Clin Endocrinol Metab*. août 2013;98(8):3111-2.
49. Lezaic L, Rep S, Sever MJ, Kocjan T, Hocevar M, Fettich J. 18F-Fluorocholine PET/CT for localization of hyperfunctioning parathyroid tissue in primary hyperparathyroidism: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1 nov 2014;41(11):2083-9.
50. Michaud L, Balogova S, Burgess A, Ohnona J, Huchet V, Kerrou K, et al. A Pilot Comparison of 18F-fluorocholine PET/CT, Ultrasonography and 123I/99mTc-sestaMIBI Dual-Phase Dual-Isotope Scintigraphy in the Preoperative Localization of Hyperfunctioning Parathyroid Glands in Primary or Secondary Hyperparathyroidism: Influence of Thyroid Anomalies. *Medicine (Baltimore)*. oct 2015;94(41):e1701.
51. Kluijfhout WP, Vorselaars WCM, van den Berk SAM, Vriens MR, Borel Rinkes IHM, Valk GD, et al. Fluorine-18 fluorocholine PET-CT localizes hyperparathyroidism in patients with inconclusive conventional imaging: a multicenter study from the Netherlands. *Nucl Med Commun*. déc 2016;37(12):1246-52.
52. Hocevar M, Lezaic L, Rep S, Zaletel K, Kocjan T, Sever MJ, et al. Focused parathyroidectomy without intraoperative parathormone testing is safe after pre-operative localization with 18F-Fluorocholine PET/CT. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. janv 2017;43(1):133-7.
53. Grimaldi S, Young J, Kamenicky P, Hartl D, Terroir M, Leboulleux S, et al. Challenging pre-surgical localization of hyperfunctioning parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: the added value of 18F-Fluorocholine PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(10):1772-80.
54. Beheshti M, Hehenwarter L, Paymani Z, Rendl G, Imamovic L, Rettenbacher R, et al. 18F-Fluorocholine PET/CT in the assessment of primary hyperparathyroidism compared with 99mTc-MIBI or 99mTc-tetrofosmin SPECT/CT: a prospective dual-centre study in 100 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(10):1762-71.
55. Fischli S, Suter-Widmer I, Nguyen BT, Müller W, Metzger J, Strobel K, et al. The Significance of 18F-Fluorocholine-PET/CT as Localizing Imaging Technique in Patients with Primary Hyperparathyroidism and Negative Conventional Imaging. *Front Endocrinol*. 2017;8:380.

56. Huber GF, Hüllner M, Schmid C, Brunner A, Sah B, Vetter D, et al. Benefit of 18F-fluorocholine PET imaging in parathyroid surgery. *Eur Radiol.* juin 2018;28(6):2700-7.
57. Quak E, Blanchard D, Houdu B, Le Roux Y, Ciappuccini R, Lireux B, et al. F18-choline PET/CT guided surgery in primary hyperparathyroidism when ultrasound and MIBI SPECT/CT are negative or inconclusive: the APACH1 study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(4):658-66.
58. Rep S, Hocevar M, Vaupotic J, Zdesar U, Zaletel K, Lezaic L. 18F-choline PET/CT for parathyroid scintigraphy: significantly lower radiation exposure of patients in comparison to conventional nuclear medicine imaging approaches. *J Radiol Prot Off J Soc Radiol Prot.* mars 2018;38(1):343-56.
59. Thanseer N, Bhadada SK, Sood A, Mittal BR, Behera A, Gorla AKR, et al. Comparative Effectiveness of Ultrasonography, 99mTc-Sestamibi, and 18F-Fluorocholine PET/CT in Detecting Parathyroid Adenomas in Patients With Primary Hyperparathyroidism. *Clin Nucl Med.* déc 2017;42(12):e491-7.
60. Taywade SK, Damle NA, Behera A, Devasenathipathy K, Bal C, Tripathi M, et al. Comparison of 18F-Fluorocholine Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Four-dimensional Computed Tomography in the Preoperative Localization of Parathyroid Adenomas- initial Results. *Indian J Endocrinol Metab.* juin 2017;21(3):399-403.
61. Thier M, Daudi S, Bergenfelz A, Almquist M. Predictors of multiglandular disease in primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg.* 2018;403(1):103-9.
62. Wagatsuma K, Miwa K, Sakata M, Oda K, Ono H, Kameyama M, et al. Comparison between new-generation SiPM-based and conventional PMT-based TOF-PET/CT. *Phys Medica PM Int J Devoted Appl Phys Med Biol Off J Ital Assoc Biomed Phys AIFB.* oct 2017;42:203-10.
63. Hsu DFC, Ilan E, Peterson WT, Uribe J, Lubberink M, Levin CS. Studies of a Next-Generation Silicon-Photomultiplier-Based Time-of-Flight PET/CT System. *J Nucl Med.* sept 2017;58(9):1511-8.
64. Rep S, Lezaic L, Kocjan T, Pfeifer M, Sever MJ, Simoncic U, et al. Optimal scan time for evaluation of parathyroid adenoma with [(18)F]-fluorocholine PET/CT. *Radiol Oncol.* déc 2015;49(4):327-33.
65. Morland D, Richard C, Godard F, Deguelte S, Delemer B. Temporal Uptake Patterns of 18F-Fluorocholine Among Hyperfunctioning Parathyroid Glands. *Clin Nucl Med.* juill 2018;43(7):504-5.
66. Vellani C, Hodolič M, Chytiris S, Trifirò G, Rubello D, Colletti PM. Early and Delayed 18F-FCH PET/CT Imaging in Parathyroid Adenomas. *Clin Nucl Med.* févr 2017;42(2):143-4.
67. Alternative(s) à la scintigraphie préopératoire lors du bilan de localisation des glandes parathyroïdes hypersécrétantes dans l'hypothèse d'une pénurie complète en technétium-99m [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 13 août 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2011763/fr/alternative-s-a-la-scintigraphie-preoperatoire-lors-du-bilan-de-localisation-des-glandes-parathyroides-hypersecretantes-dans-l-hypothese-d-une-penurie-complete-en-technetium-99m

FLUOROCHOLINE PET-CT IN THE PRESURGICAL WORKUP OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM: EXPERIENCE IN AMIENS

Introduction: In recent years, fluorocholine positron emission tomography (FCH-PET) has been increasingly used as part of the presurgical workup for primary hyperparathyroidism (PHPT) as a second-line imaging tool when conventional imaging comprising of sestamibi scintigraphy and cervical ultrasound were negative or discordant. The objectives of this work were to measure the performances of FCH-PET in this indication and to evaluate the practices of the nuclear medicine department of Amiens University Hospital concerning this recent imaging method.

Methods: This retrospective monocentric study conducted at Amiens University Hospital included patients which had underwent a FCH-PET examination for the presurgical workup of sporadic PHPT and were cared for in the establishment. The gold standard was surgery with histological analysis as well as clinical and biological follow-up. Quantitative measures were done on hypermetabolic lesions and compared between different acquisition times for FCH-PET scans.

Results: Twenty-two patients were ultimately included in the study. Eighteen examinations were true positives, 3 were false negatives and 1 was false positive. Seventeen patients were cured after a unilateral neck exploration guided by FCH-PET results. Sensitivity and PPV of FCH-PET were 82% and 95% on a per patient basis. Quantitative analyses found significantly higher lesion to background contrast on scans acquired at 30 minutes than on scans acquired 5 minutes after FCH injection ($p = 0,03$).

Conclusion: FCH-PET is an imaging modality with good performances for the detection of hyperfunctioning parathyroid glands in the presurgical workup of PHPT when conventional imaging is negative or discordant. This modality allows a successful elective surgery in 77% of cases, avoiding bilateral neck exploration and its increased risks of complications. FCH-PET could replace sestamibi scintigraphy as a first-line imaging tool in this situation but more studies, especially economical ones are required to confirm it.

Key words: PET-CT; Fluorocholine; primary hyperparathyroidism; parathyroid adenoma

LA TEP-TDM A LA FLUOROCHOLINE DANS LE BILAN D'HYPERPARATHYROÏDIE PRIMAIRE : EXPERIENCE AMIENOISE

Introduction : La tomographie par émission de positons à la fluorocholine (TEP-FCH) prend une place croissante dans le bilan préchirurgical d'hyperparathyroïdie primaire (HPTP) depuis quelques années. Les objectifs de ce travail étaient de mesurer les performances de la TEP-FCH dans cette indication et d'évaluer les pratiques du service de médecine nucléaire du CHU Amiens-Picardie concernant cet examen récent.

Matériel et Méthodes : Ce travail rétrospectif monocentrique mené au CHU Amiens-Picardie concernait les patients ayant bénéficié d'une TEP-FCH dans le bilan préchirurgical d'HPTP après scintigraphie au sestamibi et échographie cervicale négatifs ou discordants. Le gold standard était la chirurgie avec analyse histologique et le suivi biologique. Des mesures quantitatives sur les lésions hypermétaboliques étaient réalisées et comparées entre deux délais post-injection d'acquisition des images.

Résultats : Vingt-deux patients ont été inclus dans l'étude. Dix-huit examens TEP-FCH étaient de vrais positifs, 3 étaient faux négatifs, 1 était faux positif. Dix-sept des patients opérés sur la base de la TEP-FCH (95%) ont pu bénéficier d'une exploration cervicale unilatérale curative. Les sensibilité et VPP de la TEP-FCH étaient de 82% et 95% respectivement en analyse par patient. Les analyses quantitatives montraient un contraste lésion sur bruit de fond environnant significativement plus élevé sur les acquisitions à 30 minutes que sur les acquisitions à 5 minutes post-injection ($p = 0,03$).

Conclusion : La TEP-FCH présente de bonnes performances pour la détection et la localisation de glandes parathyroïdes hyperfonctionnelles dans le bilan préchirurgical d'HPTP lorsque le bilan d'imagerie conventionnelle est négatif ou discordant. L'examen permet de mener une chirurgie élective avec succès dans 77% des cas, évitant une exploration cervicale bilatérale aux risques de complication accrus. La TEP-FCH pourrait remplacer la scintigraphie au sestamibi en première intention dans cette indication mais d'autres études, notamment médico-économiques sont nécessaires pour le confirmer.

Mots clé : TEP-TDM ; Fluorocholine ; hyperparathyroïdie primaire ; adénome parathyroïdien