



**HAL**  
open science

# Hyperparathyroïdie primaire : comparaison des performances diagnostiques de l'échographie, de la scintigraphie au sesta-MIBI et du TEP à la 18F-choline dans le repérage pré-opératoire des parathyroïdes hyperfonctionnelles. Une étude médico-économique

Elena Cathiard

## ► To cite this version:

Elena Cathiard. Hyperparathyroïdie primaire : comparaison des performances diagnostiques de l'échographie, de la scintigraphie au sesta-MIBI et du TEP à la 18F-choline dans le repérage pré-opératoire des parathyroïdes hyperfonctionnelles. Une étude médico-économique. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03424445

**HAL Id: dumas-03424445**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03424445v1>**

Submitted on 10 Nov 2021

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
Par  
Elena CATHIARD

le 21 septembre 2021

TITRE :

**Hyperparathyroïdie primaire** : Comparaison des performances diagnostiques de l'échographie, de la scintigraphie au sesta-MIBI et du TEP à la 18F-choline dans le repérage pré-opératoire des parathyroïdes hyperfonctionnelles - Une étude médico-économique

Directeur de thèse : Dr Vincent BOUDOUSQ

JURY

Président : Pr Éric RENARD

Assesseurs :

Pr Éric RENARD  
Pr Benjamin LALLEMANT  
Dr Vincent BOUDOUSQ

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
Par  
Elena CATHIARD

le 21 septembre 2021

TITRE :

**Hyperparathyroïdie primaire:** Comparaison des performances diagnostiques de l'échographie, de la scintigraphie au sesta-MIBI et du TEP à la 18F-choline dans le repérage pré-opératoire des parathyroïdes hyperfonctionnelles - Une étude médico-économique

Directeur de thèse : Dr Vincent BOUDOUSQ

JURY

Président : Pr Éric RENARD

Assesseurs :

Pr Éric RENARD  
Pr Benjamin LALLEMANT  
Dr Vincent BOUDOUSQ

# LISTE DU CORPS ENSEIGNANT



## ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

### PERSONNEL ENSEIGNANT

#### Professeurs Honoraires

ALBAT Bernard	BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	MIRO Luis
ALLIEU Yves	CANAUD Bernard	JAFFIOL Claude	NAVARRO Maurice
ALRIC Robert	CHAPTAL Paul-André	JANBON Charles	NAVRATIL Henri
ARNAUD Bernard	CIURANA Albert-Jean	JANBON François	OTHONIEL Jacques
ASENCIO Gérard	CLOT Jacques	JARRY Daniel	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	COSTA Pierre	JOURDAN Jacques	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	D'ATHIS Françoise	KLEIN Bernard	PELLISSIER Jacques
AVEROUS Michel	DEMAILLE Jacques	LAFFARGUE François	PETIT Pierre
AYRAL Guy	DESCOMPS Bernard	LALLEMANT Jean Gabriel	POUGET Régis
BAILLAT Xavier	DIMEGLIO Alain	LAMARQUE Jean-Louis	PUJOL Henri
BALDET Pierre	DUBOIS Jean Bernard	LAPEYRIE Henri	RABISCHONG Pierre
BALDY-MOULINIER Michel	DUJOLS Pierre	LEROUX Jean-Louis	RAMUZ Michel
BALMES Jean-Louis	DUMAS Robert	LESBROS Daniel	REBOUL Jean
BANSARD Nicole	DUMAZER Romain	LOPEZ François Michel	RIEU Daniel
BAYLET René	ECHENNE Bernard	LORIOT Jean	ROCHEFORT Henri
BILLIARD Michel	FABRE Serge	LOUBATIERES Marie Madeleine	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BLARD Jean-Marie	FREREBEAU Philippe	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SAINTE AUBERT Bernard
BLAYAC Jean Pierre	GALIFER René Benoît	MARTY ANE Charles	SANCHO-GARNIER Hélène
BLOTMAN Francis	GODLEWSKI Guilhem	MARY Henri	SANY Jacques
BONNEL François	GRASSET Daniel	MATHIEU-DAUDE Pierre	SEGNARBIEUX François
BOURGEOIS Jean-Marie	GUILHOU Jean-Jacques	MEYNADIER Jean	SENAC Jean-Paul
BOUSQUET Jean	GUIETER Pierre	MICHEL François-Bernard	SERRE Arlette
BRUEL Jean Michel	HEDON berbard	MION Charles	SOLASSOL Claude
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MION Henri	VIDAL Jacques
			VISIÈRE Jean Pierre

## Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	LE QUELLEC Alain
BLANC François	MARES Pierre
BONAFE Alain	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philippe	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MESSNER Patrick
BRINGER Jacques	MILLAT Bertrand
CLAUSTRES Mireille	MONNIER Louis
DAURES Jean-Pierre	MOURAD Georges
DAUZAT Michel	PREFAUT Christian
DAVY Jean-Marc	PUJOL Rémy
DEDET Jean-Pierre	RIBSTEIN Jean
ELEDJAM Jean-Jacques	SCHVED Jean-François
GROLLEAU RAOUX Robert	SULTAN Charles
GUERRIER Bernard	TOUCHON Jacques
GUILLOT Bernard	UZIEL Alain
JONQUET Olivier	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel
LARREY Dominique	

## Docteurs Emérites

PRAT Dominique  
PUJOL Joseph

## ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

### PERSONNEL ENSEIGNANT

---

---

#### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

##### PU-PH de classe exceptionnelle

ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive

DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale

TOUITOU Isabelle	Génétique
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

### **PU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOURDIN Arnaud	Pneumologie ; addictologie
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAMU William	Neurologie
CANOVAS François	Anatomie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CUVILLON Philippe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique



DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
GUILLAUME Sébastien	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
GUIU Boris	Radiologie et imagerie médicale
HAYOT Maurice	Physiologie
HOUEDE Nadine	Cancérologie ; radiothérapie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MORANNE Olivier	Néphrologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie

PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
TRAN Tu-Anh	Pédiatrie
VERNHET Héléne	Radiologie et imagerie médicale

### **PU-PH de 2ème classe**

BOURGIER Céline	Cancérologie; radiothérapie
CANAUD Ludovic	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
CAPDEVIELLE Delphine	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CLARET Pierre-Géraud	Médecine d'urgence
COLOMBO Pierre-Emmanuel	Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent	Radiologie et imagerie médicale
DAIEN Vincent	Ophtalmologie
DORANDEU Anne	Médecine légale et droit de la santé
FAILLIE Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
FUCHS Florent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GABELLE DELOUSTAL Audrey	Neurologie
GAUJOUX Viala Cécile	Rhumatologie
GODREUIL Sylvain	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILPAIN Philippe	Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
HERLIN Christian	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie
IMMEDIATO DAIEN Claire	Rhumatologie
JACOT William	Cancérologie ; Radiothérapie
JEZIORSKI Eric	Pédiatrie

JUNG Boris	Médecine intensive-réanimation
KALFA Nicolas	Chirurgie infantile
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes; addictologie
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie



SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophthalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

#### 1<sup>re</sup> classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale**

#### 1<sup>re</sup> classe :

LAMBERT Philippe

AMOUYAL Michel

### **PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale**

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

## **PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine**



BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

## ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

### PERSONNEL ENSEIGNANT

---

---

#### Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

##### MCU-PH Hors classe - Echelon Exceptionnel

RICHARD Bruno	Médecine palliative
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

##### MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion

##### MCU-PH de 1<sup>re</sup> classe

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BRET Caroline	Hématologie biologique
BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MARTRILLE Laurent	Médecine légale et droit de la santé
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
PANABIÈRES Catherine	Biologie cellulaire
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie

**MCU-PH de 2<sup>ème</sup> classe**

BERGOUGNOUX Anne	Génétique
CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénérologie
FITENI Frédéric	Cancérologie ; radiothérapie
GOUZI Farès	Physiologie
HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
HUBERLANT Stéphanie	Gynécologie-obstétrique ; Gynécologie médicale
KUSTER Nils	Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SZABLEWSKY	Anatomie et cytologie pathologiques

**MCU-MG de 1<sup>re</sup> classe**

COSTA David

OUDE ENGBERINK Agnès

**MCU-MG de 2<sup>ème</sup> classe**

FOLCO-LOGNOS Béatrice

CARBONNEL François

**Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale**

CAMPAGNAC Jérôme

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe



## ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

---

### PERSONNEL ENSEIGNANT

#### Maitres de Conférences des Universités

##### Maîtres de Conférences hors classe

BADIA Eric	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
CHAZAL Nathalie	Biologie cellulaire

##### Maîtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine	Neurosciences
BERNEX Florence	Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine	Sciences du médicament et des autres produits de santé
DELABY Constance	Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HERBET Guillaume	Neurosciences
LADRET Véronique	Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINÉ Sébastien	Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel	Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent	Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme	Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie	Neurosciences
MOUTOT Gilles	Philosophie
PASSERIEUX Emilie	Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie	Histologie
RAYNAUD Fabrice	Sciences du Médicament et autres produits de santé
TAULAN Magali	Biologie Cellulaire



PERSONNEL ENSEIGNANT

---

---

**Praticiens Hospitaliers Universitaires**

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
CAZAUBON Yoann	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DAGNEAUX Louis	Chirurgie orthopédique et traumatologique
DUFLOS Claire	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MARIA Alexandre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SARRABAY Guillaume	Génétique
SOUICHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

## PERSONNEL ENSEIGNANT

## PH chargés d'enseignements

ABOUKRAT Patrick	BLANCHET Catherine	COROIAN Flavia-Oana	GINIES Patrick
AKKARI Mohamed	BLATIERE Véronique	COUDRAY Sarah	GRECO Frédéric
ALRIC Jérôme	BOBBIA Xavier	CRANSAC Frédéric	GUEDJ Anne Marie
AMEDRO Pascal	BOGE Gudrun	CUNTZ Danielle	GUYON Gaël
AMOUROUX Cyril	BOURRAIN Jean Luc	DARDALHON Brigitte	HENRY Vincent
ANTOINE Valéry	BOUYABRINE Hassan	DAVID Aurore	JAMMET Patrick
ARQUIZAN Caroline	BRINGER-DEUTSCH Sophie	DE BOUTRAY Marie	JEDRYKA François
ATTALIN Vincent	BRINGUIER BRANCHEREAU Sophie	DE LA TRIBONNIÈRE Xavier	JREIGE Riad
AYRIGNAC Xavier	BRISOT Dominique	DEBIEN Blaise	KINNE Mélanie
BADR Maliha	BRONER Jonathan	DELPONT Marion	LABARIAS Coralie
BAIS Céline	CADE Stéphane	DENIS Hélène	LACAMBRE Mathieu
BARBAR Saber Davide	CAIMMI Davide Paolo	DEVILLE de PERIERE Gilles	LANG Philippe
BASSET Didier	CARR Julie	DJANIKIAN Flora	LAZERGES Cyril
BATIFOL Dominique	CARTIER César	DONNADIEU-RIGOLE Hélène	LE GUILLOU Cédric
BATTISTELLA Pascal	CASPER Thierry	FAIDHERBE Jacques	LEGLISE Marie Suzanne
BAUCHET Luc	CASSINOTTO Christophe	FATTON Brigitte	LOPEZ Régis
BENEZECH Jean-Pierre	CATHALA Philippe	FAUCHERRE Vincent	LUQUIENS Amandine
BENNYS Karim	CAZABAN Michel	FILLERON Anne	MANZANERA Cyril
BERNARD Nathalie	CHARBIT Jonathan	FITENI Frédéric	MARGUERITTE Emmanuel
BERTCHANSKY Ivan	CHEVALLIER Thierry	FOURNIER Philippe	MARTIN Lucille
BIBOULET Philippe	CHEVALLIER-MICHAUD Josyane	GAILLARD Nicolas	MATTATIA Laurent
BIRON-ANDREANI Christine	COLIN Olivier	GALMICHE Sophie	MEROUEH Fadi
BLANC Brigitte	CONSEIL Mathieu	GENY Christian	MEYER Pierre
BLANCHARD Sylvie	CORBEAU Catherine	GERONIMI Laetitia	MILESI Christophe

MORAU Estelle	SEGURET Fabienne
MOSER Camille	SENESSE Pierre
MOUSTY Eve	SKALLI EI Medhi
MOUTERDE Gaël	SOLA Christelle
PANSARD Nicole	SOULLIER Camille
PERNIN Vincent	STOEBNER DELBARRE Anne
PERRIGAULT Pierre François	TEOT Luc
PEYRON Pierre-Antoine	THIRION Marina
PICARD Eric	VACHIERY-LAHAYE Florence
PICOT Marie Christine	VERNES Eric
PIERONI Laurence	VINCENT Laure
POQUET Hélène	WAGNER Laurent
PUJOL Sarah-Lise	ZERKOWSKI Laetitia
PUPIER Florence	
QUANTIN Xavier	
RAFFARD Laurence	
RAPIDO Francesca	
RIBRAULT Alice	
RICHAUD-MOREL Brigitte	
RIDOLFO Jérôme	
RIPART Sylvie	
RONGIERES Michel	
ROULET Agnès	
RUBENOVITCH Josh	
SANTONI Fannie	
SASSO Milène	
SCHULDINER Sophie	

## REMERCIEMENTS

Je souhaite tout d'abord remercier l'ensemble de mon jury qui a pris le temps de lire et corriger mon travail : le Pr Eric RENARD, le Dr Vincent BOUDOUSQ et le Pr Benjamin LALLEMANT, ainsi que le Pr KOTZKI qui n'a malheureusement pas pu être présent le jour de ma soutenance.

Je remercie tout particulièrement les personnes qui m'ont soutenue au long de cette année qui a été très difficile : Cédric Julien, Alexandra Garosi et Alexandra Hugon-Debrock ; vraiment merci du fond du cœur pour tout ce que vous avez fait pour moi, aussi bien les petits messages de réconfort que les sorties au resto ou au ciné !

Merci à Adel Mamou qui m'a grandement aidé pour les statistiques.

Merci à ma famille : mes parents, mon petit frère Alex (futur docteur en psychiatrie), mais aussi mes grands-parents qui sont toujours là (Paulette et Dédé), ainsi que ceux qui ne sont plus physiquement avec nous mais qui restent dans nos pensées (Jocelyne et Rafi). Je remercie également le reste de ma famille : Nathalie, Éric, Cathy et mes cousins (Matthieu, Thomas, Clément et Adrien) que j'aimerais voir plus souvent.

Ensuite il y a les amis de Marseille a.k.a. « la team internes en herbe » qui sont devenus des docteurs en herbe pour la plupart : Cédric et Alexandra (encore), Jean-François (JFA), Coralie, Vincent (qui est parti s'exiler en Auvergne), Noëline (notre Corse préférée), Anna, Moustapha, Sophia, Thomas, Nils...

Les Bellevusards : Coco, Chloé, Ness et Ibou ! Cœur sur vous !

Tous ceux qui ont été mes co-internes et avec qui j'ai passé des bons moments en stage : Lucile, Fanny, Thierry, Jean-Baptiste (JBB), Valentine, Simon, Anne-Claire, Traicie, Paula, Lise, Camille, Sarah, Marion, Ornella, Florence...

Et les autres avec qui je n'ai pas été en stage mais avec qui j'ai aussi passé des moments mémorables : Olivia, Kevin, Marion, Stéphane, Lina et tant d'autres...

Et le reste des endocs : Elise, Carole-Anne, Camille, Justine, Laetitia, Maelle, Oriane, Jeanne, Manon, Cécile... J'espère vous revoir bientôt pour un jeudi des endocs !

Quelques chefs également qui m'ont beaucoup appris tout au long de mon internat : les 2 Charlottes, Isabelle Raingard, Laetitia, (pour les verts) mais aussi Perrine ; Olivier, Flavia, Valéria, Véronique Taillard, Léonore (à Nîmes) ; Thibaut, Benjamin, Fanny, Laurent (en médecine nucléaire) ; Antoine Avignon, Ariane Sultan, Ubaildah, Cécile (pour les jaunes) sans oublier Caroline ; Cécile Brunet, Tal Anahory, Charlotte, Bertille, Noémie, Manu, Claire, Sophie (pour la PMA) ; Fabienne Dalla Vale, Franciane Baucher, Jeanne (merci infiniment à elle pour la relecture), Marielle, Valérie (pour Palavas).

Je remercie également toutes les équipes : infirmiers, diététiciennes, aides-soignants, manips radio, sages-femmes, auxiliaires de puériculture ; je ne peux pas citer tout le monde mais vous faites un travail formidable !

Je n'ai pas les mots pour exprimer ma gratitude à ceux et celles qui ont été présents dans les épreuves que j'ai traversées cette année, sans vous je n'en serais pas là aujourd'hui alors MERCI !

# SOMMAIRE

## INTRODUCTION

## PARTIE 1 : GENERALITES

- I. Hyperparathyroïdie primaire
  - 1) Glandes parathyroïdes
    - a. Histologie
    - b. Embryologie
    - c. Anatomie
  - 2) Métabolisme phosphocalcique
    - a. Métabolisme du calcium
    - b. Métabolisme du phosphore
    - c. Régulation hormonale du métabolisme phosphocalcique
      - Parathormone
      - Vitamine D
      - Calcitonine
      - Autres hormones : œstrogènes, cortisol
  - 3) Hypercalcémie et hyperparathyroïdie primaire
    - a. Epidémiologie
    - b. Diagnostic biologique de l'hyperparathyroïdie primaire
    - c. Diagnostic étiologique de l'hyperparathyroïdie primaire
    - d. Présentation clinique
      1. Hypercalcémie aiguë
      2. Complication de l'hypercalcémie chronique
    - e. Traitement
      1. Traitements de l'hypercalcémie
      2. Traitements de l'hyperparathyroïdie primaire
    - f. Autres causes d'hypercalcémie

- II. Exploration des parathyroïdes
  - 1) L'échographie cervicale
  - 2) La scintigraphie au sesta -MIBI
  - 3) Le TEP à la 18-F-choline
    - a. Le principe de la Tomographie par Emission de Positons
    - b. Radiotracteur : la 18-Fluoro-Choline

## PARTIE 2 : L'ETUDE

### I. INTRODUCTION

### II. MATERIEL ET METHODES

- 1) Objectif et design de l'étude
- 2) Patients
- 3) Les stratégies de traitement médical
- 4) Calcul des performances diagnostiques des différentes techniques d'imagerie
- 5) Le coût des ressources
- 6) Model de Markov
- 7) Analyse statistique

### III. RESULTATS

- 1) Performances diagnostiques des différentes techniques d'imagerie
- 2) Étude médico-économique

### IV. DISCUSSION

### V. CONCLUSION





## **INTRODUCTION**

L'hyperparathyroïdie primaire est une pathologie endocrinienne caractérisée par l'existence d'une hypercalcémie chronique associée à un taux de parathormone (PTH) inadapté.

Les adénomes parathyroïdiens constituent l'étiologie la plus fréquente de cette pathologie dont le traitement est chirurgical, consistant en l'exérèse de la ou des parathyroïde(s) hyperfonctionnelle(s).

Le but du bilan préopératoire est d'identifier et de localiser précisément la ou les parathyroïde(s) pathologique(s) afin de proposer une chirurgie ciblée.

Le bilan de référence est actuellement composé par le couple Echographie cervicale + Scintigraphie parathyroïdienne au sesta-MIBI, qui nous apporte une information anatomique et fonctionnelle complémentaires.

Cependant, dans 10 à 25% des cas, le résultat de ces examens est négatif ou douteux ce qui conduit à une exploration chirurgicale des 4 glandes parathyroïdes plus invasive et dont le résultat est souvent incertain. (1) (2)

Plusieurs études récentes (3) tendent à démontrer que l'utilisation de la Tomographie par Emission de Positons à la choline marquée au Fluor 18 ou TEP à la 18-F-choline (déjà utilisée en pratique courante pour le repérage des cellules cancéreuses prostatiques) est plus performante que le couple échographie cervicale + scintigraphie, bien que plus coûteuse.

Le but de cette étude est d'évaluer d'un point de vue médico-économique la place de la TEP à la 18-F-choline par rapport au couple Echographie cervicale + Scintigraphie au sesta-MIBI dans la localisation préopératoire des glandes parathyroïdes hyperfonctionnelles.

## **PARTIE 1 : GENERALITES**

### **I. Hyperparathyroïdie primaire**

#### **1) Glandes parathyroïdes**

##### **a. Histologie**

Les glandes parathyroïdes sont formées par des cordons cellulaires séparés par de fines travées conjonctives avec des capillaires.

Elles comportent 2 types de cellules :

- Les cellules principales qui sécrètent la PTH
- Les cellules oxyphiles qui sont rares avant la puberté et sécrètent également de la PTH

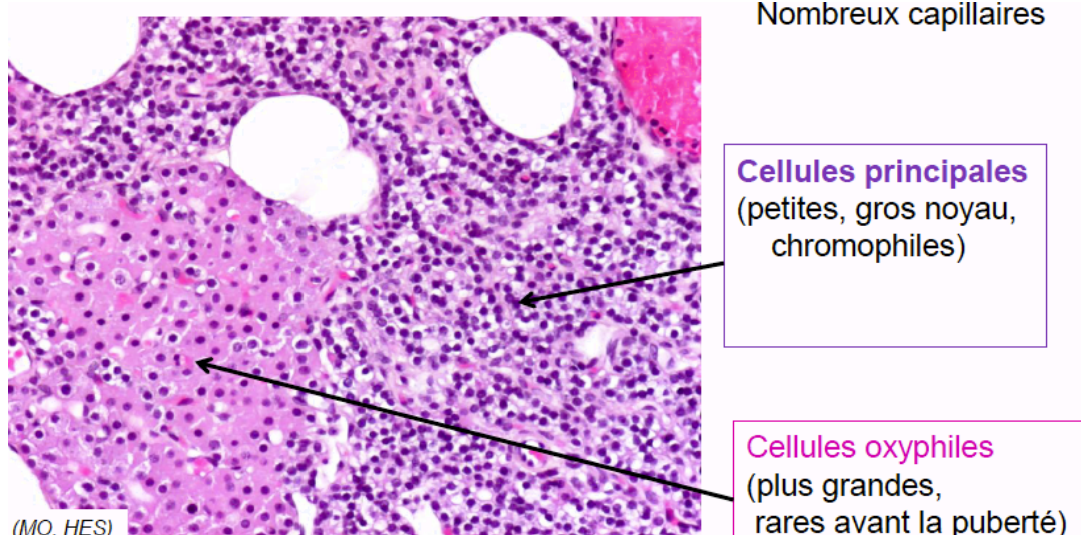


Fig 1. Histologie des glandes parathyroïdes

Les adénomes parathyroïdiens sont dans 90% des cas constitués de cellules principales (exceptionnellement de cellules oxyphiles).

Le carcinome parathyroïdien est défini par un envahissement loco-régional et plus rarement des métastases à distance.

## **b. Embryologie**

Les glandes parathyroïdes se développent initialement à partir d'expansions épithéliales bilatérales dorsales des troisièmes et quatrièmes poches pharyngiennes. Peu de temps après se forment des cordons épithéliaux solides, les corpuscules épithéliaux, qui se déplacent en direction caudale avec la descente du cœur.

Les ébauches des troisièmes poches pharyngiennes comprennent la partie la plus volumineuse du thymus et les glandes parathyroïdes inférieures.

Les ébauches des quatrièmes poches pharyngiennes comprennent la partie la moins volumineuse du thymus et les glandes parathyroïdes supérieures.

Les ébauches des troisièmes poches pharyngiennes progressent plus rapidement et sont déplacées plus caudalement que celles des quatrièmes poches pharyngiennes.

Par conséquent les glandes parathyroïdes supérieures n'atteignent que le pôle supérieur de la thyroïde médiane, alors que les glandes parathyroïdes inférieures atteignent son pôle inférieur. (4)

### **c. Anatomie**

Les glandes parathyroïdes sont de petites glandes endocrines généralement au nombre de quatre : deux glandes supérieures et deux glandes inférieures. Leur nombre peut varier (14% des personnes ont moins de 4 parathyroïdes et 6% en ont plus de 4).

Elles sont oblongues et de couleur chamois. Chacune mesure au maximum 8 mm de longueur, 4 mm de largeur et 2mm d'épaisseur ; elle pèse 40 mg.

Elles sont fixées à la face postéro-médiale de la capsule fibreuse de la glande thyroïde et sont recouvertes du fascia thyroïdien.

Les glandes parathyroïdes supérieures sont situées contre l'apex des lobes thyroïdiens, près de la branche externe du nerf laryngé supérieur.

Les glandes parathyroïdes inférieures sont situées contre la base des lobes thyroïdiens, chacune d'elle est près d'une artère thyroïdienne inférieure et d'un nerf laryngé. (5)

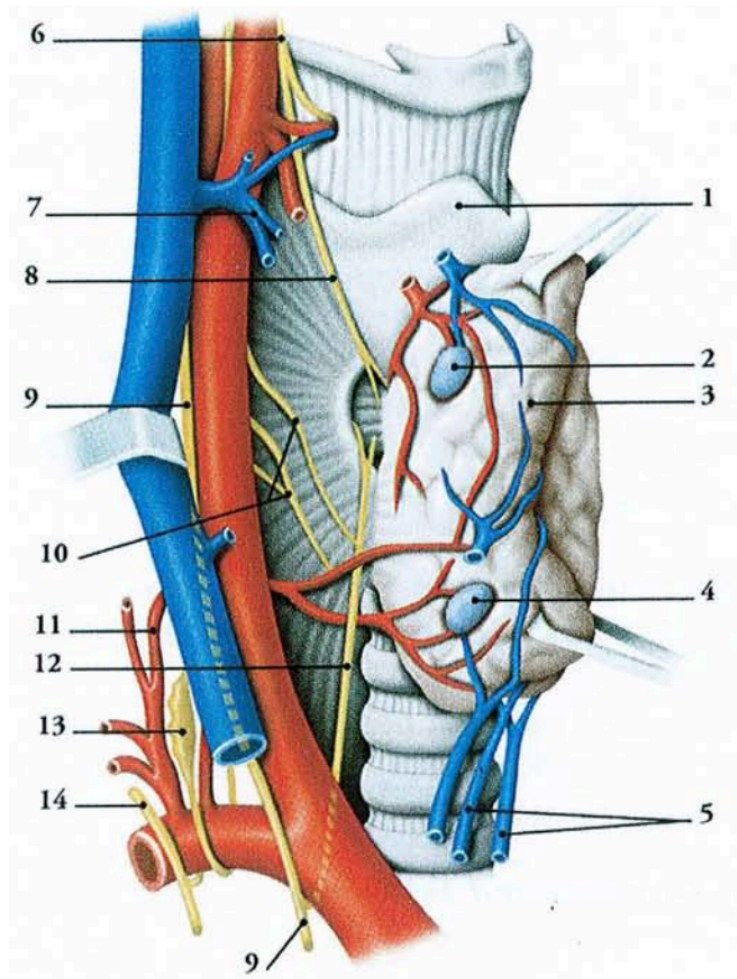
Il peut toutefois y avoir des parathyroïdes en situation ectopique.

Les parathyroïdes inférieures peuvent se retrouver dans le thymus, jusqu'au niveau de l'aorte cervicale s'il y a un excès de migration.

Les parathyroïdes supérieures peuvent se retrouver au niveau de la base du cou ou être latéro-cervicales s'il y a un excès de migration.

Fig 2. Glandes parathyroïdes droites (vue latérale droite)

*Kamina, Anatomie clinique Tête – Cou - Dos*



1. cartilage thyroïde
2. glande parathyroïde sup.
3. lobe thyroïdien droit récliné en avant
4. glande parathyroïde inf.
5. veines thyroïdiennes inf.
6. nerf laryngé sup.
7. veines thyroïdiennes sup.
8. rameau ext. du nerf laryngé sup.
9. nerf vague
10. rameaux pharyngiens
11. artères thyroïdiennes inf.
12. nerf laryngé récurrent droit
13. ganglion cervical inf.
14. nerf phrénique

Leur vascularisation provient des artères et veines thyroïdiennes supérieures pour les parathyroïdes supérieures et des artères et veines thyroïdiennes inférieures pour les parathyroïdes inférieures.

Les lymphatiques parathyroïdiens aboutissent aux lymphonœuds cervicaux profonds. (5)

## **2) Métabolisme phosphocalcique**

### **a. Métabolisme du calcium**

La majorité du calcium (Ca) se retrouve dans les os sous forme d'hydroxyapatite, le pool échangeable est très faible et se retrouve dans le plasma et les liquides extra-cellulaires.

Le calcium se retrouve dans le sang sous deux états : le Ca libre ou ionisé (47% du Ca total) et le Ca lié (53% du Ca total). Le calcium lié peut l'être à l'albumine (40% du Ca total) ou complexé à des anions (13% du Ca total) sous forme de bicarbonate, phosphate, sulfate ou citrate. (6)

La calcémie mesurée en routine est la calcémie totale, mais seuls le calcium ionisé et le calcium complexé sont biologiquement actifs car diffusibles et ultra-filtrables. La part de calcium biologiquement actif par rapport à la calcémie mesurée peut ainsi être influencée par différents paramètres :

- Un pH acide augmente la proportion de calcium ionisé par rapport au calcium total et un pH alcalin la diminue
- Une hyperalbuminémie augmente la calcémie totale mais diminue la part de calcium ionisé et inversement s'il y a une hypoalbuminémie
- Une hyperphosphorémie ou une augmentation du sulfate sérique diminue la proportion de calcium ionisé et augmente la proportion de calcium complexé

Les apports en Calcium sont principalement alimentaires et retrouvés dans les produits laitiers : chez l'adulte un apport de 1000 mg par jour chez les moins de 24 ans et 950 mg par jour chez les plus de 24 ans est recommandé (*RNP, Référence Nutritionnelle pour la population*) (7).

Son absorption se fait principalement au niveau du duodénum et est régulée par la forme active de la **vitamine D** (1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamine D ou calcitriol). Elle est également régulée par le pH : un pH acide augmente l'absorption et inversement. Elle est diminuée par un excès de phosphate, la présence de phytates ou d'oxalates qui précipitent avec le calcium.

Son élimination est principalement urinaire : la réabsorption rénale est régulée par la **PTH** et la **calcitonine**. Une élimination digestive dans les selles existe également.



## **b. Métabolisme du phosphore**

Le phosphore (Ph) est également principalement retrouvé dans les os sous forme d'hydroxyapatite, dans les tissus mous et le pool échangeable plasmatique est très faible.

Les apports en phosphore sont principalement alimentaires dans le lait, les œufs, la viande et les céréales : chez l'adulte un apport de 700 mg par jour est recommandé (*AS, Apport Satisfaisant selon Anses*) (7).

L'absorption du Phosphore se fait au niveau du jéjunum et de l'iléon. Elle est également régulée par la vitamine D activée mais dans une moindre mesure que le Calcium.

Son élimination est urinaire : les glomérules filtrent uniquement les ions Ph ultra-filtrables, ainsi 90 % des ions Ph filtrés sont réabsorbés avec un taux maximal de réabsorption, cette réabsorption rénale est régulée par la **PTH**. Une élimination digestive dans les selles existe également.

### c. Régulation hormonale du métabolisme phosphocalcique

Calcium et Phosphore ont des métabolismes étroitement liés et une régulation hormonale très fine de leur concentration sérique existe et fait intervenir principalement 3 hormones : la **PTH**, la **Vitamine D** et la **calcitonine**, qui vont agir sur 3 organes cibles : intestin, reins, os.

- **Parathormone**

La PTH est synthétisée par les glandes parathyroïdes sous forme de prépro-PTH inactive constituée de 115 acides aminés ; celle-ci est clivée en pro-PTH de 90 acides aminés puis en PTH constituée de 84 acides aminés qui est la forme plasmatique.

La protéolyse hépatique et rénale va libérer deux fragments :

- Le fragment N-terminal qui est la partie active de la PTH
- Le fragment C-terminal qui va être métabolisé pour donner d'autres fragments inactifs

L'activité biologique est obtenue par l'intermédiaire de l'Adénosine Mono-Phosphate cyclique (AMPc).

Sa demi-vie courte permet une régulation fine de la calcémie

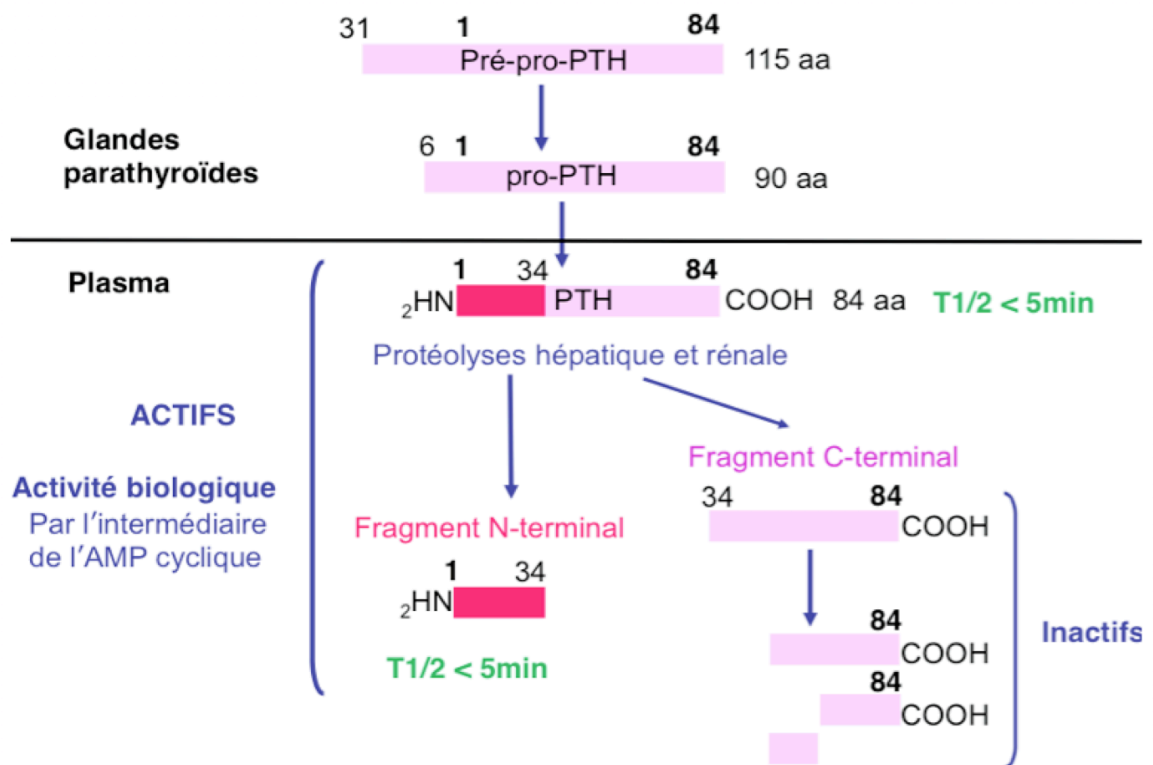


Fig 3. Synthèse de la PTH

Ainsi, la PTH agit sur 3 organes :

- Les reins : elle augmente la réabsorption tubulaire du Ca, elle diminue celle du Ph ; elle stimule également la 1- $\alpha$ -hydroxylation de la vitamine D qui la rend active
- L'os : elle augmente la résorption osseuse et donc la mobilisation du Ca osseux vers le plasma
- Le tube digestif : elle agit indirectement par l'intermédiaire de la vitamine D activée pour augmenter l'absorption du Ca.

La PTH est donc **hypercalcémiante** et **hypophosphorémiante**

La régulation de la sécrétion de PTH se fait par l'intermédiaire du **Calcium Sensor Receptor** (CaSR) et est donc dépendante du taux de Ca ionisé sérique. Cette régulation est très fine (elle se fait pour des variations du taux de Ca de l'ordre de 5 à 10 M) et très rapide. (6)

Le CaSR est un récepteur à 7 domaines trans-membranaires (RCPG) qui est activé par l'AMPc et qui se trouve sur la membrane des cellules parathyroïdiennes.

Une hausse de la calcémie active le CaSR et entraîne une dégradation de la PTH et donc la sécrétion d'une PTH inactive.

Une baisse de la calcémie inactive le CaSR et entraîne la sécrétion de PTH intacte.

Par ailleurs le CaSR est aussi présent au niveau du tubule rénal et est impliqué dans la régulation de la calciurie : l'augmentation du calcium ionisé plasmatique inhibe la réabsorption rénale du calcium et induit une hypercalciurie.

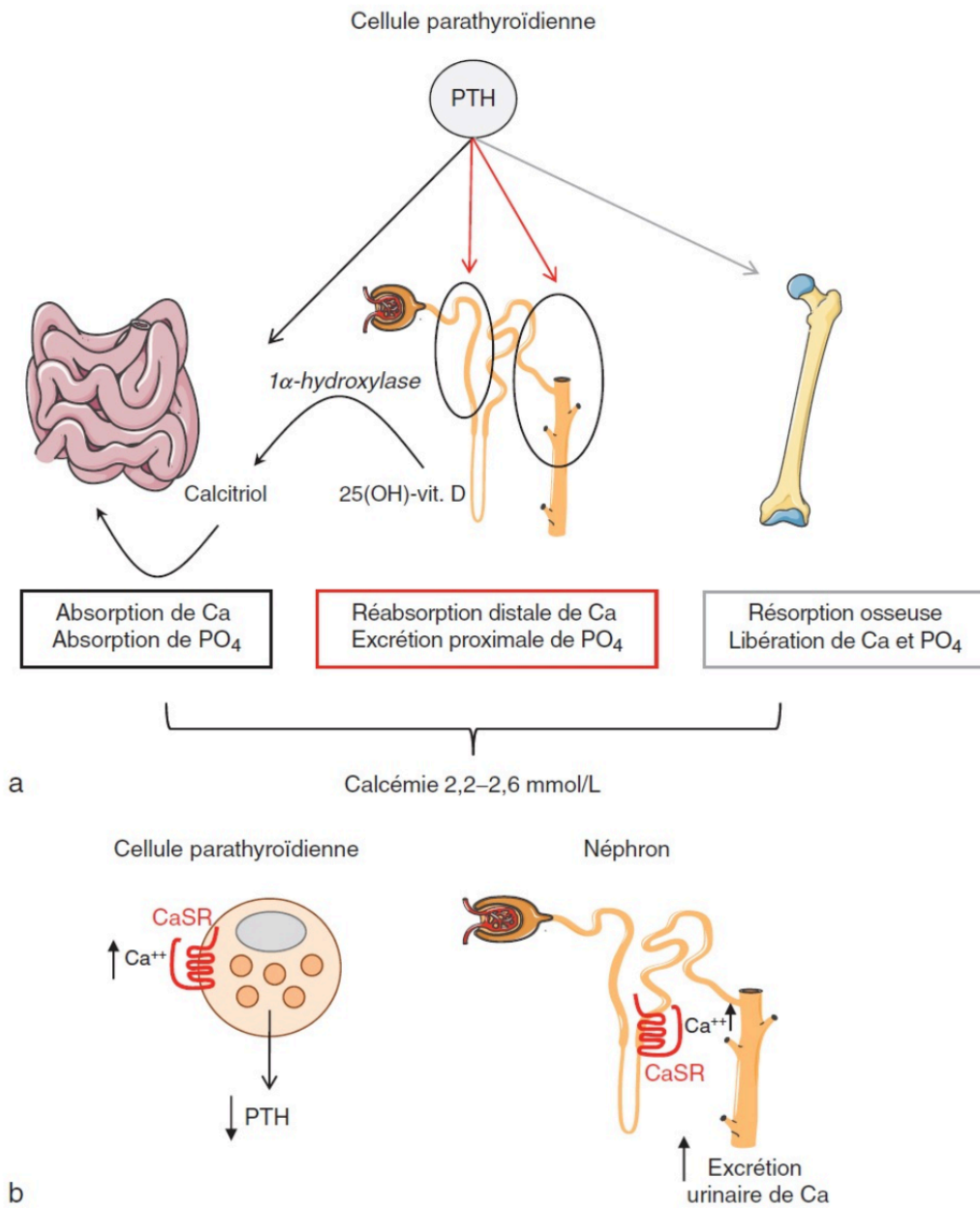


Fig 4. Effets biologiques et régulation de la PTH (*CEDMM*)

a. Régulation du métabolisme phosphocalcique par la PTH ou le calcitriol

b. Régulation de la PTH et de la calciurie par le récepteur sensible au calcium

- **Vitamine D**

La vitamine D est une vitamine liposoluble dont l'apport est double : à la fois par l'alimentation (cholécalférol d'origine animale et ergostérol d'origine végétale), mais également synthétisée par la peau sous l'action des rayons Ultra-Violets.

Elle va subir 2 transformations :

- La première dans le foie qui la transforme en 25(OH)-vitamine D et qui n'est régulée par aucune hormone
- La deuxième dans le rein qui la transforme, grâce à la 1- $\alpha$ -hydroxylase, en 1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamine D et qui est régulée positivement par la PTH et négativement par la calcémie, la phosphorémie et le taux de 25-(OH)-vitamine D.

La vitamine D activée agit au niveau de 2 organes :

- L'intestin : elle augmente l'absorption de Ca et de Ph
- L'os : elle augmente la résorption ostéoclastique de l'os ancien et la minéralisation osseuse.

Elle est donc **hypercalcémiante** et **hyperphosphorémiante**.

- **Calcitonine**

Il s'agit d'une hormone d'origine thyroïdienne sécrétée par les cellules parafolliculaires ou cellules C.

La calcitonine est hypocalcémiant : elle diminue la résorption osseuse par les ostéoclastes et stimule l'élimination urinaire de calcium.

Son action peut être utilisée en pharmacologie dans le traitement des hypercalcémies, mais intervient peu dans la physiologie.

- **Autres hormones**

Les **oestrogènes** augmentent l'absorption digestive du calcium, ainsi que la synthèse protéique et la minéralisation osseuse.

Le **cortisol** diminue la synthèse protéique osseuse et augmente la résorption osseuse.

### **3) Hypercalcémie et hyperparathyroïdie primaire**

#### **a. Épidémiologie**

L'hyperparathyroïdie primaire est une pathologie fréquente atteignant environ 1 individu sur 1000 et représente 55% des hypercalcémies, elle est la cause la plus fréquente d'hypercalcémie chronique. (6)

Elle est un peu plus fréquente chez les sujets de sexe féminin.

Elle est la plupart du temps liée à un adénome parathyroïdien unique (85% des cas), parfois multiples (15% des cas) et exceptionnellement à un carcinome parathyroïdien (moins de 1% des cas). (8)

Dans la majorité des cas l'hyperparathyroïdie primaire est sporadique et survient préférentiellement chez les sujets de plus de 50 ans.

Plus rarement, elle peut survenir dans un contexte de maladie génétique héréditaire :

- La Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1, liée à une mutation du gène MEN1 codant pour la ménine, qui associe dans plus de 95% des cas une hyperparathyroïdie primaire liée à une hyperplasie des 4 glandes, à des adénomes hypophysaires et des tumeurs endocrines pancréatiques et duodénales
- La Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 2A, liée à une mutation activatrice du proto-oncogène RET, qui associe dans 20% des cas une hyperparathyroïdie primaire liée à un ou plusieurs adénome(s) parathyroïdien(s), à un cancer médullaire de la thyroïde et un phéochromocytome souvent bilatéral.

Ces mutations génétiques seront recherchées en particulier s'il existe un contexte familial, si la présentation est syndromique ou si l'hyperparathyroïdie survient avant l'âge de 45 ans.



## **b. Diagnostic biologique de l'hyperparathyroïdie primaire**

L'hyperparathyroïdie primaire est liée à une pathologie primitive d'une ou plusieurs glande(s) parathyroïde(s) responsable d'une sécrétion excessive et autonome de Parathormone (PTH).

Le diagnostic biologique est donc défini par l'association d'une **hypercalcémie** à une **PTH plasmatique élevée ou anormalement normale**.

Elle est associée à une hypophosphorémie (inconstante, car la phosphorémie est beaucoup plus liée à l'alimentation), une hypocalciurie et une hyperphosphaturie.

Les dosages de la calcémie (corrigée en fonction de l'albuminémie) et de la PTH doivent être effectués en l'absence de déficit en vitamine D ou d'insuffisance rénale chronique.

### **c. Diagnostic topographique des parathyroïdes hyperfonctionnelles**

Les techniques d'imagerie ont pour intérêt de repérer la ou les parathyroïde(s) hyperfonctionnelle(s) et sont donc pratiquées seulement si une indication chirurgicale est envisagée.

Les deux examens classiquement utilisés sont **l'échographie cervicale** et la **scintigraphie au sesta-MIBI**.

Le **Tomographie par Émission de Positons à la 18-Fluoro-choline** a également démontré son efficacité mais n'a pas encore l'AMM.

Un scanner avec injection de produit de contraste iodé en coupes fines ou une IRM de la zone cervico-médiastinale peuvent éventuellement être réalisés et donner une localisation de la parathyroïde pathologique.

D'autres examens, beaucoup plus invasifs, sont exceptionnellement réalisés : cartographie fonctionnelle de la PTH par prélèvements veineux étagés et ponctions/aspirations écho-guidées avec dosage in situ de la PTH. (9)

## **d. Présentation clinique**

### **1. Hypercalcémie aiguë**

Une hypercalcémie se définit par une calcémie corrigée (avec le dosage de l'albuminémie) **supérieure à 2,63 mmol/L** soit 105 mg/L. (6)

La symptomatologie clinique de l'hypercalcémie aiguë est peu spécifique et associe des signes généraux (asthénie générale et musculaire, anorexie), un syndrome polyuro-polydipsique, des signes digestifs (constipation, douleurs abdominales, nausées et vomissements), des signes neuro-psychiques (apathie, somnolence, confusion), hypertension artérielle.

Des signes spécifiques peuvent être retrouvés à l'ECG : tachycardie, raccourcissement du QT, ondes T plates, blocs atrio-ventriculaires.

**L'hypercalcémie maligne** est une situation d'urgence diagnostique et thérapeutique. La calcémie est en général supérieure à 3,7 mmol/L. La déshydratation induite par la polyurie est responsable d'une insuffisance rénale aiguë qui entretient l'élévation de la calcémie. Le tableau clinique se complique alors d'altération de la conscience pouvant aller jusqu'au coma, de troubles du rythme cardiaque (tachycardie ventriculaire, bradycardie avec asystolie).

## **2. Complication de l'hypercalcémie chronique**

L'hypercalcémie chronique peut être asymptomatique et donc de découverte fortuite sur un bilan biologique (les formes asymptomatiques constituent 80 à 90% des hyperparathyroïdies primaires actuellement diagnostiquées).

Les complications de l'hypercalcémie chronique sont osseuses, rénales et articulaires.(6) (8)

Au niveau osseux : les signes cliniques sont le reflet d'un déséquilibre du remodelage osseux au profit de la résorption ostéoclastique et se manifestent par des douleurs osseuses très vives et des fractures pathologiques. Des tuméfactions osseuses appelées « tumeurs brunes » (correspondant histologiquement à une prolifération ostéoclastique) sont rarement observées et surviennent à un stade avancé de la maladie. Les signes radiologiques classiques de cette résorption accélérée peuvent s'observer au niveau des mains : amincissement et aspect fibrillaire des corticales, disparition des houppes phalangiennes et érosions périostées « en coup d'ongle ». Beaucoup plus couramment aujourd'hui, l'hyperparathyroïdie primaire constitue une cause d'ostéopénie voire d'ostéoporose (raréfaction osseuse prédominant au niveau de l'os cortical), lesquelles sont évaluées par l'ostéodensitométrie et en particulier la mesure de la densité osseuse du tiers distal du radius.

Au niveau rénal : l'hyperparathyroïdie primaire est une cause de lithiases rénales constituées d'oxalate de calcium, typiquement bilatérales, récidivantes et radio-opaques. L'autre complication rénale est la néphrocalcinose. L'exploration d'une hyperparathyroïdie doit donc comporter une mesure de la créatinine sanguine et un scanner rénal non injecté à basse irradiation. Un syndrome polyuro-polydipsique modéré est également présent et s'explique par une réduction de la sensibilité du tubule rénal à l'action de la vasopressine. Il s'accompagne également d'un défaut d'acidification des urines favorisant les infections urinaires.

Au niveau articulaire : des crises d'arthrite inflammatoire (chondrocalcinose) surviennent en particulier au niveau des poignets, des coudes et des genoux.

## e. Traitement

### 1. Traitements médicaux de l'hypercalcémie

Les traitements médicaux de l'hypercalcémie aiguë et en particulier de l'hypercalcémie maligne font appel à :

- Une réhydratation massive par sérum salé isotonique (permettant la correction de la déshydratation et de l'insuffisance rénale qui entretiennent le phénomène)
- Les bisphosphonates (inhibiteurs de la résorption osseuse) utilisés en perfusion lente ont un effet retardé mais prolongé (quelques jours à quelques semaines)
- La diurèse forcée par FUROSEMIDE (hypercalciurique donc hypocalcémiant) n'est plus recommandée
- La thioalcitonine sous-cutanée a un effet modéré et transitoire, avec une mauvaise tolérance (nausées, vomissements) et est donc très peu utilisée
- L'épuration extra-rénale en urgence est utilisée en cas d'hypercalcémie maligne avec échec des mesures précédentes et/ou insuffisance rénale aiguë oligo-anurique.

Les traitements médicamenteux de l'hypercalcémie chronique sont les **calcimimétiques**. Ces molécules agissent comme des modulateurs allostériques du récepteur sensible au calcium CaSR (également présent au niveau des cellules parathyroïdiennes adénomateuses) et freinent la sécrétion de la PTH. Ce traitement (cinacalcet ou Mimpara®) est actuellement indiqué pour les carcinomes parathyroïdiens (rares), les hyperparathyroïdies primaires non accessibles à un traitement chirurgical et les hyperparathyroïdies secondaires à l'insuffisance rénale.

## **2. Traitement de l'hyperparathyroïdie primaire**

Le traitement est **chirurgical** : seule l'ablation de la ou des lésion(s) parathyroïdienne(s) responsable(s) peut guérir la maladie.

L'indication chirurgicale est retenue pour : (10)

- Une hyperparathyroïdie primaire symptomatique
- Avec une hypercalcémie > 2,75 mmol/l,  
Ou des atteintes rénales (calciurie > 10 mmol/24h, clairance rénale de la créatinine < 60 ml/min)  
Ou une atteinte osseuse (*T-score* < - 2,5 DS au niveau du rachis, du col fémoral ou du poignet)
- Et chez des patients de moins de 50 ans.

Tab 1. Indications de la chirurgie

	<i>Consensus de la SFE (2006)</i>	<i>4<sup>ème</sup> workshop (2014)</i>
<b>Age</b>	< 50 ans	< 50 ans
<b>Calcémie</b>	> 2,75 mmol/L (> 110 mg/L)	> 1 mg/dL (> 0,25 mmol/L) au-dessus de la norme
<b>Calciurie</b>	> 10 nmol/24h (> 400 mg/24h)	> 400 mg/jour, lithiases, néphrolithiases ou calcinose confirmées en imagerie
<b>DFG</b>	< 60 mL/min/1,73m <sup>2</sup>	< 60 mL/min/1,73m <sup>2</sup>
<b>Ostéodensitométrie</b>	T-score < -2,5 au niveau du rachis ou du col fémoral	T-score < -2,5 au niveau du rachis, du col fémoral, de la hanche ou du tiers distal du radius Présence d'une fracture osseuse confirmée en imagerie

L'indication chirurgicale est discutable chez les patients de plus de 50 ans avec une hyperparathyroïdie primaire de découverte fortuite (donc asymptomatique), sans aucun retentissement osseux ou rénal et des calcémies < 2,75 mmol/l. Pour cette population (qui représente aujourd'hui la majorité des patients avec une hyperparathyroïdie primaire) l'alternative au traitement chirurgical est :

- Soit l'abstention thérapeutique : surveillance clinico-biologique avec une évaluation de la densité osseuse au long cours
- Soit l'utilisation d'un traitement calcimimétique.

Tab 2. Modalités de la surveillance

	<i>4<sup>ème</sup> workshop (2014)</i>	<i>Consensus de la SFE (2006)</i>
<b>Calcémie</b>	Annuelle	A 6 mois puis annuelle
<b>Calciurie</b>	X	X
<b>Fonction rénale</b>	Annuelle	Annuelle
<b>Ostéodensitométrie</b>	Tous les 2-3 ans	Tous les 2-3 ans

## f. Autres causes d'hypercalcémie

Tab 3. Étiologies des hypercalcémies (CEEDMM)

<b>HYPERCALCEMIE</b>	
PTH normale ou augmentée = <b>PTH-dépendante</b>	PTH effondrée = <b>PTH-indépendante</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hyperparathyroïdie primaire (55%)</li> <li>- Hyperparathyroïdie tertiaire</li> <li>- Hypercalcémie hypocalciurique familiale bénigne</li> <li>- Traitement par Lithium</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Néoplasies (30%) : sécrétion paranéoplasique de PTHrp, métastases ostéolytiques, myélome</li> <li>- Excès de vitamine D : sarcoïdose, intoxication en vitamine D exogène</li> <li>- Hyperthyroïdie</li> <li>- Immobilisation prolongée</li> <li>- Syndrome des buveurs de lait</li> <li>- Traitement par Thiazidiques</li> <li>- Intoxication en vitamine A</li> </ul>

L'hyperparathyroïdie primaire se différencie de l'hyperparathyroïdie secondaire (où la PTH est augmentée du fait d'une calcémie basse) et de l'hyperparathyroïdie tertiaire (où il existe une autonomisation de la sécrétion de PTH secondaire à l'hypocalcémie initiale et qui va provoquer une hypercalcémie) retrouvées dans les insuffisances rénales chroniques.

Elle est aussi à distinguer de l'hypercalcémie hypocalciurique familiale bénigne qui se caractérise par une hypercalcémie (souvent peu élevée et asymptomatique) avec une PTH augmentée mais une calciurie basse.

Par ailleurs il existe également des syndromes paranéoplasiques par sécrétion inappropriée de PTHrp (analogue de la PTH qui possède les mêmes effets, mais qui n'est soumis à aucun rétrocontrôle).



## **II. Exploration des parathyroïdes**

### **1) L'échographie cervicale**

L'échographie cervicale donne une information uniquement anatomique.

Elle est facilement accessible (mais nécessite un opérateur entraîné), non invasive et non irradiante.

Elle manque de spécificité mais a une très bonne sensibilité.

Une de ses principales limites est qu'elle ne permet que d'explorer la région cervicale et ne retrouvera donc pas une éventuelle parathyroïde ectopique hyperfonctionnelle.

Les adénomes parathyroïdiens sont typiquement des lésions allongées très hypo-échogènes et postérieures à la thyroïde.

## **2) La scintigraphie au sesta-MIBI**

La scintigraphie donne une information fonctionnelle.

Elle est assez largement accessible, permet d'explorer les régions cervicale et thoracique, mais présente l'inconvénient d'être irradiante.

Le radiotracer utilisé, le sesta-MIBI, est constitué de 6 molécules de MIBI (Multiplex Ion Beam Imaging) marquées au Technetium 99 ( $^{99m}\text{Tc}$ ).

Il n'est pas spécifique de la parathyroïde : il s'accumule dans les cellules riches en mitochondries (thyroïdiennes et parathyroïdiennes). Son élimination se fait principalement par voie rénale et hépato-biliaire. (11)

### **Protocole double phase :**

Cette technique n'utilise qu'un seul radiotracer : le sesta-MIBI.

Le sesta-MIBI s'accumule aussi bien dans les tissus parathyroïdiens que thyroïdiens fonctionnels, mais s'élimine plus rapidement dans les tissus thyroïdiens normaux que dans les tissus parathyroïdiens pathologiques.

Il va donc être réalisé une double acquisition : une précoce à 10 – 20 minutes après injection, l'autre tardive à 2 – 3 h après injection.

### **Protocole double traceur :**

Cette technique utilise un traceur thyroïdien spécifique : l'Iode 123 ( $^{123}\text{I}$ ) ou le Pertechnétate marqué au  $^{99m}\text{Tc}$ .

Le  $^{123}\text{I}$  émet des photons qui n'ont pas la même énergie que le  $^{99m}\text{Tc}$ , une acquisition concomitante à celle du sesta-MIBI peut donc être réalisée.

L'utilisation du Pertechnétate marqué nécessite une acquisition asynchrone (et donc un éventuel recalage des images si le patient a bougé entre les 2 acquisitions).

Puis une soustraction des deux images est effectuée.

Dans les 2 cas, des clichés statiques cervico-thoraciques en incidence de face antérieure avec le collimateur parallèle sont systématiquement réalisés (permettant de localiser une parathyroïde ectopique), puis des clichés statiques centrés sur la région thyroïdienne avec le collimateur sténopé.

Ces clichés peuvent être complétés par une acquisition tomographique couplée au scanner et centrée sur la région d'intérêt, permettant une localisation précise de la parathyroïde pathologique pour le chirurgien.

Le protocole double phase a l'avantage de ne nécessiter aucun traitement de l'image, contrairement à la technique double traceur qui nécessite une soustraction des images (et est donc opérateur dépendante).

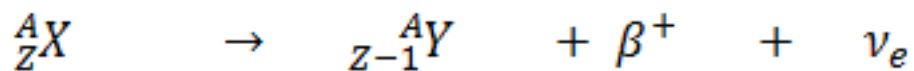
Par contre, la durée de l'examen est plus longue avec le protocole double phase.

### 3) Le TEP à la 18-F-choline

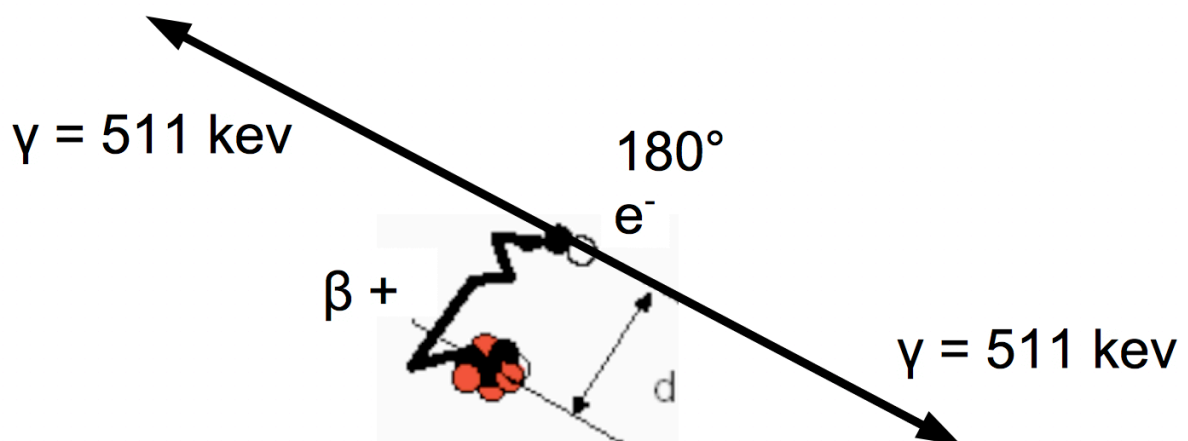
#### a. Le principe de la Tomographie par Emission de Positons

La réalisation d'une Tomographie par Emission de Positons (TEP) nécessite l'administration d'un radio-pharmaceutique ou radiotraceur qui est composé d'une molécule vectrice choisie en fonction du processus biologique d'intérêt (par exemple le glucose ou la choline) marquée avec un isotope radio-actif émetteur de positons (par exemple le Fluor 18).

Les émetteurs de positons sont des atomes instables du fait d'un excès de protons dans leur noyau. Ils retrouvent leur stabilité par la transformation d'un proton en neutron conduisant à l'émission d'un positon (particule  $\beta^+$ ) et d'un neutrino : cette réaction est appelée désintégration. (12)



Le positon émis parcourt quelques millimètres dans l'organisme au cours desquels il perd la totalité de son énergie cinétique. La collision du positon alors au repos avec un électron libre du milieu entraîne la disparition des deux particules et la création de 2 photons  $\gamma$  de haute énergie (511 keV) qui sont émis dans des directions opposées à  $180^\circ$  : cette réaction est appelée annihilation. (13)



La caméra TEP va détecter en coïncidence ces 2 photons de haute énergie afin de déterminer la localisation de leur émission.

L'information mesurée correspond au lieu d'annihilation et non à celui de l'émission  $\beta^+$  : la distance entre le point d'émission du positon et son point d'annihilation est déterminée par l'énergie d'émission des positons et limite la résolution spatiale en TEP (elle est de l'ordre de 0,5 mm pour le  $^{18}\text{F}$ ).

Le lieu d'annihilation est donc déterminé par deux détecteurs indépendants qui mesurent simultanément les deux photons de 511 keV provenant d'une même annihilation. Compte-tenu de la résolution temporelle imparfaite des détecteurs, l'électronique de détection ou circuit de coïncidence utilise une fenêtre temporelle de quelques nanosecondes, dite fenêtre de coïncidence, préalablement définie pour déterminer si les photons arrivent simultanément sur les détecteurs.

Les photons émis lors de la réaction d'annihilation subissent une certaine absorption lorsqu'ils traversent la matière constituant le milieu et une partie du rayonnement émis ne sera donc pas détectée.

Ainsi, les images du TEP peuvent subir une correction d'atténuation grâce aux images de transmission : il s'agit des rayonnements X émis par la tomodensitométrie (TDM) ou scanner qui est couplée à la TEP.

Le TEP-TDM réalise en un seul examen :

- Une acquisition anatomique grâce au TDM (émission de rayons X)
- Une acquisition fonctionnelle grâce à la TEP à la fois localisatrice, mais aussi quantitative.

Les images TEP et TDM sont ensuite fusionnées permettant ainsi l'identification de la topographie des fixations pathologiques et leurs intensités grâce à la mesure du Standard Uptake Value (SUV).

Le SUV est le taux d'activité mesuré dans l'image TEP (en MBq/mL) rapporté à l'activité de la dose injectée (en Bq) et multiplié par la masse du patient (en kg).

Le Standard Uptake Lean body mass (SUL) est le même indice de quantification, mais multiplié par la masse maigre (au lieu de la masse totale du patient).

## **b. Radiotraceur : la 18-Fluoro-Choline**

La choline est un précurseur de la biosynthèse des phospholipides, composants essentiels de la membrane cytoplasmique. (14)

Elle est issue principalement de l'hydrolyse des lécithines alimentaires (viande, soja, œuf...) provenant d'apports alimentaires exogènes, mais aussi d'une faible synthèse endogène.

Bien que chargée en cations hydrophiles, elle entre dans les cellules grâce à un transporteur (dont l'affinité varie selon le type de transporteur).

Elle est ensuite utilisée dans 3 voies métaboliques : oxydation, acétylation et phosphorylation.

La fluoro-choline est un analogue de la choline dans lequel un atome d'hydrogène a été remplacé par du fluor marqué ( $^{18}\text{F}$ ).

La production du  $^{18}\text{F}$  s'effectue au sein d'un cyclotron, à partir d'une cible d'eau ( $\text{H}_2\text{O}$ ) enrichie en  $^{18}\text{O}$  bombardée par des protons accélérés d'énergie élevée.

L'ion fluorure en solution est ensuite récupéré par piégeage sur résine.

La demi-vie du radionucléide  $^{18}\text{F}$  est de 110 min.

Après avoir traversé la membrane cellulaire grâce à un transporteur, la choline est phosphorylée par la choline kinase, puis la phosphoryl-choline est transformée en cytidine-diphosphate-choline et ensuite incorporée à la phosphatidyl-choline qui est un composant de la membrane cellulaire.

L'activité de la choline kinase est augmentée dans les cellules malignes (par exemple dans les adénocarcinomes prostatiques), provoquant une accumulation accrue de choline radiomarquée.

Du point de vue pharmacocinétique, la concentration de radioactivité du  $^{18}\text{F}$  dans le foie augmente rapidement au cours des 10 premières minutes, puis augmente lentement par la suite. L'absorption la plus élevée a lieu dans les reins, puis dans le foie, la vessie et la rate.

L'élimination de la 18-F-choline correspond à un modèle comprenant 2 composantes exponentielles rapides et une constante. Les 2 phases rapides, qui sont presque achevées 3 minutes après l'administration, représentent plus de 93% du pic de concentration radioactive. Par conséquent, le traceur est largement éliminé dans les 5 minutes qui suivent l'administration.

Moins de 9 % de l'activité injectée est excrétée dans l'urine au cours des 3 heures et demie qui suivent l'injection.

Actuellement la 18-F-choline possède l'AMM dans la stadification initiale du cancer de la prostate chez les patients à haut risque, la localisation d'une récurrence locorégionale ou à distance en cas d'élévation des taux sériques de l'antigène prostatique spécifique (PSA) après traitement, ainsi que la localisation des lésions d'un carcinome hépato-cellulaire bien différencié confirmé. (15)





## **PARTIE 2 : L'ETUDE**

### **I. INTRODUCTION**

Le traitement de l'hyperparathyroïdie primaire est chirurgical, consistant en la résection de la ou des parathyroïde(s) hyperfonctionnelle(s). L'enjeu principal pour le chirurgien est donc de localiser précisément la ou les parathyroïde(s) pathologique(s) afin de proposer une intervention ciblée plus rapide et plus sûre qu'une exploration des 4 parathyroïdes autrefois réalisée.

Le bilan préopératoire de référence est actuellement l'échographie cervicale couplée à la scintigraphie au sesta-MIBI qui apportent une information anatomique et fonctionnelle complémentaires.

Cependant, les résultats de ces deux procédures peuvent être négatifs ou douteux dans 10 à 25% des cas (1) (2), menant à une exploration chirurgicale des 4 sites parathyroïdiens ou à une surveillance active des patients avec un nouveau bilan chaque année.

Définir le principal outil diagnostique permettant de réduire le nombre de résultats négatifs ou douteux est donc un enjeu important pour le traitement de l'hyperparathyroïdie primaire.

Plusieurs études récentes suggèrent que la TEP à la 18-F-choline est plus performante que le couple échographie cervicale + scintigraphie. Son utilisation serait donc plus intéressante dans les cas où les résultats sont négatifs ou douteux avec les techniques d'imagerie classiques (16) et pourrait devenir le gold standard dans l'exploration préopératoire des hyperparathyroïdies primaires.

Pour évaluer cette hypothèse, nous nous sommes basés sur les résultats pour chaque technique d'imagerie (positif / négatif ou douteux) issus d'une base de données provenant d'une cohorte de patients recrutés par le service d'Oto-Rhino-Laryngologie du Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes. Le prix des examens cliniques et paracliniques, des traitements et des techniques d'imagerie sont issus de la base de données de l'Assurance maladie. (17)

Cette étude comparant les performances diagnostiques de l'échographie cervicale, de la scintigraphie <sup>99</sup>Tc-sesta MIBI et de la TEP à la 18-F-choline, pour l'identification préopératoire des parathyroïdes hyperfonctionnelles dans les hyperparathyroïdies primaires (3) a démontré une sensibilité supérieure à 99% pour la TEP à la 18-F-choline.

Cependant, la TEP à la 18-F-choline est bien plus coûteuse (jusqu'à 3 ou 4 fois plus) que l'échographie cervicale et la scintigraphie au sesta-MIBI en France.

Le but de cette étude est de faire une évaluation économique de l'utilisation en première intention de la TEP à la 18-F-choline dans le repérage préopératoire des parathyroïdes hyperfonctionnelles, comparée à l'utilisation du couple échographie cervicale + scintigraphie.

## **II. MATERIEL ET METHODES**

### **1) Objectif et design de l'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective mono-centrique basée sur les données provenant d'une cohorte de patients recrutés au Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes et opérés par le service d'Oto-Rhino-Laryngologie.

L'objectif principal est d'estimer et comparer le coût des frais médicaux par patient dans la prise en charge et le traitement de l'hyperparathyroïdie primaire, basé sur le coût des deux stratégies d'imagerie : échographie cervicale + scintigraphie au sesta-MIBI *VS* TEP à la 18-F-choline.

Le critère de jugement principal de cette étude est le coût total moyen des frais médicaux par patient pour chacune des stratégies.

Un modèle de prise en charge médicale du patient a été développé sur la base de la recommandation de la Haute Autorité de Santé (HAS) et de l'expérience des chirurgiens du CHU de Nîmes. Les données nécessaires pour ce modèle étaient les stratégies de traitement médical et les données relatives aux probabilités de résultats des procédures d'imagerie et aux coûts des soins médicaux par patient.

## 2) Patients

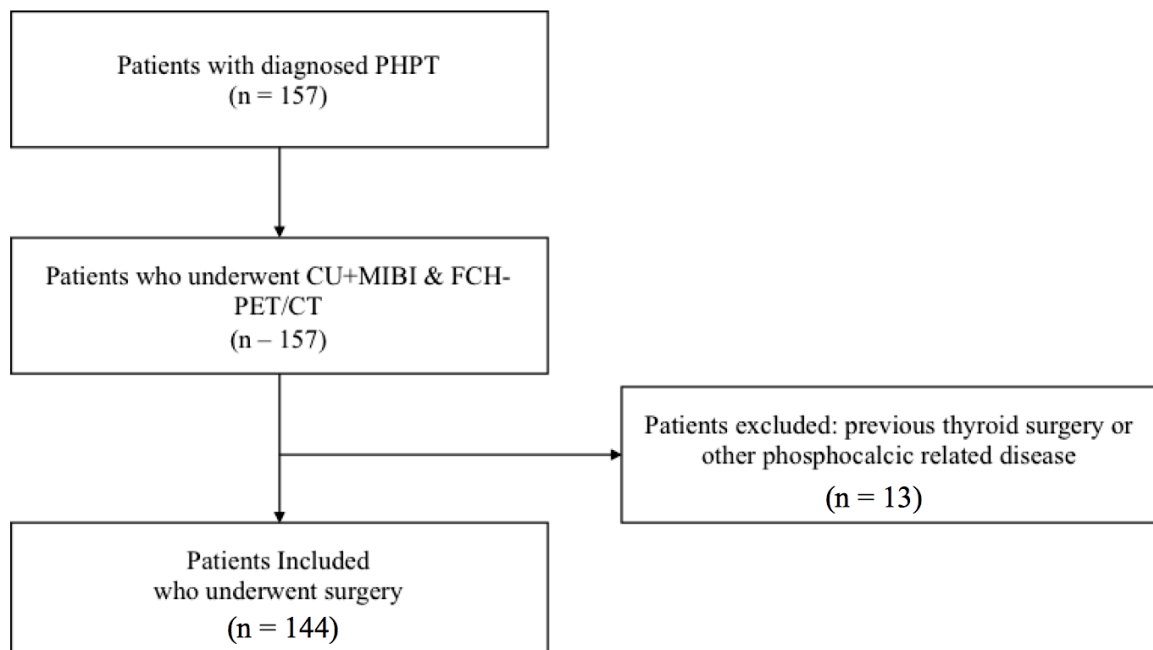
157 patients provenant d'une cohorte de patients recrutés par les services d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Médecine Nucléaire du Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes ont été inclus dans cette étude rétrospective. Le recrutement s'est effectué de juillet 2016 à janvier 2020.

Les patients inclus devaient être âgés de plus de 18 ans, avoir eu un diagnostic biologique d'hyperparathyroïdie primaire et entrer dans les indications chirurgicales (10). L'hyperparathyroïdie primaire était définie par une hypercalcémie > 2,55 mmol/L associée à un taux élevé ou inapproprié de PTH, en l'absence de carence en vitamine D.

11 patients ayant eu une chirurgie thyroïdienne dans leurs antécédents ou ayant des pathologies modifiant la régulation du métabolisme phospho-calcique, comme l'insuffisance rénale ou la carence en vitamine D, ont été exclus.

144 patients ont finalement été opérés.

Fig 1. Diagramme de flux (flow chart) des patients inclus



Tab 1. Résumé des caractéristiques des patients

<b>Général</b>					
Variabes Quantitatives	Moyenne	Médiane	Min	Max	Données Manquantes
AGE	61	64	18	102	0
Variabes Qualitatives	Effectifs		Proportion		Données Manquantes
SEXE					
---Femme	118		82%		0
---Homme	26		18%		0
<b>Paramètres biologiques</b>					
Variabes Quantitatives	Moyenne	Médiane	Min	Max	Données Manquantes
PTH pré opératoire (pg/mL)	143,7	119	39	849	0
PTH Post opératoire (pg/mL)	41,4	38	6	126	0
<b>Paramètres Adénome</b>					
Variabes Quantitatives	Moyenne	Médiane	Min	Max	Données Manquantes
Taille de l'adénome (mm)	17,6	17	7	35	9
Poids de l'adénomes (g)	1,18	0,70	0,10	7,50	40

Après l'intervention chirurgicale, les taux de PTH se normalisent sauf pour 8 patients dont les taux restent supérieurs à 90 pg/mL. On ne peut exclure dans ces cas l'existence d'un autre adénome qui n'a pas été détecté ni par les examens d'imagerie, ni par le chirurgien.

On remarque que 9 adénomes ont une taille inférieure à 10 mm ce qui peut les rendre difficile à détecter par la Scintigraphie sesta-MIBI (résolution de la gamma-camera = 10 mm).

### **3) Les stratégies de traitement médical**

Le traitement de l'hyperparathyroïdie primaire est principalement chirurgical et consiste en la résection de la ou des parathyroïde(s) hyperfonctionnelle(s).

Différentes techniques chirurgicales peuvent être pratiquées :

- l'exploration cervicale des 4 sites parathyroïdiens ou chirurgie bilatérale
- la chirurgie mini-invasive ou chirurgie unilatérale.

Cette deuxième technique consiste en l'incision d'un seul côté, celui de la parathyroïde pathologique ayant été identifiée et localisée.

La chirurgie mini-invasive est plus rapide (environ 20 minutes) que la chirurgie bilatérale (environ une heure) ; elle est également plus sûre, conduisant à moins de complications post-opératoires.

Le repérage des parathyroïdes hyperfonctionnelles est donc l'outil principal pour préparer la chirurgie, le chirurgien n'ayant besoin que de la latéralisation (droite ou gauche) de la parathyroïde à réséquer. La localisation exacte n'est pas indispensable car l'incision donne accès aux 2 parathyroïdes (supérieure et inférieure). Afin d'accéder aux 4 sites parathyroïdiens, une incision médiane est réalisée par le chirurgien pour la chirurgie bilatérale ou l'exploration cervicale.

Un patient a été défini comme « guéri » si le tissu réséqué a été identifié comme tissu parathyroïdien pathologique par un examen anatomo-pathologique en extemporané et si le taux de PTH est revenu à la normale après chirurgie.

Un patient a été défini comme « non guéri » si le tissu réséqué n'a pas été identifié comme tissu parathyroïdien pathologique par l'examen anatomo-pathologique en extemporané (tissu parathyroïdien normal ou autre tissu non parathyroïdien) et si le taux de PTH restait élevé ou inadapté à la calcémie après la chirurgie.

Si les résultats de l'imagerie étaient positifs, c'est-à-dire qu'ils permettaient de localiser la ou les parathyroïde(s) pathologique(s), les patients pouvaient bénéficier soit d'une chirurgie unilatérale (mini-invasive) si une seule parathyroïde pathologique était retrouvée, soit d'une chirurgie bilatérale si les parathyroïdes pathologiques étaient localisées des deux côtés.

Si les résultats de l'imagerie étaient négatifs, c'est-à-dire quand les examens ne visualisaient pas de glande parathyroïde pathologique (que ce soit en TEP ou pour le couple échographie-scintigraphie) ou quand il existait une discordance dans les résultats entre l'échographie cervicale et la scintigraphie ou quand le patient n'était pas guéri après la chirurgie, il recevait ensuite un traitement médical par calcimimétique, était surveillé périodiquement et une nouvelle imagerie était effectuée un an plus tard afin de préparer une nouvelle intervention chirurgicale.

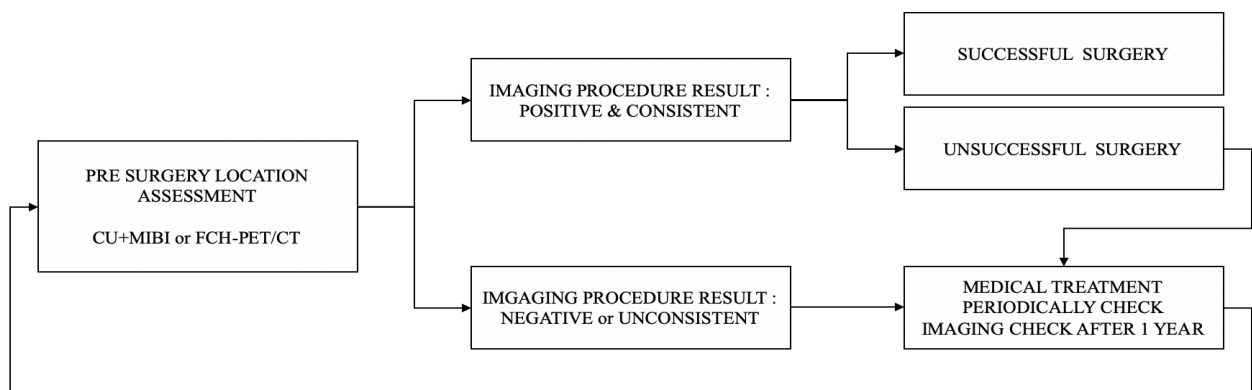


Fig 2. Les stratégies thérapeutiques pour l'hyperparathyroïdie primaire selon les résultats du bilan d'imagerie préopératoire

#### **4) Calcul des performances diagnostiques des différentes techniques d'imagerie**

Le but de l'imagerie préopératoire est la localisation de la ou des parathyroïde(s) hyperfonctionnelle(s) ; il ne s'agit pas d'un examen à visée diagnostique mais plutôt d'un outil pour guider le chirurgien.

Les probabilités des résultats de l'imagerie ont été calculées à partir des données d'une cohorte de 144 patients dont 1 a été exclu, soit 143 patients.

Tous les patients ayant reçu un diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire ont bénéficié des deux stratégies d'examen : échographie cervicale + scintigraphie au sesta-MIBI et TEP à la 18-F-choline.

La stratégie associant échographie cervicale et scintigraphie au sesta-MIBI était considérée comme positive quand les 2 examens étaient positifs et désignaient la même parathyroïde comme pathologique. Quand les deux examens étaient discordants (c'est-à-dire qu'ils ne donnaient pas le même résultat du même côté) ou si la localisation de la parathyroïde pathologique n'était pas retrouvée, la procédure était considérée comme négative.

La stratégie TEP à la 18-F-choline était considérée comme positive si elle identifiait une ou plusieurs parathyroïde(s) hyperfonctionnelle(s) et était considérée comme négative dans le cas contraire.

	Localisation par l'examen d'imagerie					Total
	Droite	Gauche	Bilatérale	Ectopique	Négative	
ECHOGRAPHIE	53	51	8	0	31	143
SCINTIGRAPHIE sesta-MIBI	47	47	2	1	46	143
TEP à la 18-F-choline	63	65	9	5	1	143

Tab 2. Localisation des adénomes parathyroïdiens selon chaque technique d'imagerie

On remarque que la TEP 18-F-Choline donne un seul résultat négatif alors que la Scintigraphie au sesta-MIBI donne 46 localisations négatives.



Comme tous les patients ont été opérés, nous avons comparé le résultat de la stratégie d'imagerie avec l'analyse du tissu en anatomo-pathologie et avec la normalisation ou non du taux de PTH post-opératoire.

Ainsi le résultat de la stratégie d'imagerie était considéré comme probant quand l'imagerie était positive, que le tissu réséqué était identifié comme pathologique et que le taux de PTH post-opératoire s'était normalisé. Cela implique que la stratégie d'imagerie localise précisément toutes les parathyroïdes pathologiques le cas échéant.

A l'inverse, si le tissu réséqué n'était pas identifié comme pathologique et que le taux de PTH post-opératoire restait élevé ou inadapté, le résultat de la stratégie d'imagerie était considéré comme non probant.

Tab 3. Résultats de l'analyse anatomopathologique

	Présence de l'adénome confirmée par l'Histologie					Total
	Droite	Gauche	Bilatérale	Ectopique	Négative	
HISTOLOGIE	65	67	6	5	1	144

65 adénomes sont présents à droite, 67 à gauche, 6 des 2 cotés.

Le nombre d'adénomes retrouvés est approximativement identique des 2 côtés.

Remarque : pour un patient, le résultat de l'anatomopathologie est négatif (ne correspondant pas à un adénome parathyroïdien). Ce patient présentait des résultats d'échographie et de scintigraphie négatifs, mais la TEP à la 18-F-choline retrouvait une localisation parathyroïdienne droite. Après résection de cette parathyroïde droite, la PTH post opératoire baisse (de 98 à 75 pg/mL) mais ne se normalise pas. C'est pourquoi nous n'avons pas inclus initialement ce patient dans les calculs des performances des techniques d'imagerie.

## **5) Le coût des ressources**

La méthodologie utilisée pour estimer le coût des ressources était basée sur les recommandations publiées par la Haute Autorité de Santé (HAS) et le 2014 ISPOR task force.

Le point de vue choisi était celui du Système de Soins français.

Le coût des examens (les examens d'imagerie, les examens cliniques, les dosages biologiques et les traitements médicaux) utilisés pour les calculs étaient ceux directement fournis par l'Assurance Maladie (sur le site ameli.fr) en 2019.

Les coûts des stratégies d'imagerie proviennent des Nouveaux Tarifs Forfaits Techniques de 2017 publiés par l'Assurance Maladie. Pour le TEP à la 18-F-choline, le prix de l'examen est réduit (de 1000 à 550 €) après la réalisation de 1000 actes avec le même équipement et en supposant que 3000 actes par an étaient pratiqués, d'après le CHU de Nîmes. Ainsi, une estimation du prix à 789,54 € a été calculée pour la stratégie TEP à la 18-F-choline.

Les coûts estimés pour le traitement médical de l'hyperparathyroïdie étaient basés sur la posologie recommandée par la Base de Données Publique des Médicaments du CINACALCET (calci-mimétique). Le prix sélectionné dans cette étude était celui du générique le moins cher disponible. Il est supposé que le traitement médical soit pris par les patients « non guéris » (dont l'imagerie était négative et qui n'ont donc pas été opérés ou si la chirurgie n'a pas permis de normaliser la calcémie et le taux de PTH) jusqu'à un traitement chirurgical satisfaisant.

Le coût des examens cliniques périodiques des patients « non guéris » a été calculé sur la base de remboursement d'une consultation avec un spécialiste en France.

Le coût du dosage biologique de la PTH est également donné par l'Assurance Maladie.

Le coût estimé pour la surveillance clinico-biologique des patients « non guéris » a été calculé en supposant qu'un examen était réalisé tous les 3 mois jusqu'à ce que le patient soit guéri.

Différents traitements chirurgicaux peuvent être pratiqués pour le traitement de l'hyperparathyroïdie primaire et engendrent différents frais hospitaliers pour un même motif d'hospitalisation. C'est pourquoi le coût de la prise en charge chirurgicale a été estimé en calculant le coût moyen engendré par les différentes techniques chirurgicales rapporté à leur fréquence respective en 2019, données extraites du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI).

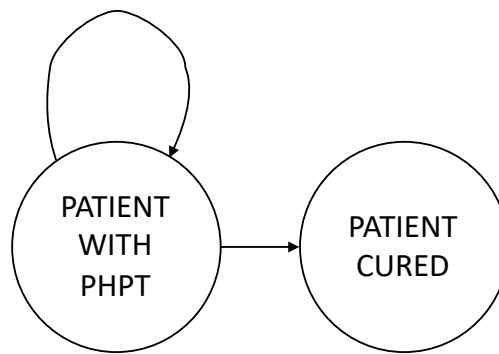
	<u>Estimated Unitary Cost</u> (€)	<u>Source</u>
IMAGING		
CU: Transcutaneous ultrasound of a parathyroid gland	37.80 €	<u>Ameli</u> , French Public Health Insurance
MIBI: 99mTc-sestamibi scintigraphy of parathyroid glands	268.85 €	<u>Ameli</u> , French Public Health Insurance
FCH-PET/CT: Fluoro-Choline Positron emission tomography	789.54 €	<u>Ameli</u> , French Public Health Insurance
TREATMENT		
Average parathyroid surgery hospital fee (2019)	3364.98 €	PMSI, French National Hospitalization Data Base
Medical treatment Cinacalcet per year ( <u>Biogaran</u> Cinacalcet 60mg 2 tablets per day during 1 year)	3850.23 €	French National Drug Data Base
PERIODICALLY EXAMINATION		
<u>Clinical examination (every 3 months)</u>	30 €	<u>Ameli</u> , French Public Health Insurance
<u>Biological examination (every 3 months)</u>	18.90 €	<u>Ameli</u> , French Public Health Insurance

Tab 4. Résumé des coût estimés utilisés dans le modèle de l'étude

## 6) Modèle de Markov

On dit qu'un modèle possède la propriété de Markov si son état à un instant T dépend uniquement de son état à l'instant T-1.

Le modèle de Markov a été choisi dans cette étude car l'état de santé des patients (« guéri » ou « non guéri ») changeait ou donnait lieu à des examens récurrents et des procédures d'imagerie chaque année pendant une certaine période de temps jusqu'à ce qu'ils soient guéris.



Rappel : un patient est défini comme « guéri » s'il a pu bénéficier d'une chirurgie, que les tissus réséqués étaient bien des tissus parathyroïdiens pathologiques en anatomo-pathologie et que son taux de PTH post-opératoire s'était normalisé.

Le point de départ pour les patients dans ce modèle était la procédure d'imagerie.

Chaque itération dans le modèle représente un an.

Un patient « non guéri » reçoit un traitement médical (CINACALCET) et est surveillé par des examens clinico-biologiques pendant un an, puis revient dans la boucle et bénéficie d'un nouvel examen d'imagerie au bout d'un an.

## 7) Analyse statistique

Pour analyser les performances des examens d'imagerie, nous allons étudier la précision, la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives puis nous les comparerons.

La précision sera définie par le résultat de la localisation par l'examen d'imagerie en accord avec le résultat de l'histologie :

- « Localisation correcte » = l'examen d'imagerie donne le même résultat que l'histologie
- « Localisation incorrecte » = l'examen d'imagerie donne un résultat différent de l'histologie ou un résultat négatif.

$$\text{Précision} = \frac{\text{Localisation Correcte}}{\text{Total des observations}}$$

La précision ne sera pas latéralisée, elle inclura donc les localisations bilatérales et les localisations ectopiques.

Pour l'étude médico-économique, un modèle de Markov a été développé pour évaluer le coût des soins médicaux pour un patient en utilisant chacune des stratégies d'imagerie, du point de vue du Système de Soins Français.

Une cohorte hypothétique de 144 patients a été utilisée pour cette simulation.

La méthodologie des arbres de décision a été retenue. L'arbre de décision est représenté sur le logiciel TreeAgePro.

Des simulations de Monte Carlo ont été réalisées pour simuler les soins du patient à travers le modèle de Markov et pour estimer le coût moyen par patient avec un intervalle de confiance de 95% pour chaque stratégie : échographie cervicale + scintigraphie au sesta-MIBI VS TEP à la 18-F-choline.

10000 simulations ont été réalisées.

Le coût moyen par patient ainsi estimé pour chaque stratégie a été comparé avec un test de Student. Une valeur de  $p$  inférieure à 5% a été considérée comme significative.

Le modèle nous renseigne également sur le temps nécessaire pour que tous les patients de la cohorte hypothétique soient « guéris » pour chaque stratégie d'imagerie. En effet, il nous donne le nombre d'itérations (une itération = 1 an) nécessaires pour que tous les patients atteignent le statut « guéri ».

Une analyse de sensibilité a été réalisée sur le coût du CINACALCET et différents prix ont été sélectionnés pour analyser l'impact du changement de prix du médicament sur le critère de jugement principal. On utilisera un prix du CINACALCET pour lequel les deux stratégies sont au même coût pour savoir à partir de quel écart de prix du médicament les résultats ne sont plus valides.

Une autre variable considérée dans l'analyse de sensibilité est la périodicité des examens clinico-biologiques dans la surveillance des patients non guéris : elle a été modifiée de 4 fois par an (tous les 3 mois) à 1 fois par an. En effet cette périodicité peut varier selon les pratiques du Centre Hospitalier et selon la gravité de la maladie.

### III. RESULTATS

#### 1) Performances diagnostiques des différentes techniques d'imagerie

##### ECHOGRAPHIE

ECHOGRAPHIE	GAUCHE			DROITE			
	Présence	Non Présence		Présence	Non Présence		
<b>Test Positif</b>	55	4	59	<b>Test Positif</b>	57	4	61
<b>Test Négatif</b>	18	66	84	<b>Test Négatif</b>	14	68	82
	73	70	143		71	72	143

Localisation droite	Localisation gauche
Sensibilité : 0,80 IC95 [0,71-0,89]	Sensibilité : 0,75 [0,65-0,85]
Spécificité : 0,94 [0,89-0,99]	Spécificité : 0,94 [0,88-0,99]
VPP : 0,93 [0,87 ; 0,99]	VPP : 0,93 [0,87 ; 0,99]
VPN : 0,83 [0,75 ; 0,91]	VPN : 0,79 [0,70 ; 0,87]

Nous obtenons les performances suivantes : **Précision = 71%** (102/143) de localisations correctes.

## SCINTIGRAPHIE au sesta-MIBI

SCINTI	GAUCHE			SCINTI	DROITE		
	Présence	Non Présence			Présence	Non Présence	
<b>Test Positif</b>	47	2	49	<b>Test Positif</b>	48	1	49
<b>Test Négatif</b>	26	68	94	<b>Test Négatif</b>	23	71	94
	73	70	143		71	72	143

Localisation droite	Localisation gauche
Sensibilité : 0,67 [0,57;78]	Sensibilité : 0,64 [0,56;0,75]
Spécificité : 0,98 [0,96;1]	Spécificité : 0,97 [0,93;1]
VPP : 0,98 [0,94;1]	VPP : 0,96 [0,90;1]
VPN : 0,76 [0,67;0,84]	VPN : 0,79 [0,70;0,87]

Nous obtenons les performances suivantes : **Précision = 64 %** (92/143) de localisations correctes.



## COUPLE ECHOGRAPHIE + SCINTIGRAPHIE

ECHO SCINTI	GAUCHE			ECHO SCINTI	DROITE		
	Présence	Non Présence			Présence	Non Présence	
<b>Test Positif</b>	36	0	36	<b>Test Positif</b>	35	0	35
<b>Test Négatif</b>	37	70	107	<b>Test Négatif</b>	36	72	108
	73	70	143		71	72	143

Localisation droite	Localisation gauche
Sensibilité : 0,49 [0,38;0,61]	Sensibilité : 0,49 [0,38;0,61]
Spécificité : 1, pas de faux positifs	Spécificité : 1, pas de faux positifs
VPP : 1	VPP : 1
VPN : 0,66 [0,58;0,75]	VPN : 0,65 [0,56;0,74]

Il y a 57% (82 patients sur 143) de concordance entre l'échographie et la scintigraphie sesta-MIBI.

Nous obtenons les performances suivantes : **Précision = 49 %** (70 patients sur 143) de localisations correctes ET concordantes.

## TEP à la 18-F-Choline

TEP 18-F-choline	GAUCHE			TEP 18-F-choline	DROITE		
	Présence	Non Présence			Présence	Non Présence	
<b>Test Positif</b>	72	2	74	<b>Test Positif</b>	70	2	72
<b>Test Négatif</b>	1	68	69	<b>Test Négatif</b>	1	70	71
	73	70	143		71	72	143

Localisation droite	Localisation gauche
Sensibilité : 0,98 [0,96;1]	Sensibilité : 0,98 [0,96;1]
Spécificité : 0,97 [0,93;1]	Spécificité : 0,97 [0,93;1]
VPP : 0,97 [0,93;1]	VPP : 0,97 [0,94;1]
VPN : 0,99 [0,96;1]	VPN : 0,99 [0,96;1]

Nous obtenons les performances suivantes : **Précision = 97 %** (138 patients sur 143) de localisations correctes.

Le tableau suivant résume et compare les performances diagnostiques de chaque technique d'imagerie.

On remarque que les performances de la TEP à la 18-F-choline (précision 97%) sont bien supérieures à celles du couple échographie cervicale + scintigraphie (précision 49%).

	<b>TEP 18F-Choline</b>	<b>ECHOGRAPHIE</b>	<b>SCINTIGRAPHIE</b>	<b>ECHO + SCINTI</b>
<b>PRECISION</b>				
Localisation Correcte	<b>97%</b> 138	71% 102	64% 92	<b>49%</b> 70
Localisation Incorrecte	<b>3%</b> 5	29% 41	36% 51	<b>51%</b> 73
<b>GAUCHE</b>				
<b>Sensibilité IC 95%</b>	0,98 [0,96;1]	0,75 [0,65;0,85]	0,64 [0,56;0,75]	0,49 [0,38;0,61]
<b>Spécificité IC 95%</b>	0,97 [0,93;1]	0,94 [0,88;0,99]	0,97 [0,93;1]	1
<b>VPP IC 95%</b>	0,97 [0,94;1]	0,93 [0,87;0,99]	0,96 [0,90;1]	1
<b>VPN IC 95%</b>	0,99 [0,96;1]	0,79 [0,70;0,87]	0,72 [0,63;0,81]	0,65 [0,56;74]
<b>DROITE</b>				
<b>Sensibilité IC 95%</b>	0,98 [0,96;1]	0,80 [0,71;0,89]	0,67 [0,57;0,78]	0,49 [0,38;0,61]
<b>Spécificité IC 95%</b>	0,97 [0,93;1]	0,94 [0,89;0,99]	0,98 [0,96;1]	1
<b>VPP IC 95%</b>	0,97 [0,93;1]	0,93 [0,87;0,99]	0,98 [0,94;1]	1
<b>VPN IC 95%</b>	0,99 [0,96;1]	0,83 [0,75;0,91]	0,76 [0,67;0,84]	0,68 [0,58;0,75]

Tab 5. Performances diagnostiques pour chaque méthode d'imagerie

## 2) Etude médico-économique

Le tableau suivant reprend les probabilités des résultats de la stratégie d'imagerie (échographie + scintigraphie ou TEP à la 18-F-choline) dans la cohorte des 144 patients analysés pour l'étude médico-économique.

	CU+MIBI	FCH-PET/CT
POSITIVE	49.65%	99.30%
<i>Successful Surgery</i>	98.59%	96.50%
<i>Unsuccessful Surgery</i>	1.41%	3.50%
NEGATIVE	50.35%	0.70%

Tab 6. Probabilités des résultats de la stratégie d'imagerie dans la cohorte de 144 patients étudiés

L'arbre décisionnel suivant a ainsi été développé.

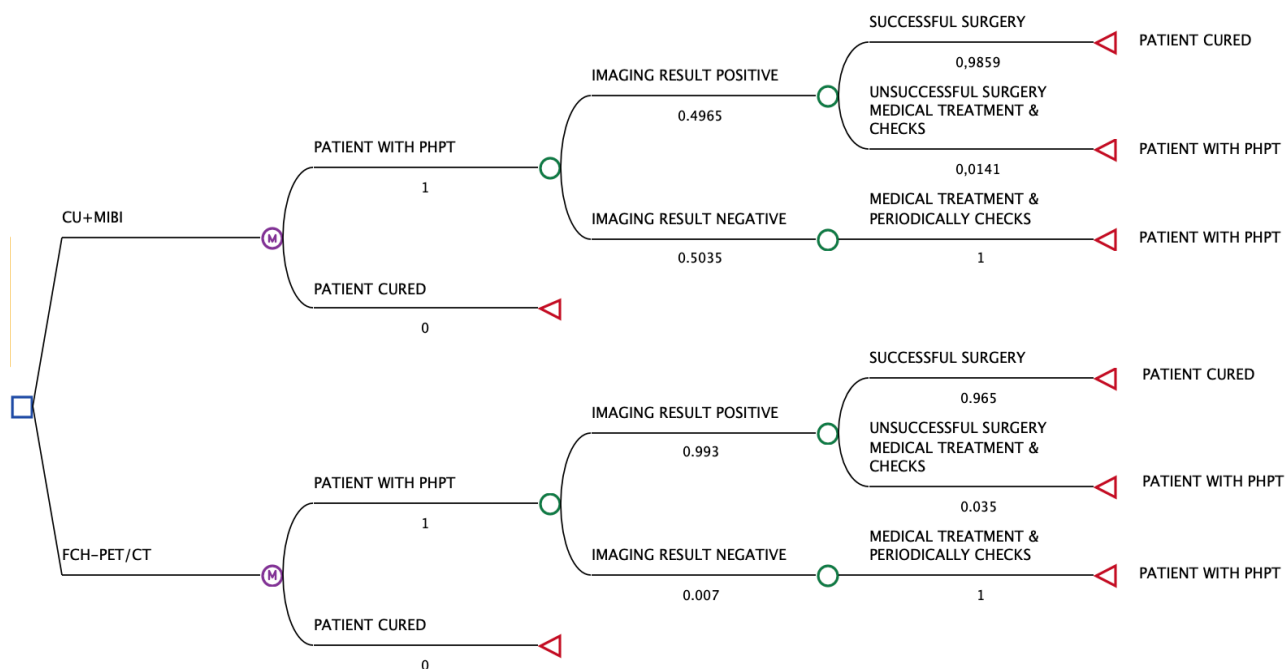


Fig 3. Arbre décisionnel

Le tableau 5 présente les résultats du modèle de Markov avec les simulations de Monte Carlo.

Les frais médicaux moyens estimés par patient étaient de 8260 € [IC : 8105 € - 8361 €] pour le couple échographie cervicale + scintigraphie au sesta-MIBI qui est la pratique standard actuellement recommandée par la HAS et 4488 € [IC : 4456 € - 4519 €] pour la TEP à la 18-F-choline.

La différence entre les frais médicaux moyens estimés pour chacune des stratégies est donc de 3772 € et est statistiquement significative ( $p < 0,0001$ )

	<b>Standard Practice CU+MIBI</b>	<b>FCH-PET/CT</b>	<b>P-value</b>
Estimated Mean Medical Care Cost per Patient	8 260 €	4 488 €	<b>&lt;0.0001</b>
<i>95% CI</i>	<i>[8105 € - 8361 €]</i>	<i>[4456 € - 4519 €]</i>	

Tab 5. Frais médicaux moyens estimés par patient selon la stratégie d'imagerie utilisée

Par ailleurs, avec la stratégie échographie cervicale + scintigraphie au sesta-MIBI, le modèle nécessitait 13 itérations (donc 13 ans) pour que tous les patients de la cohorte hypothétique atteignent le statut « guéri ».

Avec la stratégie TEP à la 18-F-choline, le modèle nécessitait seulement 3 itérations (donc 3 ans) pour que tous les patients de la cohorte hypothétique atteignent le statut « guéri ».

Les résultats de l'analyse de sensibilité sont résumés dans le tableau 6.

Aucune différence dans le coût moyen des frais médicaux par patient n'a été observée entre les deux stratégies d'imagerie pour un prix du CINACALCET au-dessus de 76 € par an. En dessous de cette valeur, la stratégie TEP à la 18-F-choline conduit à des frais médicaux totaux supérieurs à la stratégie échographie cervicale + scintigraphie au sesta-MIBI. Cependant, il est très peu probable que le prix d'un générique du CINACALCET atteigne les 76 € par an, ce qui équivaldrait à un prix de 3 € pour une boîte du médicament (bien inférieur au prix du générique le moins cher actuellement sur le marché qui est de 144,92 €).

Le changement de la périodicité des examens clinico-biologiques (de 4 fois par an à une fois par an) dans la surveillance des patients non guéris nous donne des frais médicaux moyens estimés par patient passant de 8260 € à 8105 € pour le couple échographie cervicale + scintigraphie au sesta-MIBI et passant de 4488 € à 4484 € pour la TEP à la 18-F-choline, ce qui reste très proche des résultats obtenus dans la simulation de base.

	<b>CU+MIBI</b>	<b>FCH-PET/CT</b>
Base Case	8 260 €	4 488 €
Changing Cinacalcet cost from 3850.23 € to 76 € per year	4 322 €	4 322 €
Changing number of periodically examinations from 4 to 1 per year	8 105 €	4 484 €

Tab 6. Résultats de l'analyse de sensibilité

#### **IV. DISCUSSION**

Plusieurs paramètres n'ont pas été pris en considération dans le modèle présenté dans cette étude.

Tout d'abord, la taille de l'adénome parathyroïdien responsable de l'hyperparathyroïdie peut modifier la sensibilité des différents examens étudiés (échographie cervicale, scintigraphie au sesta-MIBI et TEP à la 18-F-choline) et donc leurs performances diagnostiques présentées ci-dessus.

Par ailleurs, la TEP à la 18-F-choline présente certains inconvénients qui pourraient également influencer les résultats obtenus. En effet, elle est assez peu spécifique et comporte un certain nombre de faux-négatifs (adénopathies cervicales ou médiastinales notamment), alors que la réalisation de 2 examens d'imagerie différents (échographie cervicale et scintigraphie au sesta-MIBI, cette dernière présentant une très bonne spécificité) pourrait permettre d'éliminer certains faux-négatifs. Dans cette étude, chaque patient a bénéficié des 3 examens, il est donc difficile d'extrapoler la VPP et la VPN de chacun des examens d'imagerie sans tenir compte des résultats des deux autres.

Un autre inconvénient de la TEP à la 18-F-choline est son manque d'accessibilité. En effet cet examen n'est pas disponible dans tous les centres hospitaliers de France, par rapport à la scintigraphie au sesta-MIBI qui est actuellement réalisée dans la plupart des services de médecine nucléaire. Les frais engendrés par les transports pourraient donc pondérer ces résultats en faveur de la stratégie échographie cervicale + scintigraphie au sesta-MIBI.

Cependant, pour le patient la réalisation d'un seul examen relativement rapide, la TEP à la 18-F-choline (une heure environ), est plus confortable que la réalisation de deux examens séparés d'autant plus que l'examen scintigraphique double phase est long.

Un autre point peut être soulevé par rapport au caractère mono-centrique de cette étude : les TEP-TDM et les scintigraphies parathyroïdiennes sont réalisées pour l'acquisition TDM avec une injection d'iode (en l'absence de contre-indication) avec acquisition au temps portal ce qui augmente grandement la sensibilité de ces examens. Cette pratique n'est pas utilisée dans tous les services de médecine nucléaire, ce qui pourrait également influencer les résultats.

Nous relèverons également que le prix de la TEP à la 18-F-choline est réduit après la réalisation de 1000 actes avec le même équipement. Il est supposé ici que 3000 actes par an sont pratiqués, ce qui est le cas au CHU de Nîmes mais pas forcément dans les autres centres hospitaliers de France, modifiant ainsi le prix estimé de la stratégie TEP à la 18-F-choline selon le CH où elle est pratiquée.

Un autre biais de cette étude est que les calculs ont été réalisés à partir d'une cohorte de patients qui ont tous été opérés, c'est-à-dire dont au moins un des trois examens étudiés (TEP à la 18-F-choline, échographie cervicale ou scintigraphie) était positif. Les patients ayant une hyperparathyroïdie primaire mais dont aucune des trois imageries n'était positive n'ont donc pas été inclus.

En ce qui concerne la variation du prix du CINACALCET, l'étude de sensibilité a démontré qu'il n'existait pas de différence dans les résultats si ce prix restait supérieur à 3 € par boîte, prix qui ne sera probablement jamais atteint malgré une diminution du prix du médicament avec l'apparition de nouveaux génériques.

Concernant la fréquence des examens clinico-biologiques, tous les 3 mois au CHU de Nîmes (et donc dans les calculs de cette étude) ou tous les ans selon les recommandations de la SFE, celle-ci n'a que peu d'impact sur le résultat final.

Une autre stratégie consistant à réaliser une TEP à la 18-F-choline si les examens échographie cervicale et scintigraphie sont négatifs ou discordants, ce qui en pratique est actuellement fréquemment utilisé, pourrait faire l'objet d'une autre étude.



## **V. CONCLUSION**

Cette étude démontre que la stratégie qui utiliserait la TEP à la 18-F-choline seule pour localiser les glandes parathyroïdes hyperfonctionnelles comme stratégie standard aurait un impact positif sur le coût total des frais médicaux dans le traitement de l'hyperparathyroïdie primaire, par rapport à l'utilisation du couple échographie cervicale + scintigraphie au sesta-MIBI qui est actuellement le bilan préopératoire recommandé par la HAS : elle pourrait donc devenir l'examen de première intention dans les recommandations de la HAS.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Udelsman R, Pasiaka JL, Sturgeon C, Young JEM, Clark OH. Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2009;94(2):366-72.
2. Civelek AC, Ozalp E, Donovan P, Udelsman R. Prospective evaluation of delayed technetium-99m sestamibi SPECT scintigraphy for preoperative localization of primary hyperparathyroidism. *Surgery.* févr 2002;131(2):149-57.
3. Guignard N. Comparaison des performances diagnostiques de l'échographie cervicale, de la scintigraphie 99Tc-sesta MIBI et de la tomographie par émission de positons à la 18F-fluorocholine, pour l'identification pré-opératoire des parathyroïdes hyperfonctionnelles dans les hyperparathyroïdies primaires . 2018; 2018. Disponible sur: <http://www.biu-montpellier.fr/florabium/jsp/nomem.jsp?NOMEM=2018MONT1095>
4. Pharynx définitif: Dérivés des 3 et 4e arcs pharyngiens, Thymus, Parathyroïde, Corps ultimobronchial [Internet]. Disponible sur: <http://www.embryology.ch/francais/sdigestive/gesicht07.html>
5. Kamina P. KAMINA ANATOMIE CLINIQUE TOME 2 Anatomie Clinique Tome 2 de Pierre Kamina : Tête, Cou, Dos. 3ème édition. Vol. 2. MALOINE; 2008. 405 p.
6. Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques. Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques. 4ème édition. Elsevier Masson; 2019. 568 p. (Reussir les ECNi).
7. Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-r%C3%A9f%C3%A9rences-nutritionnelles-en-vitamines-et-min%C3%A9raux>
8. Patricia FISCHER-GHANASSIA, Édouard GHANASSIA. KB / iKB Endocrinologie diabétologie nutrition. 8ème édition. Vernazobres Grego; 2015. 472 p. (KB).
9. Yann C. RAPPORT D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE - 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. *Haute Aut Santé.* avr 2015;64.
10. Céphise F-LV. Traiter ou non l'hyperparathyroïdie primaire. *MISE AU POINT.* 2017;5.
11. Guide pour la rédaction de protocoles pour la scintigraphie des glandes parathyroïdes. *Médecine Nucl.* déc 2011;35(12):665-75.

12. Qu'est-ce que la désintégration bêta - Radioactivité bêta - Définition [Internet]. Radiation Dosimetry. 2020. Disponible sur: <https://www.radiation-dosimetry.org/fr/quest-ce-que-la-desintegration-beta-radioactivite-beta-definition/>
13. El Bitar Z. Optimisation et validation d'un algorithme de reconstruction 3D en tomographie d'émission monophotonique à l'aide de la plate forme de simulation GATE. 5 déc 2006;
14. Résumé des caractéristiques du produit - FLUOROCHOLINE (18F) 1,5 GBq/mL SIEMENS HEALTHCARE, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61720870&typedoc=R>
15. Guide pour la rédaction de protocoles pour la tomographie par émission de positons (TEP) à la [18F]-Fluorocholeline ([18F]-FCH). Médecine Nucl. juin 2012;36(6):353-9.
16. 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]-fluorocholeline PET/CT. Radiol Oncol. déc 2015;49(4):327-33.
17. Fiche info - MIMPARA 60 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60889903>
18. Beheshti M, Hehenwarter L, Paymani Z, Rendl G, Imamovic L, Rettenbacher R, et al. 18F-Fluorocholeline 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. sept 2018;45(10):1762-71.
19. Broos WAM, Wondergem M, Knol RJJ, van der Zant FM. Parathyroid imaging with (18)F-fluorocholeline PET/CT as a first-line imaging modality in primary hyperparathyroidism: a retrospective cohort study. EJNMMI Res. 31 juill 2019;9(1):72-72.
20. Cuderman A, Senica K, Rep S, Hocevar M, Kocjan T, Sever MJ, et al. 18F-Fluorocholeline PET/CT in Primary Hyperparathyroidism: Superior Diagnostic Performance to Conventional Scintigraphic Imaging for Localization of Hyperfunctioning Parathyroid Glands. J Nucl Med. avr 2020;61(4):577-83.
21. Dubreuil J, Morelec I, Skanjeti A, Got P, Tordo J, Lapras V, et al. Intérêt de la TEP-choline dans le bilan d'hyperparathyroïdie: résultats préliminaires. Médecine nucléaire: imagerie fonctionnelle et métabolique. 2016;40(3):180-180.

22. Goldfarb M, Singer FR. Recent advances in the understanding and management of primary hyperparathyroidism. *F1000Res*. 2020;9.
23. 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.
24. Lockman PR, Allen DD. The transport of choline. *Drug Dev Ind Pharm*. août 2002;28(7):749-71.
25. Morland D, Lalire P, Deguelte S, Zalzali M, Richard C, Dejust S, et al. Added value of 18F-fluorocholine positron emission tomography-computed tomography in presurgical localization of hyperfunctioning parathyroid glands after dual tracer subtraction scintigraphy failure: A retrospective study of 47 patients. *Medicine (Baltimore)*. janv 2020;99(2):e18681.
26. Perie S, Burgess A, Michaud L, Talbot J. L'utilité de la 18F-Choline TEP dans l'hyperparathyroïdie. *Annales françaises d'oto-rhino-laryngologie et de pathologie cervico-faciale*. 2014;131(4):A67-A67.
27. Schweighofer-Zwink G, Hehenwarter L, Rendl G, Rettenbacher L, Langsteger W, Beheshti M, et al. [Imaging of parathyroid adenomas with F-18 choline PET-CT]. *Wien Med Wochenschr*. févr 2019;169(1-2):15-24.
28. Sj K, Sw L, Sy J, K P, K K. Diagnostic Performance of F-18 Fluorocholine PET/CT for Parathyroid Localization in Hyperparathyroidism: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm Cancer*. 18 août 2018;9(6):440-7.
29. Triantafyllidou M, Strobel K, Leiser A, Fischli S. Localisation of ectopic mediastinal parathyroid adenoma by 18F-fluorocholine PET/CT. *BMJ Case Rep*. 28 mars 2018;2018:bcr2017222089.
30. Uslu-Beşli L, Sonmezoglu K, Teksoz S, Akgun E, Karayel E, Pehlivanoglu H, et al. Performance of F-18 Fluorocholine PET/CT for Detection of Hyperfunctioning Parathyroid Tissue in Patients with Elevated Parathyroid Hormone Levels and Negative or Discrepant Results in conventional Imaging. *Korean J Radiol*. févr 2020;21(2):236-47.



## SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admise dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.*



## RESUME

Introduction : L'hyperparathyroïdie primaire est la cause la plus fréquente d'hypercalcémie. Son traitement est chirurgical et nécessite au préalable un repérage de la ou des parathyroïde(s) hyperfonctionnelle(s) par des techniques d'imagerie nous donnant à la fois une information anatomique et fonctionnelle complémentaires.

Objectif : Cette étude médico-économique compare le coût total moyen des dépenses en santé découlant de l'utilisation du TEP à la 18-F-choline à celui de la combinaison échographie cervicale + scintigraphie au sesta-MIBI qui est actuellement le bilan préopératoire standard dans l'exploration et la localisation des parathyroïdes hyperfonctionnelles dans l'hyperparathyroïdie primaire.

Matériel et méthodes : Nous avons utilisé un modèle de Markov pour estimer le coût total moyen des dépenses en santé par patient selon le résultat du TEP à la 18-F-choline comparé au couple échographie cervicale + scintigraphie au sesta-MIBI. Ce modèle prend en compte les probabilités des résultats de chaque procédure d'imagerie (positif ou négatif) et le coût de chaque frais de santé (chirurgie, examens cliniques et paracliniques, traitements médicaux) du point de vue du système de santé publique.

Des simulations de Monte Carlo ont été effectuées : le coût total moyen et les intervalles de confiance ont été calculés pour les deux procédures d'imagerie sur la base des stratégies de soin aux patients observées dans la cohorte.

Les coûts moyens calculés pour les deux procédures ont été comparés à l'aide d'un test de Student.

Une analyse de sensibilité a été réalisée pour analyser l'impact du changement du prix du traitement médical sur le coût global.

Résultats : Les performances de la TEP à la 18-F-choline (précision 97%) sont bien supérieures à celles du couple échographie cervicale + scintigraphie au sesta-MIBI (précision 49%). Les frais médicaux moyens estimés par patient étaient de 8260 € pour le couple échographie cervicale + scintigraphie au sesta-MIBI et 4488 € pour la TEP à la 18-F-choline, la différence entre les frais médicaux moyens estimés pour chacune des stratégies est donc de 3772 € et est statistiquement significative ( $p < 0,0001$ ).

Conclusion : Cette étude met en lumière un impact significatif de l'utilisation du TEP à la 18-F-choline comme procédure standard sur le coût total des frais médicaux dans le traitement de l'hyperparathyroïdie primaire.

L'utilisation du TEP à la 18-F-choline dans la localisation préopératoire des parathyroïdes hyperfonctionnelles semble réduire le coût estimé pour le traitement des hyperparathyroïdies primaires.

## MOTS CLES

Hyperparathyroïdie primaire, adénome parathyroïdien, tomographie par émission de positons, 18-fluoro-choline, échographie cervicale, scintigraphie 99Tc-sesta MIBI, localisation pré opératoire, étude médico-économique