

Master of Science conjoint HES-SO - UNIL
en Sciences de la santé
Orientation Technique en radiologie médicale

Faisabilité et performance du fhSPECT/US dans
les explorations parathyroïdiennes
pré-opératoires en médecine nucléaire

Fait par

Mélanie Champendal

Sous la direction de

Prof., John Prior

Chef du Service de Médecine nucléaire et imagerie moléculaire,
CHUV-Université de Lausanne

Sous la co-direction de

Prof. HES associé, José Jorge

Haute Ecole de Santé Vaud (HESAV), HES-SO

Expert : Denis Brault, Hôpitaux Universitaires de Genève HUG et Haute Ecole de Santé de Genève
(HEdS), HES-SO

Lausanne, HES-SO Master, 2020

Remerciements

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à mon Directeur de mémoire, Monsieur le Professeur John Prior, ainsi qu'à mon co-directeur de mémoire, Monsieur José Jorge, Professeur associé à la Haute Ecole de Santé Vaud, qui m'ont encadrée, orientée, aidée et conseillée tout au long de ce travail.

J'adresse mes remerciements à Monsieur Denis Brault pour son investissement en tant que membre du jury lors de ma soutenance.

Je remercie sincèrement, le Dr Mario Jreige, la Dre Marie Nicod-Lalonde, le Dr Gerasimos Sykiotis et le Professeur Maurice Matter qui ont participé à l'étude et qui m'ont soutenue durant tout le processus.

Un grand merci également à Madame Christine Geldhof, Monsieur Patrick Genoud ainsi qu'aux autres collaborateurs du Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire ainsi qu'à ceux du Service d'endocrinologie du CHUV qui m'ont aidée à l'organisation des différents examens et au recrutement des patients.

Je remercie Corinne Barras Recordon, Dr. Mario Jreige, Prof. Maurice Matter, Belinda Lokaj, Cláudia Sá Dos Reis, qui, par leurs relectures, leurs critiques et leurs conseils m'ont guidée dans ma rédaction.

Enfin, un merci tout particulier à ma famille, mes proches, mes collègues de Master, mes collègues d'HESAV pour leur soutien et leur précieuse aide.

Table des matières

Remerciements	ii
Liste des tableaux par ordre d'apparition	v
Liste des figures par ordre d'apparition	vi
Liste des abréviations par ordre alphabétique	viii
Résumé	x
Abstract	xi
1. Introduction	1
2. Revue critique de la littérature	2
2.1 Imagerie hybride	2
2.2 fhSPECT, fhSPECT/US et domaines d'application.....	2
2.3 Explorations parathyroïdiennes	5
2.3.1 Anatomie	5
2.3.2 Physiologie	6
2.3.3 Pathologie - Hyperparathyroïdie	6
2.3.4 Chirurgie minimalement invasive	7
2.3.5 Imagerie préopératoire et recommandations	8
2.3.6 Facteurs biologiques influençant la détection des glandes parathyroïdiennes	9
3. Objectifs du travail	10
4. Méthodologie	11
4.1 Population	11
4.2 Recrutement et consentement	11
4.3 Parcours des patients et procédure.....	12
4.4 Récolte des données.....	15
4.5 Analyse des données	15
4.6 Ethique.....	17
5. Résultats	18
5.1 Caractéristiques des patients	18
5.2 Détectabilité	19
5.3 Faisabilité	22
5.3.1 Problèmes techniques rencontrés chez les patients non détectés.....	22
5.3.2 Problèmes techniques rencontrés chez les patients détectés.....	26
5.3.3 fhSPECT/US comparé aux US	27
5.4 Apport fhSPECT/US dans les explorations thyroïdiennes.....	29
5.5 Comparaison des patients détectés avec les non détectés au fhSPECT/US.....	31
5.5.1 MC	31

5.5.2 Taux de PTH	31
5.5.3 Taux de Calcium	32
5.6 Performances.....	33
5.7 Influence des données quantitatives sur les résultats.....	34
5.8 Efficacité de la chirurgie	35
6. Discussion.....	36
6.1 Faisabilité.....	36
6.2 Performances.....	40
6.3 Influence des variables.....	41
6.4 Limites.....	42
6.5 Apport du travail	42
6.6 Perspectives.....	43
7. Conclusion.....	45
8. Références bibliographiques	46
9. Annexes	52
<i>Annexe I : Feuille d'information au patient et feuille de consentement</i>	<i>52</i>
<i>Annexe II : Case Report Form</i>	<i>58</i>
<i>Annexe III: Accord Commission cantonale vaudoise d'éthique de la recherche sur l'être humain (CER-VD).....</i>	<i>64</i>
<i>Annexe IV: Diagrammes dispersions des corrélations entre les variables quantitatives</i>	<i>66</i>

Liste des tableaux par ordre d'apparition

Tableau 1: Caractéristiques des patients.....	18
Tableau 2: Nombre de détection par patient et par lésion selon les modalités d'imagerie....	19
Tableau 3: Localisation et taille des lésions du plus grand axe par modalité d'imagerie	20
Tableau 4: Synthèse des problèmes rencontrés avec le fhSPECT/US	29
Tableau 5: Performances diagnostiques basées sur les patients (n=12)	33
Tableau 6: Performances diagnostiques basées sur les lésions (n=16).....	34
Tableau 7: Comparaison des modalités d'imagerie dans leur détectabilité (référence gold standard construit) – Test McNemar.....	34
Tableau 8: Corrélations entre les variables quantitatives et les tailles mesurées des lésions lors des différentes modalités d'imagerie.....	35
Tableau 9: Comparaison taux de PTH et de calcium pré- & post-opératoire.....	35
Tableau 10: Synthèse des propositions d'améliorations techniques	40

Liste des figures par ordre d'apparition

Figure 1: fhSPECT/US avec la sonde à ultrasons et la mini gamma caméra tenue à main levée - Tiré de Bluemel (2016).....	3
Figure 2: Schéma des composants techniques du fhSPECT/US : Tiré de Bluemel (2016)	4
Figure 3: Localisations normales des glandes parathyroïdiennes : Tiré de Ziessman & al. (2014)..	5
Figure 4: Localisations ectopiques des glandes parathyroïdiennes : Tiré de Ziessman & al. (2014).....	6
Figure 5: Probabilité de guérisons selon les types de procédures chirurgicales : Tiré de Ruda & al. (2005)	7
Figure 6: Sensibilité et spécificité selon une méta-analyse : Tiré de Moghadam et al. (2017)	9
Figure 7: Flowchart Procédure.....	14
Figure 8: Distribution de la localisation des glandes anormales détectées aux US	20
Figure 9: Distribution de la localisation des glandes anormales détectées au SPECT/CT	21
Figure 10: Distribution de la localisation des glandes anormales détectées au fhSPECT/US	21
Figure 11: Pinhole scintigraphie patient #1	22
Figure 12: SPECT/CT patient #1	22
Figure 13: coupe axiale CT patient #1	23
Figure 14: fhSPECT/US patient #1	23
Figure 15: fhSPECT/US patient #8	24
Figure 16: Réalité augmentée du fhSPECT/US patient #8.....	24
Figure 17: Schémas montrant les angulations possibles avec le SPECT à main levée en vert et les angulations impossibles du fait du corps du patient en rouge.....	25
Figure 18: Schématisation d'une caméra SPECT à main levée avec les trois sphères de références pour la localisation..	25
Figure 19: Fusions du fhSPECT/US chez le patient #11.....	26
Figure 20: Fusions du fhSPECT/US chez le patient #4.....	26
Figure 21: Pinhole scintigraphie patient #9	27
Figure 22: SPECT/CT patient #9	28
Figure 23: Image de fusion fhSPECT/US du patient #9	28
Figure 24: Imagerie patient #4 : CT, SPECT/CT, US, fhSPECT/US	30
Figure 25: Diagramme graph box comparant l'IMC chez les patients détectés et non détectés avec le fhSPECT/US.	31
Figure 26: Diagramme graph box comparant le taux de PTH chez les patients détectés et non détectés avec le fhSPECT/US.....	32

Figure 27: Diagramme graph box comparant le taux de calcium chez les patients détectés et non détectés avec le fhSPECT/US.....	32
Figure 28: Exemple de bras robotique portant la caméra fhSPECT: Tiré de Esposito et al., 2016	38
Figure 29: Erreur de localisation selon le nombre de dimension et nombre de projections effectuées (1, 2 et 3 dimensions): Tiré de Matthies et al., 2014	39

Liste des abréviations par ordre alphabétique

Ca	Calcémie
CE	Conformité européenne
CER-VD	Commission cantonale vaudoise d'éthique de la recherche sur l'être humain
CHUV	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
CRF	« Case Report Form », Formulaire de rapport de cas (en Français)
CT	Tomodensitométrie
CZT	Tellure de cadmium et zinc
EANM	Association Européenne de Médecine Nucléaire
FCH	Fluoro-Choline
fhSPECT	Tomographie par émission monophotonique à main levée
fhSPECT/US	Tomographie par émission monophotonique à main levée couplée à l'ultrasonographie
¹⁸F	Fluor-18
FOV	Champ de vue utile de la gamma caméra
FN	Faux négatif
FP	Faux positif
IMC	Indice de masse corporelle
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LEHS	Collimateur à basse énergie et haute sensibilité
MBq	Mégabecquerel
MIP	Chirurgie minimalement invasive
MLEM	Maximum Likelihood Expectation Maximisation
MN	Médecine nucléaire
NEM	Néoplasie endocrinienne multiple
ORL	Oto-rhino-laryngologie
OSEM	Ordered Subset Expectation Maximisation
PET	Tomographie par émission de positrons
PET/CT	Tomographie par émission de positrons couplée à la tomodensitométrie
pHTP	Hyperparathyroïdie primaire
PTH	Hormone parathyroïdienne
Se	Sensibilité
Sp	Spécificité
SPECT	Tomographie par émission monophotonique

SPECT/CT	Tomographie par émission monophotonique couplée à la tomодensitométrie
^{99m}Tc	Technétium 99métastable
TRM	Technicien-ne en radiologie médicale
US	Ultrasonographie
VN	Vrai négatif
VP	Vrai positif

Résumé

Objectifs

Evaluer la faisabilité d'une nouvelle modalité d'imagerie hybride le free-hand single-photon computed tomography/ultrasonographie (fhSPECT/US), dans la localisation préopératoire des adénomes parathyroïdiens dans l'hyperparathyroïdie primaire et comparer ses performances avec les modalités d'imagerie recommandées, l'ultrasonographie et le SPECT/CT.

Matériel et Méthode

Dans cette étude pilote prospective, tous les patients ont eu un ultrason et une scintigraphie parathyroïdienne avec SPECT/CT, suivie par un fhSPECT/US permettant une fusion en temps réelle entre les US et la gamma caméra dirigée à main levée par l'opérateur. Les performances de détection des trois modalités d'imagerie ont été mesurées et corrélées aux résultats histopathologiques lorsque disponibles, ou à la modalité d'imagerie détectant le plus de lésions. Les problématiques liées à l'acquisition des images et à la technique ont été collectées. Les performances des trois modalités d'imagerie ont aussi été comparées par un test McNemar. Un test de Spearman a été réalisé pour observer l'effet du taux de parathormone, le taux de calcium, l'indice de masse corporelle et les tailles mesurées des lésions sur les performances des trois modalités d'imagerie. Cette étude a été autorisée par la Commission cantonale vaudoise d'éthique de la recherche sur l'être humain (CER-VD).

Résultats

Au total, 12 patients ont pu être inclus. La sensibilité du fhSPECT/US était de 58% (IC95%: 32–81%) en se basant sur l'analyse par patient et de 44% (23–67%) par lésion. Les sensibilités étaient plus faibles que celles des US 75% (47–91%) et 63% (39–82%) et du SPECT/CT 100% (75–100%) et 100% (81–100%). Les principales limites du fhSPECT/US dans les lésions non détectées (n=9) chez les 5 patients négatifs au fhSPECT/US étaient : (1) la localisation profonde des lésions dépassant 4,5 cm ; (2) l'altération de la fusion d'images du fait d'une compression tissulaire ; (3) la limitation de la manipulation de la sonde US et la caméra SPECT dans l'espace du cou rendant l'angulation difficile, voire impossible de la sonde ; et (4) de l'étalement de l'activité détectée.

Conclusion

L'utilisation du fhSPECT/US pour la localisation des adénomes parathyroïdiens est cliniquement faisable, mais nécessite cependant des améliorations techniques. Les limites techniques relevées dans cette analyse préliminaire concernaient principalement la profondeur de localisation de l'adénome et la manipulation dans l'espace de la caméra mobile SPECT. La sensibilité du fhSPECT/US est moins élevée que celle des US et du SPECT/CT.

Abstract

Purpose

To evaluate the feasibility of a new hybrid imaging modality, the free-hand single-photon computed tomography/ultrasonography (fhSPECT/US) for preoperative localization of parathyroid adenomas in primary hyperparathyroidism and to compare its performances with the currently recommended imaging modalities ultrasonography and SPECT/CT.

Methods

In this prospective pilot study, all patients underwent an ultrasound and a parathyroid scintigraphy including SPECT/CT, followed by fhSPECT/US allowing real-time fusion between the US and gamma-camera images manipulated free-handedly by the operator. Detection rate from all three imaging modalities were measured and correlated with histopathology results when available or with the imaging modality showing the highest number of lesions. Issues related to image acquisition and technique were collected and reported. The performance of the three imaging modalities was also compared using a McNemar test. A Spearman test was performed to observe the effect of parathyroid hormone (PTH), calcium (Ca), body mass index (BMI) and the lesion size on the performance of the three imaging modalities. This study has been authorised by the Vaud Cantonal Commission for Ethics in Human Research (CER-VD).

Results

A total of 12 patients could be included. The sensitivity of fhSPECT/US was 58% (95%CI: 32–81%) and 44% (23–67%) based on patients and lesions type, respectively. The sensitivity results for fhSPECT/US were lower when compared to US 75% (47–91%) and 63% (39–82%) and SPECT/CT 100% (75–100%) and 100% (81–100%), considering also patients and lesions. The main limitations of fhSPECT/US in undetected lesions (n=9) in the 5 fhSPECT/US negative patients were: (1) deep localization of lesions exceeding 4.5 cm; (2) altered image fusion by tissue compression; (3) limited spatial movement of the probe making the transducer angulation difficult or impossible; and (4) spread of detected activity.

Conclusion

The use of fhSPECT/US for the localization of parathyroid adenomas is clinically feasible but requires technical improvements. Technical limitations were identified during this first analysis and were mainly related to the depth of adenoma localization and spatial manipulation of the SPECT mobile camera. The sensitivity of fhSPECT/US is lower than US and SPECT/CT.

1. Introduction

L'hyperparathyroïdie primaire (pHTP) est une pathologie endocrinienne courante et la plus fréquente des glandes parathyroïdiennes affectant plus souvent les femmes que les hommes dès la cinquantaine (Ruda, Hollenbeak, & Stack, 2005). Dans environ 80 à 90% des cas, l'hyperparathyroïdie est due à un adénome parathyroïdien unique. Ces adénomes parathyroïdiens hyper sécrètent de la parathormone (PTH), ce qui entraîne une hypercalcémie et peut conduire à des lésions osseuses et des problèmes rénaux (lithiase des voies urinaires) (Hindié et al., 2009 ; Richard, 2009).

Le traitement principal de cette pathologie est la chirurgie, avec une parathyroïdectomie. L'imagerie préopératoire est indiquée pour localiser la glande pathologique à réséquer, ainsi que pour identifier les patients présentant un adénome isolé qui bénéficieraient ainsi d'une chirurgie minimalement invasive.

Plusieurs modalités d'imagerie sont disponibles dans l'exploration parathyroïdienne comme la scintigraphie (SPECT), l'ultrasonographie (US), la tomodensitométrie (CT) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM). La scintigraphie et l'ultrasonographie sont les modalités d'imagerie les plus couramment utilisées dans le contexte d'hyperparathyroïdie primaire (Fernando et al., 2005 ; Hindié et al., 2009). L'US est une modalité avantageuse, car elle est non irradiante, mobile et apporte des informations anatomiques de bonne résolution. Cependant, elle comporte certaines limitations, notamment le fait qu'elle soit opérateur dépendant et peu efficace dans les cas de localisations médiastinales ectopiques d'adénome parathyroïdien et de goitre multinodulaire (Hindié et al., 2009 ; Richard, 2009).

La scintigraphie est plus spécifique (87%) dans ces explorations (Moghadam et al., 2017). Plusieurs études ont rapporté qu'une interprétation combinée des images US et scintigraphiques (incluant un SPECT/CT) permet d'améliorer la décision clinique de la localisation préopératoire avec, selon Richard (2009), « une valeur prédictive proche de 100% lorsque les résultats des deux techniques sont concordants » (p.406) (Hindié et al., 2009 ; Richard, 2009).

Le présent travail de recherche porte sur une nouvelle technologie d'imagerie hybride disponible uniquement en recherche, le « *freehand single photon emission computed tomography/ ultrasonography* » (fhSPECT/US). Cette technologie permet la fusion de deux différentes modalités d'imagerie existantes : Le SPECT, qui est une technique d'imagerie disponible en médecine nucléaire et qui permet l'exploration physiologique du corps après l'injection d'un médicament radiopharmaceutique, et l'US, qui est une technique d'imagerie diagnostique explorant l'anatomie et la morphologie des différents organes.

Les objectifs principaux de ce travail sont d'évaluer la faisabilité et le potentiel de cette nouvelle technologie fhSPECT/US dans la recherche d'adénome parathyroïdien, ainsi que de comparer sa performance aux modalités d'imagerie recommandées soient l'US et le SPECT/CT.

2. Revue critique de la littérature

2.1 Imagerie hybride

L'imagerie hybride consiste à acquérir des images métaboliques de médecine nucléaire, ainsi que des images morphologiques lors d'une même session d'examen pour pouvoir ensuite les fusionner. En médecine nucléaire, les images sont réalisées à la suite d'une injection de radiopharmaceutiques au patient. On y trouve les examens de scintigraphie, avec des images de différents types dont les images planaires et la tomographie par émission monophotonique (SPECT), ainsi que les tomographies par émission de positrons (PET). Les images de types anatomiques sont quant à elles acquises à l'aide de différentes modalités d'imagerie, comme le CT, l'IRM et l'US.

Le développement de systèmes permettant de fusionner les informations fonctionnelles et anatomiques contribue à améliorer le diagnostic en comparaison à celui résultant d'une seule technique d'imagerie (Martin Freesmeyer, Winkens, Kühnel, Opfermann, & Seifert, 2019; Maurer, 2008; Townsend, 2008). Les imageries multimodales telles que le PET/CT et le SPECT/CT font actuellement partie intégrante de la clinique en médecine nucléaire pour différents types d'explorations, comme par exemples les investigations oncologiques, cardiaques ou encore nerveuses (Martin Freesmeyer et al., 2019).

2.2 fhSPECT, fhSPECT/US et domaines d'application

Le fhSPECT, sans la fusion possible avec les US, a été développé en première intention pour faciliter et guider les biopsies peropératoires. Il s'agit d'une sonde à scintillation ou d'une mini caméra que l'utilisateur dirige à main levée sur la région d'intérêt. Les cas décrits dans la littérature sont principalement liés aux biopsies des ganglions sentinelles dans des cas de cancer du sein (Bluemel et al., 2013; Wendler et al., 2010), de mélanome (Mihaljevic et al., 2014) et de cancer de la sphère oto-rhino-laryngologique (ORL) (Bluemel et al., 2014).

Les études ont démontré la faisabilité et l'apport dans l'identification des ganglions en pré- et peropératoire malgré le fait que le système soit utilisateur dépendant. La qualité des images est améliorée avec l'expérience des opérateurs et le taux de captation des ganglions (Bluemel et al., 2014, 2013; Mihaljevic et al., 2014; Wendler et al., 2010). Le fhSPECT a démontré une

meilleure sensibilité (92,3%) que l'utilisation des images planaires et de la détection peropératoire à l'aide d'une sonde gamma (89,7%) (Bluemel et al., 2013). Lors d'explorations parathyroïdiennes peropératoires, le fhSPECT a également démontré une faisabilité pour guider les chirurgiens et aider à l'identification des adénomes (Rahbar et al., 2012).

Selon Fressmeyer (2019), « durant les dix dernières années, les US, qui sont largement disponibles en clinique, ont été testés pour des applications d'imagerie hybride » [traduction libre] (p.1).

Le fhSPECT/US est une nouvelle modalité d'imagerie hybride apparue dès 2013 (Bluemel, Safak, et al., 2016). Elle permet de fusionner des images acquises grâce à une sonde à ultrasons (encadrée en bleu) et une mini gamma caméra (encadrée en rouge), toutes deux tenues à la main (*figure 1*). Ainsi, l'ultrason (3) est placé à côté du patient tout comme le moniteur du fhSPECT (2).

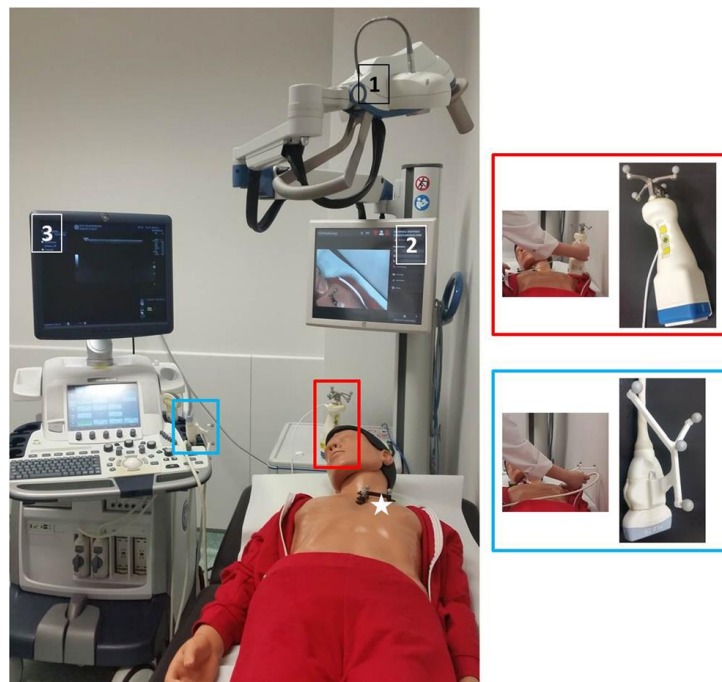


Figure 1 : fhSPECT/US avec la sonde à ultrasons et la mini gamma caméra tenue à main levée - Tiré de Bluemel (2016)

Le système declipse[®]SPECT, SurgicEye GmbH, (Munich, Germany) est un appareil marqué CE (Conformité Européenne). Il est composé d'un système infrarouge de suivi (1) qui localise le patient grâce à un marqueur de référence (2) placé sur le patient, et localise également la gamma caméra et les US à l'aide de systèmes de suivi sur la gamma caméra (3) et sur la sonde US (4) (*figure 2*). Ces trois « localisateurs ou systèmes de suivi » doivent se trouver dans le champ de vue du système infrarouge se trouvant sur la tête du système declipse (1).

La tête du système comporte une caméra vidéo permettant l'enregistrement et la projection de l'hyperactivité sur la peau du patient (étoile *figure 1*) (Bluemel, Safak, et al., 2016).

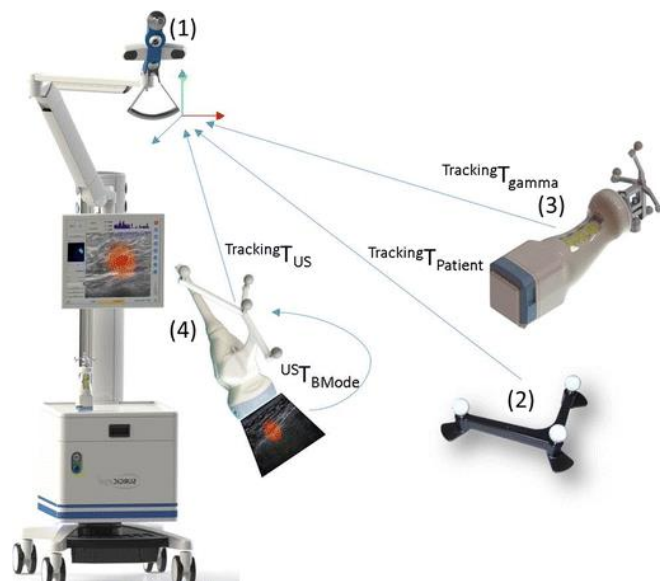


Figure 2: Schéma des composants techniques du fhSPECT/US – Tiré de Bluemel (2016))

Une fois l'acquisition des images US réalisée, celles-ci sont transférées sur le moniteur fhSPECT et permet le co-enregistrement et la fusion en temps réel (Bluemel, Safak, et al., 2016).

Cette modalité d'imagerie n'est pas encore implémentée en clinique. Elle est utilisée en recherche dans les domaines d'application où les ultrasons ont une plus-value ou dans des applications où les organes à explorer n'ont pas une localisation trop profonde, du fait d'une limitation des US. Selon les développeurs, l'appareil du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) a une limite de profondeur maximale de 4,5 centimètres (cm).

La littérature décrit des études de faisabilité ou des « case report » dans les explorations thyroïdiennes (Martin Freesmeyer, Opfermann, & Winkens, 2014; Martin Freesmeyer et al., 2019; Gühne, Mothes, & Freesmeyer, 2016), lymphatiques avec les recherches de ganglions sentinelles en cas de cancer du sein, de mélanome et de cancer de la région ORL (Bluemel et al., 2014; Bluemel, Safak, et al., 2016; De Bree, Pouw, Heuveling, & Castelijns, 2015; Engelen et al., 2015; Mihaljevic et al., 2014; Okur et al., 2014), rénales (Galdames et al., 2011) et uniquement deux « case report » dans les explorations parathyroïdiennes (Bluemel, Kirchner, Kajdi, Werner, & Herrmann, 2016; Gühne et al., 2016).

Les auteurs ont décrit, pour toutes les applications cliniques confondues, que cette technologie était faisable. Cependant, il a été relevé que des améliorations techniques devaient être effectuées du fait des différentes problématiques soulevées, telles que : une détection profonde, un décalage lors de la fusion des images ou encore une difficulté à discriminer des

hyperactivités proches les unes des autres (Bluemel, Kirchner, et al., 2016; Bluemel, Safak, et al., 2016; Bucki et al., 2000; Martin Freesmeyer et al., 2014, 2019; Galdames et al., 2011; Okur et al., 2014).

2.3 Explorations parathyroïdiennes

2.3.1 Anatomie

Les deux paires de glandes parathyroïdiennes sont des glandes endocriniennes provenant embryologiquement des troisièmes (glandes inférieures) et quatrièmes (glandes supérieures) poches branchiales (Richard, 2009). Elles sont situées généralement sur la face postérieure de la thyroïde (*figure 3*).

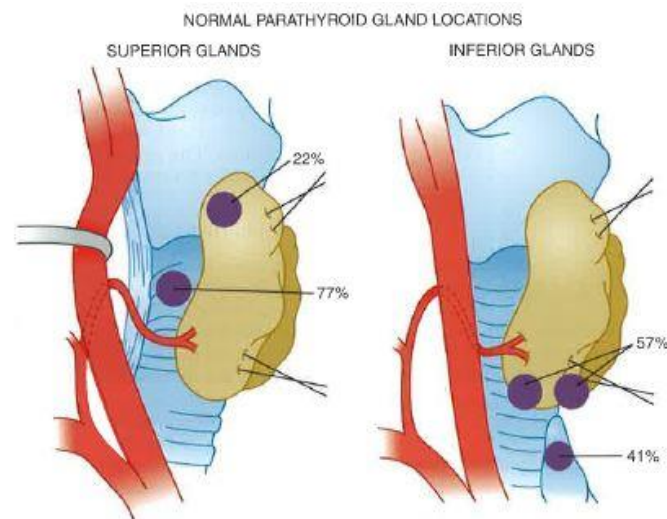


Figure 3: Localisations normales des glandes parathyroïdiennes – Tiré de Ziessman & al. (2014)

Elles peuvent cependant être localisées de façon ectopique et se positionner le long de leur voie migratoire. Ainsi, il est possible d'en trouver en position intra-thyroïdienne, dans le ligament thyro-thymique, dans le thymus ou dans le médiastin (*figure 4*). Généralement au nombre de quatre, il est probable d'en trouver de façon surnuméraire (Hindié et al., 2009; Richard, 2009; Ziessman, O'Malley, Thrall, & Fahey, 2014).

Leur taille peut varier, mais leur diamètre normal ne devrait pas excéder 7mm et leur poids habituel se situer entre 20 à 45 mg (Hindié et al., 2009).

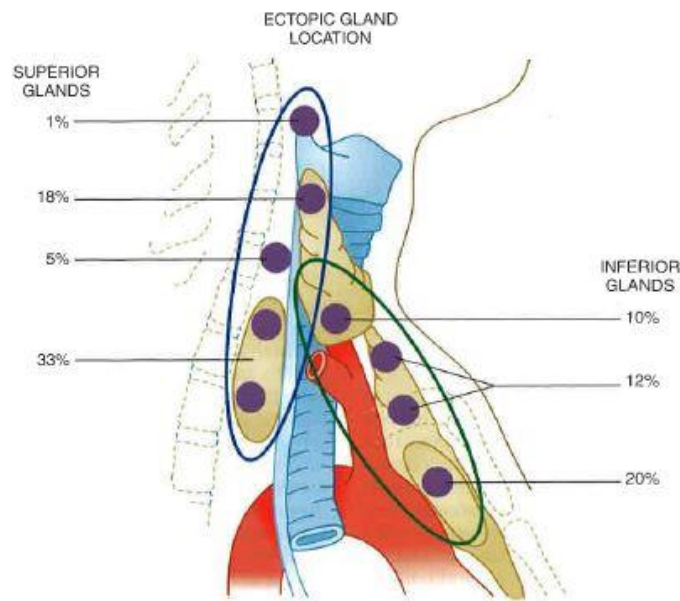


Figure 4 : Localisations ectopiques des glandes parathyroïdiennes – Tiré de Ziessman & al. (2014)

2.3.2 Physiologie

Les glandes parathyroïdiennes produisent de la parathormone (PTH). La PTH régule la concentration de calcium sérique et le métabolisme osseux. Elle favorise la libération de calcium par les os, augmente l'absorption de calcium dans l'intestin et augmente la réabsorption de calcium dans les tubules rénaux afin d'augmenter le taux de calcium sanguin (Fernando et al., 2005). Un taux élevé de PTH et de la calcémie permet de poser le diagnostic d'hyperparathyroïdie primitive. Le taux normal de calcium se situe entre 2,2–2,6 mmol/L et le taux de PTH normal entre 10–58 ng/L (Fernando et al., 2005).

2.3.3 Pathologie - Hyperparathyroïdie

L'indication principale pour les explorations parathyroïdiennes en médecine nucléaire (MN) est l'hyperparathyroïdie primaire (pHPT).

Le pHPT est la pathologie des glandes parathyroïdes la plus fréquente et également une des pathologies endocriniennes les plus courantes avec la troisième plus grande incidence des troubles endocriniens (Fernando et al., 2005; Hindié et al., 2009). Elle est caractérisée par une sécrétion excessive de PTH. Les patients atteints de pHPT développent souvent des lithiases rénales, de l'ostéoporose, des symptômes gastro-intestinaux, ou des maladies cardiovasculaires (Fernando et al., 2005).

Selon Richard (2009), « dans près de 90% des cas, l'hyperparathyroïdie primitive est due à un adénome parathyroïdien unique » (p.397). Cependant, il n'est pas rare d'être confronté à

des adénomes multiples, de l'hyperplasie ou encore de néoplasie endocrinienne multiple (NEM) (Richard, 2009). Un adénome parathyroïdien tout comme l'hyperplasie se caractérise par une augmentation de la taille de la glande parathyroïdienne. Cependant, l'adénome touche généralement une seule glande alors que dans le cas de l'hyperplasie les quatre glandes sont touchées.

2.3.4 Chirurgie minimalement invasive

Le traitement de choix de la pHPT est la chirurgie lorsque certaines conditions sont réunies comme l'âge (≤ 50 ans), la présence de symptômes cliniques décrits plus haut ou encore le taux de calcium (Campbell, 2017; Richard, 2009). Elle est le seul traitement curatif de la pHPT (Campbell, 2017; Fernando et al., 2005). Dans la chirurgie, on différencie 1) les interventions comportant une cervicotomie exploratrice bilatérale ou unilatérale (dissection autour de la thyroïde et trachéo-oesophagienne, bilatérale ou unilatérale) et 2) une chirurgie focalisée dont l'exploration ne vise à réséquer que le seul adénome parathyroïdien identifié (Ruda et al., 2005).

Surgical treatment	Probability of cure (%)	95% CI
Minimally invasive radio-guided parathyroidectomy	96.66	95.37–97.94
Unilateral neck exploration	95.25	94.47–96.04
Bilateral neck exploration	97.69	97.36–98.02
Bilateral neck exploration conversion	99.08	97.42–100

Figure 5: Probabilité de guérisons selon les types de procédures chirurgicales– Tiré de Ruda & al. (2005)

La localisation préopératoire par imagerie est importante et nécessaire afin de favoriser une chirurgie minimalement invasive (MIP). Celle-ci permettra une incision unilatérale ou limitée avec la résection seule de la glande parathyroïdienne anormale (Harris et al., 2008; Neumann, Obuchowski, & DiFilippo, 2008; Richard, 2009). Cette technique a plusieurs avantages tels que, une diminution de la durée de l'intervention, une diminution des complications post-chirurgicales ainsi que bien évidemment un champ opératoire moins étendu (Kim, Jung, Hwang, & Lee, 2012). La MIP est également la procédure chirurgicale présentant la meilleure probabilité de guérison 96,66% (95% IC : 95,37–97,94%) (*figure 5*) (Ruda et al., 2005).

Cependant, cette technique nécessite une localisation préopératoire précise. Il peut exister diverses raisons qui peuvent expliquer un échec opératoire comme une trop petite taille de l'adénome, un goitre multinodulaire, une localisation ectopique, ainsi qu'une pathologie thyroïdienne concomitante (García-Talavera et al., 2016). La raison la plus commune de cet

échec est le manque d'information précise de la localisation anatomique de l'adénome parathyroïdien, raison pour laquelle, il est primordial d'utiliser des outils, comme l'imagerie, pour optimiser la localisation et parfaire ces techniques opératoires (García-Talavera et al., 2016; Kim et al., 2012).

2.3.5 Imagerie préopératoire et recommandations

Plusieurs modalités d'imagerie, comme le SPECT, les US, le CT et l'IRM, sont disponibles dans l'exploration parathyroïdienne. Ces différentes modalités d'imagerie sont utiles pour localiser les adénomes parathyroïdiens responsables de l'hyperparathyroïdie et en aucun cas pour établir le diagnostic qui repose sur un bilan biologique (taux de PTH et de calcémie) (Fernando et al., 2005; Hindié et al., 2009; Richard, 2009).

La scintigraphie et les US sont les modalités d'imagerie les plus couramment utilisées dans le contexte d'hyperparathyroïdie primaire (Hindié et al., 2009; Kim et al., 2012; Li et al., 2017; Richard, 2009; Wong, Fig, Gross, & Dwamena, 2015).

La scintigraphie au technetium-99m sestamibi ($^{99m}\text{Tc-MIBI}$) suivie d'une scintigraphie au pertechnétate ($^{99m}\text{TcO}_4$) est la procédure de choix pour les explorations et la localisation des adénomes parathyroïdiens avec l'inclusion d'imagerie SPECT (Hindié et al., 2009; Rahbar et al., 2012). Ces adénomes se traduisent sémiologiquement en scintigraphie par une hyperactivité plus importante que le tissu normal.

L'ultrasonographie est avantageuse, car elle est non irradiante, mobile et apporte des indications anatomiques de bonne résolution. Elle est, par ailleurs, très disponible et accessible en clinique. Cependant, elle comporte certaines limitations, comme le fait d'être opérateur dépendant et peu efficace dans les cas de localisations médiastinales ectopiques d'adénome parathyroïdien et de goitre multinodulaire (Hindié et al., 2009; Kim et al., 2012; Li et al., 2017). D'un point de vue sémiologique, l'adénome apparaît hypoéchogène à l'US. Un Doppler est souvent réalisé durant l'examen afin de le différencier d'un vaisseau ainsi que de visualiser un pédicule vasculaire en sa base (Rickes, Sitzy, Neye, Ocran, & Wermke, 2003).

Le CT a le désavantage d'être irradiant et de nécessiter une injection de produit de contraste iodé. L'IRM quant à lui est problématique pour les patients claustrophobes et nécessite des précautions relatives au champ magnétique avec la prise en considération des contre-indications concernant les éventuels dispositifs médicaux implantables ou métalliques des patients (Kim et al., 2012).

Les modalités de type anatomique (US, CT et IRM) apportent un contexte anatomique important dans la localisation des glandes visualisées lors de la scintigraphie (Rahbar et al., 2012). Le CT et l'IRM sont très utiles comme imagerie additionnelle dans les cas de localisation

plus profonde d'adénome parathyroïdien, là où l'utilisation d'ultrasons est limitée (Hindié et al., 2009).

Le développement de l'imagerie hybride lors d'une même session d'examen permet d'améliorer les performances diagnostiques. L'utilisation d'imagerie hybride améliore autant la sensibilité, la spécificité que le taux de détection dans les cas d'hyperparathyroïdie primaire (Campbell, 2017; Kim et al., 2012; Ruda et al., 2005; Treglia et al., 2016; Wong et al., 2015).

Selon les résultats d'une méta-analyse, il n'y pas de différence significative de sensibilité et de spécificité entre les US et la scintigraphie au MIBI dans la recherche d'adénome parathyroïdien dans le contexte d'hyperparathyroïdie primaire (Moghadam et al., 2017) (figure 6). Cependant, les études incluses dans ce travail ne comprenaient que des SPECT et non des SPECT/CT.

Pooled estimate	Ultrasound (99%CI)	Tc-99m sestamibi (99%CI)
sensitivity	80 % (77-83%)	84% (80-87%)
specificity	77% (71-82%)	87% (83-91%)
AUC(± standard error)	0.87 (0.042)	0.94 (0.033)

Figure 6: Sensibilité et spécificité selon une méta-analyse– Tiré de Moghadam et al. (2017)

Comparé à l'imagerie planaire et le SPECT, le SPECT/CT augmente le taux de détection d'adénome parathyroïdien respectivement de 0,70 (CI : 0,61–0,80), 0,74 (CI : 0,66–0,82) à 0,86 (IC : 0,81–0,90) (Kim et al., 2012; Wong et al., 2015). Il améliore la reconnaissance « 3 D » pour la localisation chirurgicale des adénomes. Selon la méta-analyse de Treglia et al. (2016), le ^{99m}Tc-MIBI SPECT/CT est une méthode d'imagerie très précise pour la détection de glandes parathyroïdiennes hyperfonctionnelles chez des patients avec une pHPT. Elle permet un taux de détection global de 88% autant dans une analyse par patient que par lésion [traduction libre] (p.2169).

2.3.6 Facteurs biologiques influençant la détection des glandes parathyroïdiennes

Selon la littérature, le facteur principal influençant la détection des glandes parathyroïdiennes anormales lors d'une scintigraphie est la taille de ces dernières (Arbab et al., 1997; Berber et al., 2008; Pons, Torregrosa, & Fuster, 2003).

La détection des glandes parathyroïdiennes est en lien avec le taux de captation du ^{99m}Tc-MIBI afin que celles-ci soient visualisables sur les images. Sachant que ce radiopharmaceutique se fixe dans les mitochondries des cellules, par un mécanisme encore complexe, il conviendrait de penser que plus les cellules sont composées de mitochondries plus il y a aura de radiopharmaceutique et donc une chance de les détecter.

Les parathyroïdes sont composées de deux différents types de cellules : les cellules oxyphiles et les cellules principales. Les premières sont moins nombreuses, mais plus grandes et riches en mitochondries. Les cellules principales sont les cellules actives responsables de l'activité endocrinienne (Pons et al., 2003). Cependant, Arbab et al. (1997) ont montré dans leur étude, à faible échantillon, que la rétention du MIBI ne serait pas déterminée en fonction du type de cellule mais plutôt en fonction de la taille [traduction libre] (p.48).

La taille des glandes ainsi que l'indice de masse corporel (IMC), sont des facteurs déterminants dans la détection de ces glandes (Berber et al., 2008; Pons et al., 2003). Un IMC élevé entrave la détection des anomalies, alors que les taux de calcium et de PTH élevés sont de bons prédicteurs pour leur localisation (Berber et al., 2008).

3. Objectifs du travail

Dans la littérature, plusieurs recherches préopératoires ont été menées avec cette nouvelle modalité d'imagerie en endocrinologie pour la thyroïde, ou encore dans les contextes oncologiques telle que la recherche de ganglions sentinelles.

Du fait de sa limitation en profondeur fixée actuellement à 4,5cm, l'expérience clinique des US dans les explorations parathyroïdiennes, ainsi que de la publication de deux « case report » dans ce domaine, il nous a semblé intéressant d'approfondir cette possible extension clinique.

L'objectif principal de cette étude pilote est d'évaluer la faisabilité de la nouvelle modalité d'imagerie le fhSPECT/US dans les explorations parathyroïdiennes et plus spécifiquement dans la localisation préopératoire des adénomes parathyroïdiens chez les patients atteints de pHPT.

Le second objectif de cette recherche est de comparer les performances diagnostiques du fhSPECT/US par rapport aux US et au SPECT/CT, méthodes d'imageries recommandées dans les explorations parathyroïdiennes et d'étudier les corrélations possibles entre les performances et les données telles que la taille des adénomes, la morphologie du patient (IMC), les taux de PTH et les taux de calcium. Les résultats chirurgicaux serviront de références pour déterminer la présence ou absence d'adénomes ainsi que leur taille.

Le dernier objectif, du fait de l'utilisation d'un traceur non spécifique au tissu parathyroïdien, serait d'apprécier un éventuel apport du fhSPECT/US à d'autres pathologies parathyroïdiennes et thyroïdiennes qui pourrait modifier le planning opératoire.

4. Méthodologie

Il s'agit d'une étude pilote prospective monocentrique avec un seul bras, afin de collecter des données quantitatives et qualitatives en lien avec les performances diagnostiques du fhSPECT/US ainsi que des modalités d'imagerie recommandées dans les explorations parathyroïdiennes (SPECT/CT et US).

4.1 Population

L'inclusion des patients s'est déroulée en deux phases. Lors de la première phase, du 31 janvier 2019 au 31 octobre 2019, seuls les patients adressés par le service d'endocrinologie du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) ont été contactés. Afin d'inclure un plus grand nombre de patients, du 1^{er} novembre 2019 au 31 mars 2020, tous les patients envoyés pour une scintigraphie parathyroïdienne ont été approchés (service d'endocrinologie du CHUV et endocrinologues externes). Pour ces deux voies d'inclusion, les patients devaient répondre aux critères suivants : être majeur, diagnostiqués avec une hyperparathyroïdie primaire, être en possession de ses résultats de laboratoire (taux de PTH et de calcium), être capable de rester couchés 30 minutes supplémentaires (soit trois heures en tout), accepter et être capable de signer un consentement écrit et être opéré au CHUV. Les patients pouvaient être exclus de l'étude pour les raisons suivantes : non compliance (connue ou suspecte) et impossibilité d'obtenir un consentement éclairé.

4.2 Recrutement et consentement

Lorsque le service de médecine nucléaire du CHUV recevait une demande d'examen pour une scintigraphie parathyroïdienne chez un patient répondant aux critères d'éligibilité, nous le contactions par téléphone, après avoir obtenu l'accord préalable du médecin demandeur. Nous l'informions de l'étude et lui demandions son accord pour l'envoi des documents d'information et du consentement de l'étude (*annexe 1*). Un délai minimum de réflexion de trois jours entre la réception des documents et le rendez-vous dans le service de médecine nucléaire pour la scintigraphie parathyroïdienne devait être en tout cas assuré. Le jour de l'examen, le patient avait l'occasion de clarifier toutes les questions ouvertes auprès des personnes responsables de l'étude. Après avoir vérifié la bonne compréhension des informations données, le patient donnait son accord et signait le consentement. Les patients pouvaient en tout temps annuler leur consentement sans nécessité de se justifier.

4.3 Parcours des patients et procédure

Un US parathyroïdien était réalisé par un même médecin expert endocrinologue pour limiter les risques de biais inter-opérateur. Une machine Philips utilisant deux sondes linéaires possibles : la première de 3,5 cm de largeur, L18–5, variant de 5 à 18 MHz meilleure en résolution et la seconde de 5 cm de largeur, L12–5, de 5 à 12 MHz possédant une meilleure pénétration du fait d'une fréquence plus basse. Les US étaient réalisés avant la scintigraphie dans tous les cas (*figure 7*).

Dans un second temps, la scintigraphie parathyroïdienne était réalisée grâce à l'injection de Tc-99m-MIBI d'activité recommandée par les niveaux de références diagnostiques de l'association européenne de médecine nucléaire (EANM).

Cette procédure contenait des images pinholes suivies d'un SPECT/CT réalisé environ 1h30 post injection. Ce SPECT/CT était réalisé grâce à une Siemens Symbia Intevo™, avec les paramètres d'acquisition suivants pour le SPECT : 60 images de 30 secondes, matrice 256x256 et pour le CT : 100kv, modulation de dose et des épaisseurs de coupes de 2mm pour un champ de vue utile (FOV) de 500mm. Après ces images incluses dans le protocole de routine clinique, une image supplémentaire de fhSPECT/US était acquise grâce au système declipse® SurgicEye™ avec une durée du SPECT de 1 à 5 minutes selon la rétention du traceur et les possibilités. A la suite de l'image fhSPECT, une acquisition en utilisant une sonde linéaire US GE LOGIQ E9 ML6–15 de 5 à 15 MHz était réalisée.

Ces imageries à main levée étaient réalisées à chaque fois par deux mêmes médecins nucléaristes expérimentés. La sonde SPECT, Crystal Cam CXC-CT40A, était dirigée dans les plans verticaux et horizontaux autour du cou du patient et se réalisait afin d'obtenir plusieurs projections. Les spécificités de la caméra à semi-conducteurs en tellure de cadmium et zinc (CZT) étaient les suivantes, collimateur basse énergie haute sensibilité (LEHS), 9.4mm de résolution spatiale. Les reconstructions sont effectuées de manière itérative Maximum-Likelihood Expectation-Maximization (MLEM) afin de générer des images 3D en utilisant une fréquence d'échantillonnage de 20 Hertz et des tailles de voxels de 2 x 2 x 2 mm.

A la suite de cette image supplémentaire liée au présent projet de recherche, une seconde injection de Tc-99m d'activité recommandée par l'EANM était réalisée afin de réaliser une scintigraphie thyroïdienne. Cette seconde injection fait partie de la prise en charge clinique habituelle d'une scintigraphie parathyroïdienne. Du fait de l'absence d'un radiopharmaceutique spécifique au tissu parathyroïdien, nous devons réaliser deux injections, la première se fixant dans les mitochondries des tissus parathyroïdiens et thyroïdiens et une seconde uniquement dans le tissu thyroïdien. Ainsi, une image de soustraction nous permettait de visualiser le tissu parathyroïdien.

Selon les résultats des différentes procédures d'imagerie, le patient pouvait bénéficier d'une prise en charge chirurgicale de l'adénome ou des adénomes parathyroïdiens.

A noter que si l'imagerie SPECT/CT donnait des résultats négatifs ou douteux, une imagerie supplémentaire, un PET ¹⁸F-Choline (FCH), était effectuée ultérieurement.

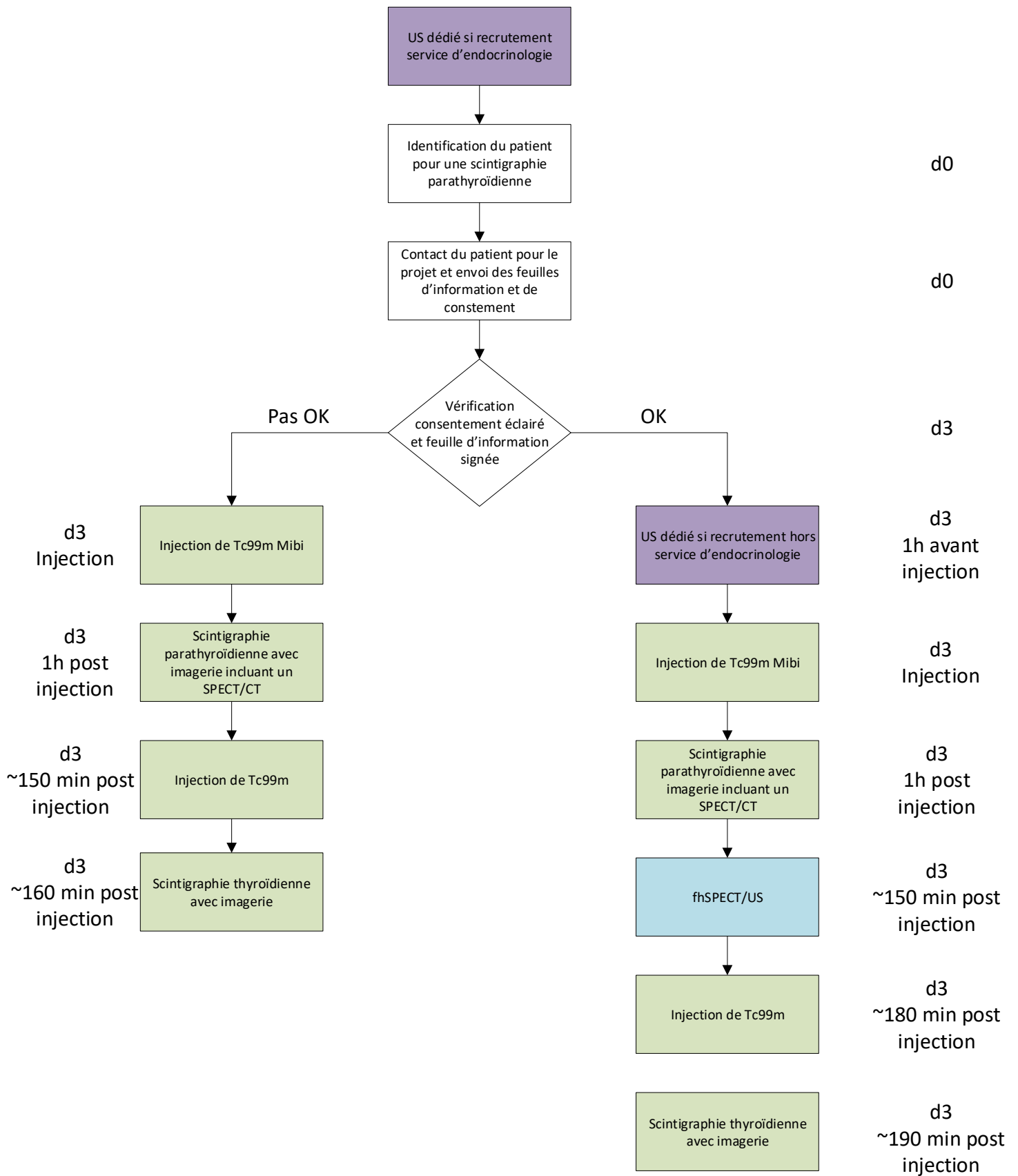


Figure 7: Flowchart Procédure

4.4 Récolte des données

La récolte des données était facilitée et effectuée par l'intermédiaire d'un formulaire de rapport de cas (CRF) (*annexe II*).

Les variables, relatives au patient, collectées étaient les suivantes : âge, sexe, taille, poids, activité injectée de Tc-99m-MIBI.

Les données relatives aux trois modalités d'imagerie comme le diagnostic de l'adénome parathyroïdien (positif, négatif, douteux ou double adénome), la localisation de celui-ci ainsi que sa taille ont été relevées. Ces données étaient récoltées pour l'US par le médecin endocrinologue expert, pour le SPECT/CT et le fhSPECT/US par les deux médecins nucléaristes experts. Ces médecins étaient toujours identiques afin de limiter les biais du fait du caractère opérateur dépendant des US et fhSPECT/US. Les données de médecine nucléaire ont été collectées, comme en routine clinique, en connaissance des images planaires. Pour les images de médecine nucléaire, le temps post injection du début des images était indiqué.

Les données anatomopathologiques issues de la chirurgie étaient collectées dans le CRF. Ces dernières étaient identiques à celles citées ci-dessus pour les différentes modalités d'imagerie.

Les variables de laboratoire pré ou post-chirurgicales comme le taux de PTH et de calcium étaient également inscrites dans le CRF.

Dans ce dernier, les éventuels évènements indésirables liés à la procédure pouvaient y être inscrits.

4.5 Analyse des données

Toutes les analyses statistiques sont réalisées à l'aide du logiciel Stata/IC (College Station, Texas, USA) version 15.0.

Les données récoltées étaient en lien avec les objectifs principaux de l'étude : la faisabilité et la performance.

Le fhSPECT/US était considéré comme faisable dans la recherche d'adénomes parathyroïdiens selon leur détectabilité, raison pour laquelle son évaluation a été évaluée positivement, négativement ou suspecte, indépendamment de leur taille. Pour répondre à cet objectif, les difficultés ou les problématiques techniques rencontrées chez les patients, lorsqu'elles se présentaient, ont été récoltées.

En ce qui concerne l'objectif relatif à la performance, nous avons calculé et comparé la sensibilité, la spécificité et l'exactitude entre les différentes modalités en prenant comme référence les résultats issus de la chirurgie. En effet, la performance d'un test diagnostique est évaluée grâce à ces concepts qui se définissent de la manière suivante :

- La sensibilité (*Se*) est définie comme la probabilité que le test soit positif, chez les patients réellement positifs. Elle se calcule ainsi :

$$Se = \frac{VP}{VP + FN}$$

- La spécificité (*Sp*) est quant à elle définie comme la probabilité que le test soit négatif, chez les patients réellement négatifs. Elle se calcule de la manière suivante :

$$Sp = \frac{VN}{VN + FP}$$

L'exactitude qui est la capacité de détecter tous les malades.

$$Exactitude = \frac{VP + VN}{VP + VN + FP + FN}$$

Avec :

VP : Vrais Positifs

VN : Vrais Négatifs

FP : Faux Positifs

FN : Faux Négatifs

La comparaison des différentes modalités par groupe de deux, s'est effectuée à l'aide du test non paramétrique McNemar pour échantillons appariés dichotomiques. Une p-valeur inférieure à 0,05 a été considérée comme significative.

L'hypothèse nulle était qu'il n'y a pas de différence dans la performance diagnostique entre les deux modalités comparées. L'hypothèse alternative était qu'il y a une probable différence dans la performance diagnostique entre les deux modalités comparées.

La corrélation entre les différentes variables quantitatives (taux de PTH, de calcium, taille des glandes, IMC et performances des modalités) a été calculée à l'aide d'un test de Spearman afin d'identifier une possible influence de ces variables sur les performances de détection des modalités d'imagerie.

Les groupes de patients détectés et les patients non détectés avec le fhSPECT/US ont été comparés afin d'observer une éventuelle différence significative des valeurs connues dans la

littérature comme ayant une influence probable sur les taux de détection. Trois variables quantitatives, soient l'IMC, le taux de PTH et le taux de calcium médian ont été comparés. Du fait d'échantillons petits ($N < 30$) et d'une distribution non normale, un test de la somme des rangs de Wilcoxon-Mann-Whitney a été utilisé. Une p-valeur inférieure à 0,05 a été considérée comme significative. L'hypothèse nulle était qu'il n'y a pas de différence dans les valeurs médianes des différentes variables entre les patients détectés et non détectés. L'hypothèse alternative était que les médianes des différentes variables entre les deux mêmes catégories de patients sont probablement différentes. Afin d'évaluer l'efficacité de la chirurgie, avec le faible taux de chirurgie effectuée, une comparaison des taux de calcium et de PTH pré et post-opératoires a été effectuée. Si le taux de PTH se normalisait après résection de l'adénome, la chirurgie était considérée comme efficace.

La lecture des images de l'examen des parathyroïdes, mais également de la thyroïde par les médecins a permis de répondre au dernier objectif lié à l'appréciation d'un éventuel apport du fhSPECT/US à d'autres pathologies parathyroïdiennes et thyroïdiennes et susceptibles de modifier le planning opératoire. Dans le cas de doute ou de discordance entre les différentes modalités d'imagerie, le PET/CT à la FCH a été réalisé et ses résultats comparés.

4.6 Ethique

La présente étude a été soumise et acceptée par la Commission cantonale vaudoise d'éthique de la recherche sur l'être humain (CER-VD) avec le numéro de projet suivant : 2018-02085 (*annexe III*).

5. Résultats

5.1 Caractéristiques des patients

Durant la période de fin janvier 2019 à fin mars 2020, 12 patients (8 hommes et 4 femmes) ont accepté de participer à cette étude. L'âge moyen des patients était de $59,7 \pm 16,2$ ans. Les taux de PTH et de calcium moyens avant la chirurgie étaient respectivement de $92,69 \pm 52,15$ pg/mL et de $2,70 \pm 0,13$ mg/dL. Les indices de masses corporelles moyens étaient de $25,45 \pm 5,15$ kg/m². Pour les patients dont les données post-chirurgie étaient disponibles (3/12), les taux de PTH et de calcium moyens étaient de $51 \pm 12,3$ pg/mL et de $2,49 \pm 0,16$ mg/dL.

Les images de SPECT/CT étaient réalisées en moyenne 81 ± 17 minutes post injection et les images de fhSPECT/US quant à elle à 147 ± 47 minutes post injection de $527,9 \pm 40,4$ MBq de ^{99m}Tc MIBI (*tableau 1*).

Tableau 1 Caractéristiques des patients

N°	Sexe	Age	IMC [kg/m ²]	PTH pré [pg/mL]	PTH post [pg/mL]	Ca pré [mg/dL]	Ca post [mg/dL]	US	SPECT/CT	fhSPECT/US	PET FCH	Chirurgie
1	H	46	23	143	46	2,64	2,43	–	+	–		+
2	H	70	25,6	73	65	2,55	2,68	+	+	+		+
3	F	74	34,7	72		2,62		–	+	–	+	
4	H	70	28,9	150		2,67		+	+	+		
5	H	69	21,8	224		2,80		+	+	+		
6	F	65	27,2	45		2,81		+	+	+/-	+	
7	H	42	24,1	127		2,6		+	+	+		
8	H	62	21,1	44,6	42	2,6	2,37	+	+	–		+
9	F	70	21,9	96,2		2,97		–	+	+		
10	H	79	23,5	101		2,76		+	+	+		
11	H	28	34,9	129,2		2,86		+	+	+		
12	F	41	18,7	85		2,59		+	+	+/-		

Légendes : + = visualisation d'une anomalie ou localisation et résection d'une anomalie en chirurgie; – = absence de visualisation d'une anomalie; +/- = détection d'une hyperactivité mais problème de fusion empêchant un diagnostic précis considérés pour l'analyse comme négatifs

5.2 Détectabilité

Toutes modalités d'imagerie confondues, 16 lésions ont été détectées chez 12 patients. Les US ont détecté un total de 10 lésions suspectes chez 9 patients, le SPECT/CT 16 lésions chez 12 patients et le fhSPECT/US 7 lésions chez 7 patients (*tableau 2*). En fin mars 2020, seuls trois patients avaient bénéficié d'une parathyroïdectomie. C'est pourquoi, il est intéressant de comparer les résultats non seulement à la référence préalablement établie, la chirurgie, mais également au SPECT/CT, modalité ayant détecté le plus grand nombre de glandes anormales.

Tableau 2 Nombre de détection par patient et par lésion selon les modalités d'imagerie

	Détection	Non détection selon SPECT/CT	Non détection selon chirurgie
Par patient (n=12)			
US	9	3	1
SPECT/CT	12	-	0
fhSPECT/US	7	5	2
Par lésion (n= 16)			
US	10	6	1
SPECT/CT	16	-	-
fhSPECT/US	7	9	2

Le SPECT/CT a sur ce petit nombre de patients réussi à détecter toutes les glandes parathyroïdiennes anormales (100%) chez tous les patients (100%). Il est la modalité d'imagerie la plus performante. Le fhSPECT/US n'a réussi que chez 58% des patients à détecter des lésions (44%). Il obtient ainsi un taux de détection plus faible en comparaison au SPECT/CT, car chez 42% des patients il n'a pas réussi à détecter les lésions (56%). Les US ont quant à eux détecté 63% des lésions chez 75% des patients.

Chez le patient #2, 4 lésions hyperactives ont été détectées au SPECT/CT, alors que seulement deux avaient été découvertes aux US et une seule au fhSPECT/US. Le chirurgien a décidé d'en enlever deux à droites, celles correspondant aux US et au SPECT/CT. Les deux se situant à gauche ont été laissées à leur place du fait que le taux de PTH intacte diminuait et se normalisait à la simple résection des deux lésions droites.

Les lésions détectées étaient pour la plupart en position inférieure et variaient en grandeur selon les modalités d'imagerie. Les localisations étaient congruentes entre les différentes modalités d'imagerie. Les différences résidaient dans la précision de la localisation au SPECT/CT pour les ectopies para-œsophagiennes bilatérales (patient #6) et post-trachéales (patient #9) alors qu'aux ultrasons, elles avaient été identifiées en position inférieure (*tableau 3*).

Tableau 3 : Localisation et taille des lésions du plus grand axe par modalité d'imagerie

N° lésion	N° Patient	US		SPECT/CT		fhSPECT/US		Chirurgie	
		Lieu	Taille (mm)	Lieu	Taille (mm)	Lieu	Taille (mm)	Lieu	Taille (mm)
1	1	–	–	Inf. G	18	–	–	Inf. G	21
2	2	Inf. D	7	Inf. D	19	Inf. D	13,3	Inf. D	10
3	2	Inf. D	8	Sup. D	–	–	–	Inf. D	9
4	2	–	–	Sup. G	NA	–	–		
5	2	–	–	Inf. G	NA	–	–		
6	3	–	–	Inf. G	8	–	–		
7	4	Inf. D	12,3	Inf. D	12	Inf. D	13		
8	5	Inf. G	8	Inf. G	9,5	Inf. G	9,5		
9	6	Inf. D	6,9	Ectopique	7	–	–		
10	6	–	–	Ectopique	5	–	–		
11	7	Inf. G	10	Inf. G	10,9	Inf. G	10,3		
12	8	Inf. D	10,9	Inf. D	9	–	–	Inf. D	20
13	9	–	–	Ectopique	18	Ectopique	7		
14	10	Inf. G	12,9	Inf. G	13,1	Inf. G	12,9		
15	11	Sup. D	12	Sup. D	11,8	Sup. D	12		
16	12	Inf. G	28,6	Inf. G	19,6	–	–		

Légendes : NA : Non applicable, Taille non mesurée mais lésions détectées (hyperplasie chez le patient #2)

Les 10 lésions détectées aux ultrasons se situaient dans 90% des cas en position inférieure et majoritairement à droite (60%) (*figure 8*).

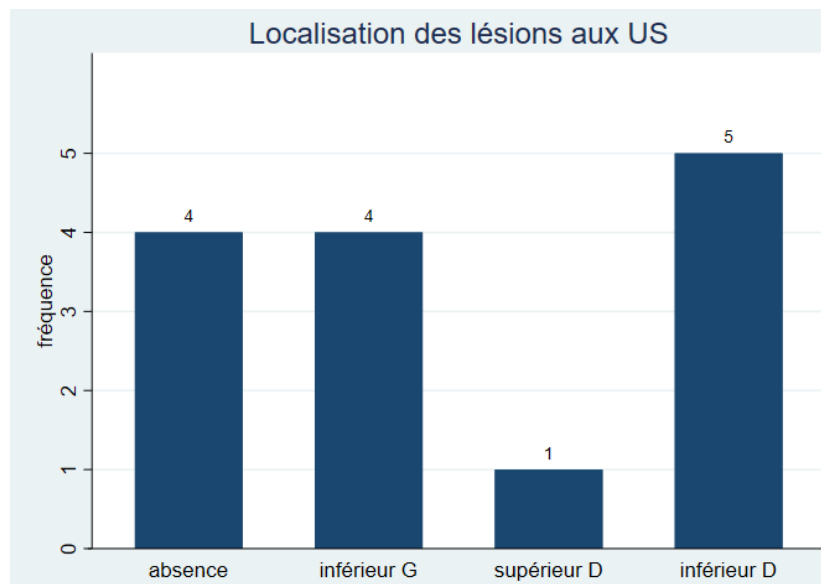


Figure 8 : Distribution de la localisation des glandes anormales détectées aux US

Les 16 lésions détectées au SPECT/CT se situaient quant à elles 56% des cas en position inférieure avec 3 cas de localisation ectopique (patients #2 et #9) (*figure 9*).

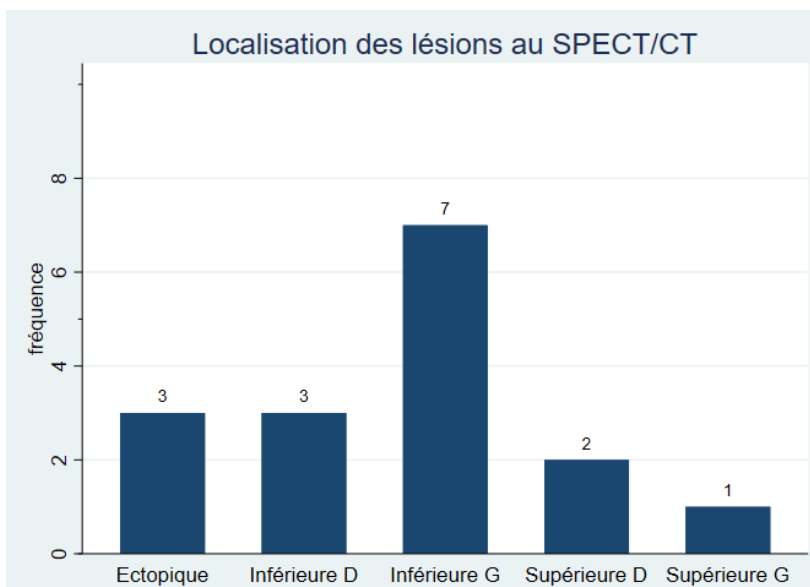


Figure 9: Distribution de la localisation des glandes anormales détectées au SPECT/CT

Les 7 lésions détectées au fhSPECT/US se situaient également dans la majorité des cas en position inférieure (71%). Une glande parathyroïdienne anormale a été localisée également en position ectopique (post-trachéal, patient #9) (figure 10).

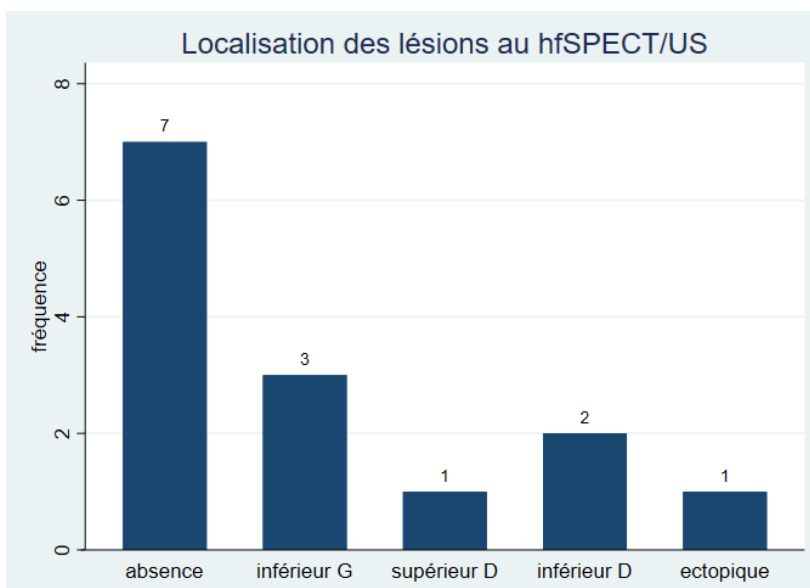


Figure 10: Distribution de la localisation des glandes anormales détectées au fhSPECT/US

5.3 Faisabilité

L'objectif principal de cette étude se portait sur la faisabilité de cette nouvelle modalité d'imagerie, le fhSPECT/US, dans les explorations parathyroïdiennes préopératoires. La détectabilité de lésions a été possible chez 7 patients (58%) dans le cas de 7 lésions (44%). Les images fhSPECT duraient en moyenne $187,5 \pm 109,3$ secondes (Min=51 sec; Max=309 sec).

5.3.1 Problèmes techniques rencontrés chez les patients non détectés

Les échecs chez 5 patients (#1, 3, 6, 8 et 12) peuvent être expliqués essentiellement par des problèmes techniques. Pour 2 patients (#1 & #6), les adénomes se situaient trop en profondeur ce qui a posé des problèmes aussi bien pour les US que pour le fhSPECT/US. Par exemple, chez le patient #1, l'adénome se situait à une profondeur de 5,24 cm (*figures 11-13*), ce qui a conduit à un échec de fusion au fhSPECT/US (*figure 14*).

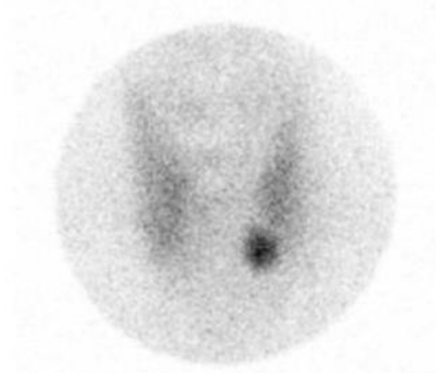


Figure 11: Pinhole scintigraphie patient #1, 45 minutes post injection Tc-99m-MIBI

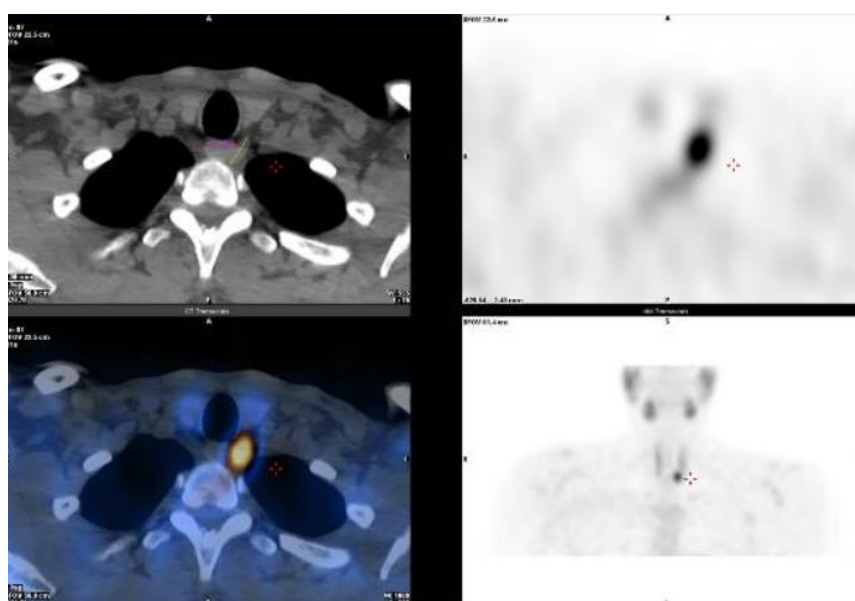


Figure 12: SPECT/CT patient #1, coupes axiales CT (en haut à gauche), SPECT (en haut à droite) et fusionnées (en bas à gauche), complétée par un MIP (en bas à droite). Visualisation d'une hyperactivité para-œsophagienne gauche évoquant un adénome parathyroïdien.

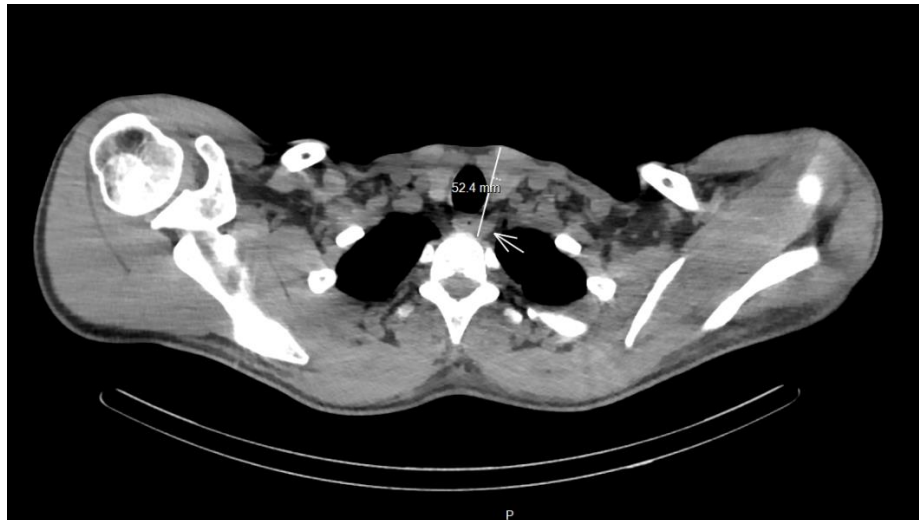


Figure 13: coupe axiale CT patient #1 avec mesure de la profondeur de l'adénome parathyroïdien se situant à 5,24 cm.

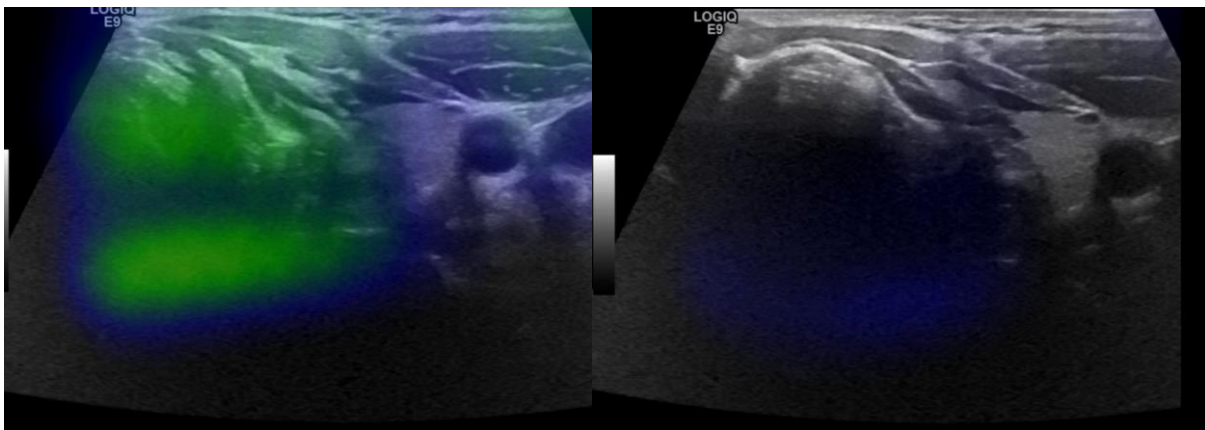


Figure 14: fhSPECT/US patient #1 incapable de restituer une image fusionnée correcte

Pour deux autres patients (#8 & #12), la fusion en temps réel entre les US et le fhSPECT était totalement absurde et ne permettait pas la réalisation d'un diagnostic malgré la présence d'une hyperactivité.

Chez le patient #8, on visualise l'hyperactivité projetée en surface (*figure 15*) et en dehors du patient dans l'option réalité augmentée (*figure 16*).

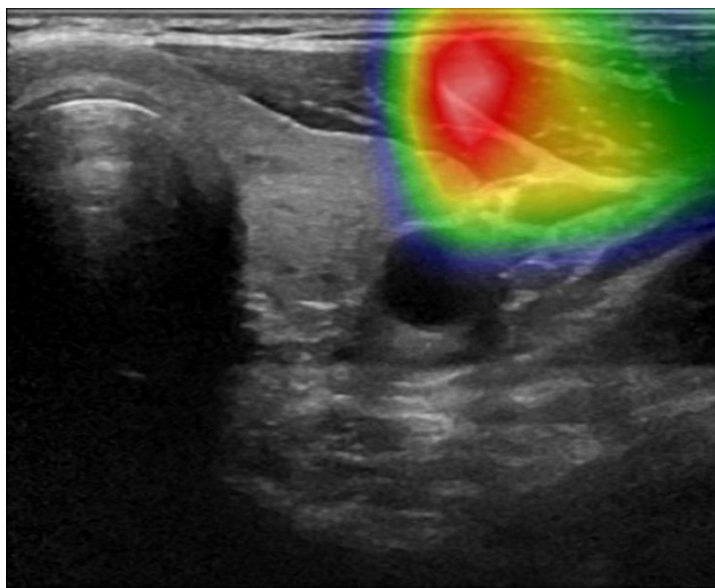


Figure 15: fhSPECT/US patient #8 projette l'activité en surface de la thyroïde.

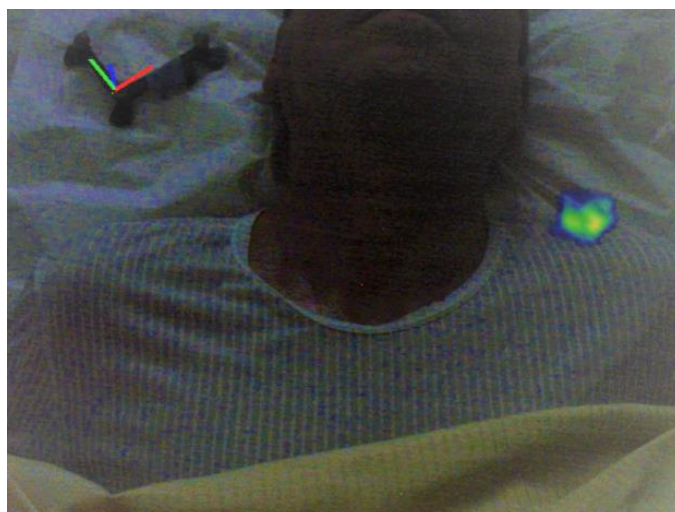


Figure 16: Réalité augmentée du fhSPECT/US patient #8 : projette l'activité en dehors du patient.

Plusieurs éléments supposés peuvent expliquer ces décalages de fusion. Sur la *figure 16*, le marqueur de référence qui localise le patient est placé sur le coussin. Or, cette surface est susceptible de bouger et donc de modifier les références. Dans d'autres cas, celui-ci avait été mis sur les patients, ce qui également pouvait amener à des problèmes de localisation (mouvements du patient ou mouvements respiratoires). Un mouvement de la tête du patient entre les deux acquisitions peut également expliquer ce décalage. Cependant, cette incohérence de localisation ne peut pas s'expliquer par ces simples faits. Chez plusieurs patients, nous avons remarqué qu'il était difficile d'effectuer des projections à mains levées à des angles différents du fait d'une collision avec le corps du patient. Toute une surface de

projections n'étant pas acquise pouvait conduire à des artefacts de ce genre, comme l'explique la *figure 17*.

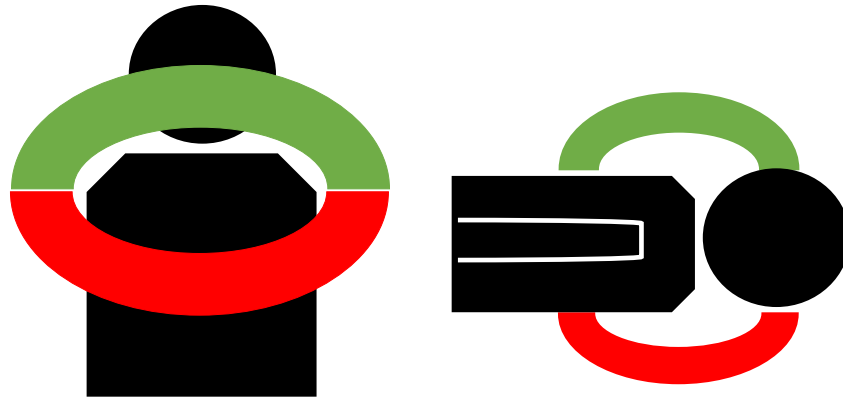


Figure 17: Schémas montrant les angulations possibles avec le SPECT à main levée en vert et les angulations impossibles du fait du corps du patient en rouge (Réalisé par mes soins).

De plus, les angulations peuvent amener à superposer les trois sphères de références (localisateurs) se situant sur la caméra SPECT, rompant ainsi le signal de suivi infrarouge (*figure 18*).

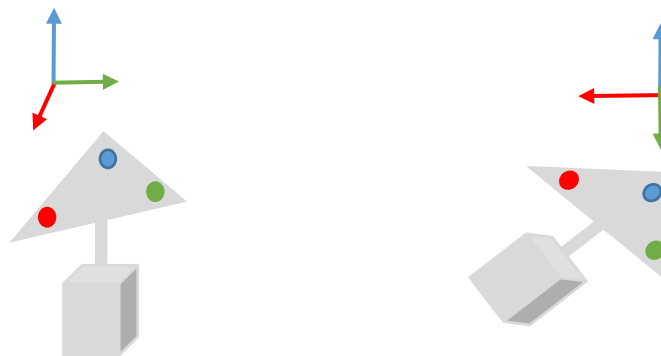


Figure 18: Schématisation d'une caméra SPECT à main levée avec les trois sphères de références pour la localisation. A gauche une angulation permettant une localisation adéquate. A droite, un exemple de superposition de deux sphères ne permettant pas la localisation (Réalisé par mes soins).

Chez le dernier patient (#3), la détection était impossible aussi bien aux US qu'au fhSPECT/US. Le SPECT/CT et le PET/CT à la FCH ont conclu à une présence suspecte d'un adénome du fait de l'absence d'une traduction morphologique claire d'un renforcement de fixation.

5.3.2 Problèmes techniques rencontrés chez les patients détectés

Chez les 7 patients détectés, certaines fusions ont également rencontré quelques problématiques techniques. La détection a été possible malgré une fusion en temps réel des US et du fhSPECT peu optimale. Celle-ci a tout de même permis l'établissement d'un diagnostic.

Les problèmes ont, par exemple, été liés à la nécessité de compresser les tissus pour réaliser les images US alors que ce n'était pas le cas pour la partie fhSPECT (patient #11) comme le montre la *figure 19*.

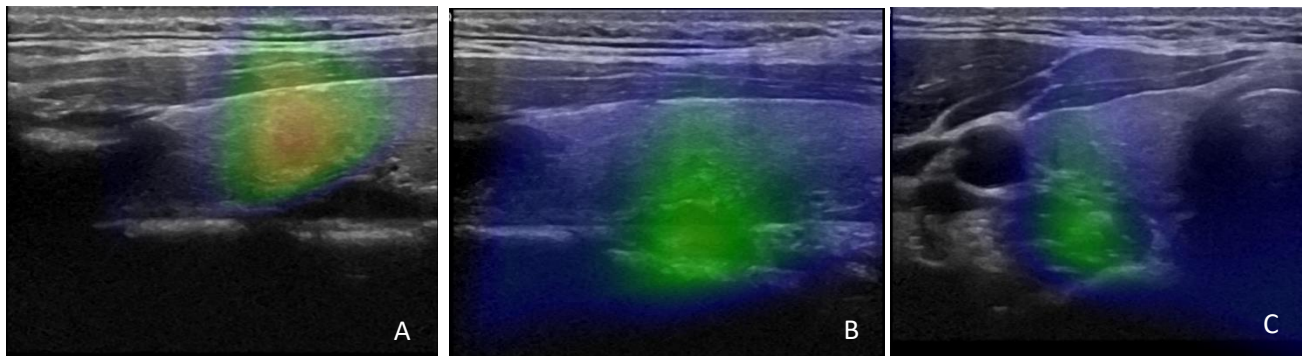


Figure 19: Fusions du fhSPECT/US chez le patient #11. L'image A montre une image ayant utilisé une compression pour l'image US, ce qui conduit à projeter l'activité de manière plus superficielle, dans la thyroïde. Les images B & C ont été réalisées sans la compression aux US, où on voit l'activité se projeter à une profondeur correcte.

Une seconde problématique a pu être observée chez les patients détectés, un étalement de l'activité détectée par le fhSPECT (*figure 20*). Ainsi, la taille de l'adénome d'un point de vue fonctionnel était agrandie, étalée et moins bien circonscrite que l'adénome imagé de manière anatomique. Ainsi la résolution du fhSPECT est identifiée comme moins bonne que celle des US.

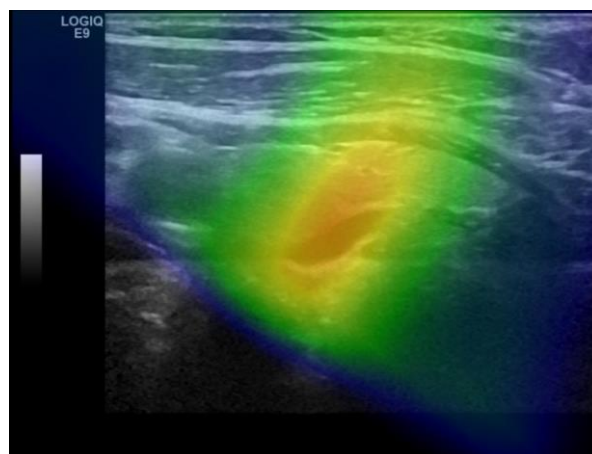


Figure 20: Fusions du fhSPECT/US chez le patient #4 montrant un étalement de l'hyperactivité en comparaison à la taille obtenue avec les images anatomiques issues des US

5.3.3 fhSPECT/US comparé aux US

Chez les patients (#1 & #3) où les US n'ont pas réussi à localiser de lésions, il en était de même pour les fhSPECT/US. Les lésions du patient #1 étaient trop profondes et le patient #3 n'avait pas de traduction morphologique claire au SPECT/CT et au PET/CT à la FCH.

Cependant chez un seul patient (#9), une lésion n'a pas été détectée à l'US alors qu'elle a été détectée au fhSPECT/US. La localisation était post-trachéale ce qui amène à un artéfact dit d'ombre acoustique du fait de l'air rencontré par l'onde sonore. En effet, une minuscule part de l'onde arrive à passer alors que la majeure partie est réfléchiée en direction de la sonde. Ceci empêche une visualisation derrière l'interface aérienne. De plus, les US n'explorent que rarement les localisations ectopiques, mais restent dans la région anatomique thyroïdienne.

Or, du fait de la présence d'activité radioactive, la visualisation a été possible dans l'image fusionnée du fhSPECT/US (*figure 23*). La lésion bien visible sur l'image pinhole de la scintigraphie (*figure 21*) mesurait 12 mm de large pour 18 mm de longueur au SPECT/CT et se situait à 3,5 cm de profondeur, ce qui pouvait correspondre à un adénome parathyroïdien (*figure 22*).

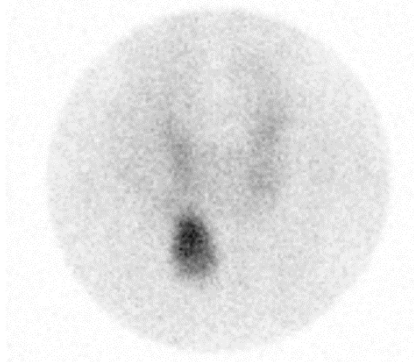


Figure 21: Pinhole scintigraphie patient #9, 150 minutes post injection Tc-99m-MIBI

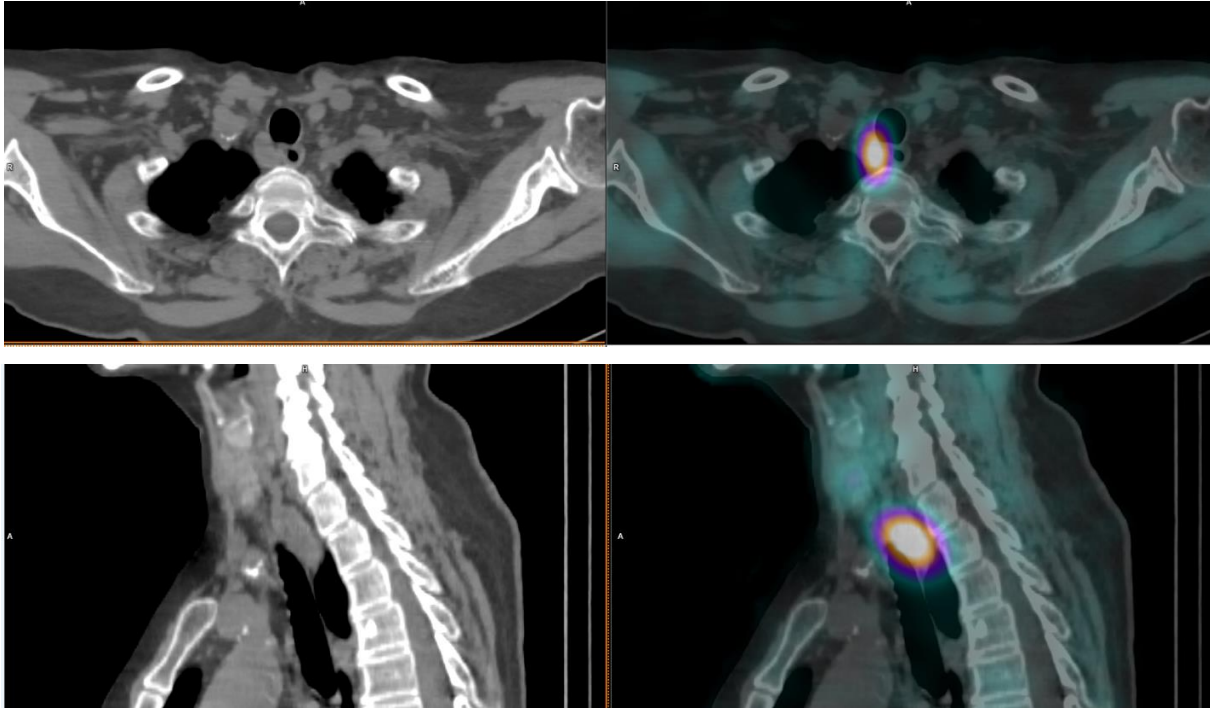


Figure 22: SPECT/CT patient #9. Coupes transverses en haut et coupes sagittales (gauche : CT et droite : fusion SPECT/CT). Visualisation d'une hyperactivité post-trachéale.

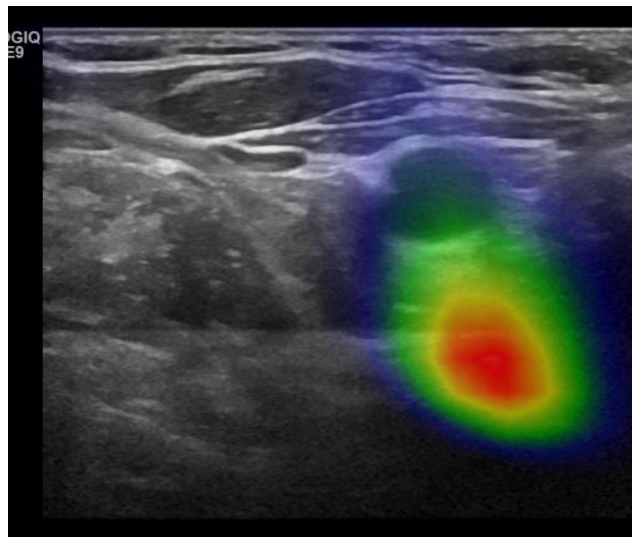


Figure 23: Image de fusion fhSPECT/US du patient #9. Projection et visualisation d'une activité métabolique post-trachéale

Sur l'image de fusion en temps réel fhSPECT/US la lésion mesurait 7mm et se trouvait à une profondeur de 3,2cm. Celle-ci pouvait correspondre aux résultats du SPECT/CT. La différence de profondeur pouvant être expliquée par la compression nécessaire à la réalisation des images US. Aucune image d'US n'était disponible du fait de l'absence d'une exploration dans cette région anatomique.

Le tableau 4 résume les différents problèmes techniques rencontrés lors de la détection au fhSPECT/US. Ces problèmes pouvaient empêcher dans certains cas un diagnostic du fait de l'absence de détection ou d'une localisation inadéquate. Dans d'autres cas, une fusion non optimale permettait tout de même l'établissement d'un diagnostic.

Tableau 4: Synthèse des problèmes rencontrés avec le fhSPECT/US

Problèmes	Types	Conséquences	Diagnostic
Techniques	Profondeur > 4.5cm	Détection impossible	Impossible
	Possible mouvement du patient	Localisation inadéquate	Impossible
	Possible mouvement du marqueur de référence	Localisation inadéquate	Impossible
	Angulation des sondes : superposition des sphères de localisation sur les sondes	Localisation inadéquate	Impossible
	Étalement activité fhSPECT (résolution)	Fusion non optimale	Possible
	Compression nécessaire aux US	Fusion non optimale	Possible
Morphologiques	Acquisitions impossibles à différents angles	Localisation inadéquate	Impossible

5.4 Apport fhSPECT/US dans les explorations thyroïdiennes

Un objectif de l'étude était lié au fait de l'utilisation d'un traceur non spécifique au tissu parathyroïdien et ainsi d'apprécier un éventuel apport du fhSPECT/US à d'autres pathologies parathyroïdiennes et thyroïdiennes qui pourrait modifier le planning opératoire. Cet objectif peut être mis en lien avec la faisabilité et la détectabilité. Chez le patient #4, nous avons identifié un nodule intra-thyroïdien du lobe inférieur gauche de faible activité en plus de l'adénome parathyroïdien du pôle inférieur droit (*figure 24*).

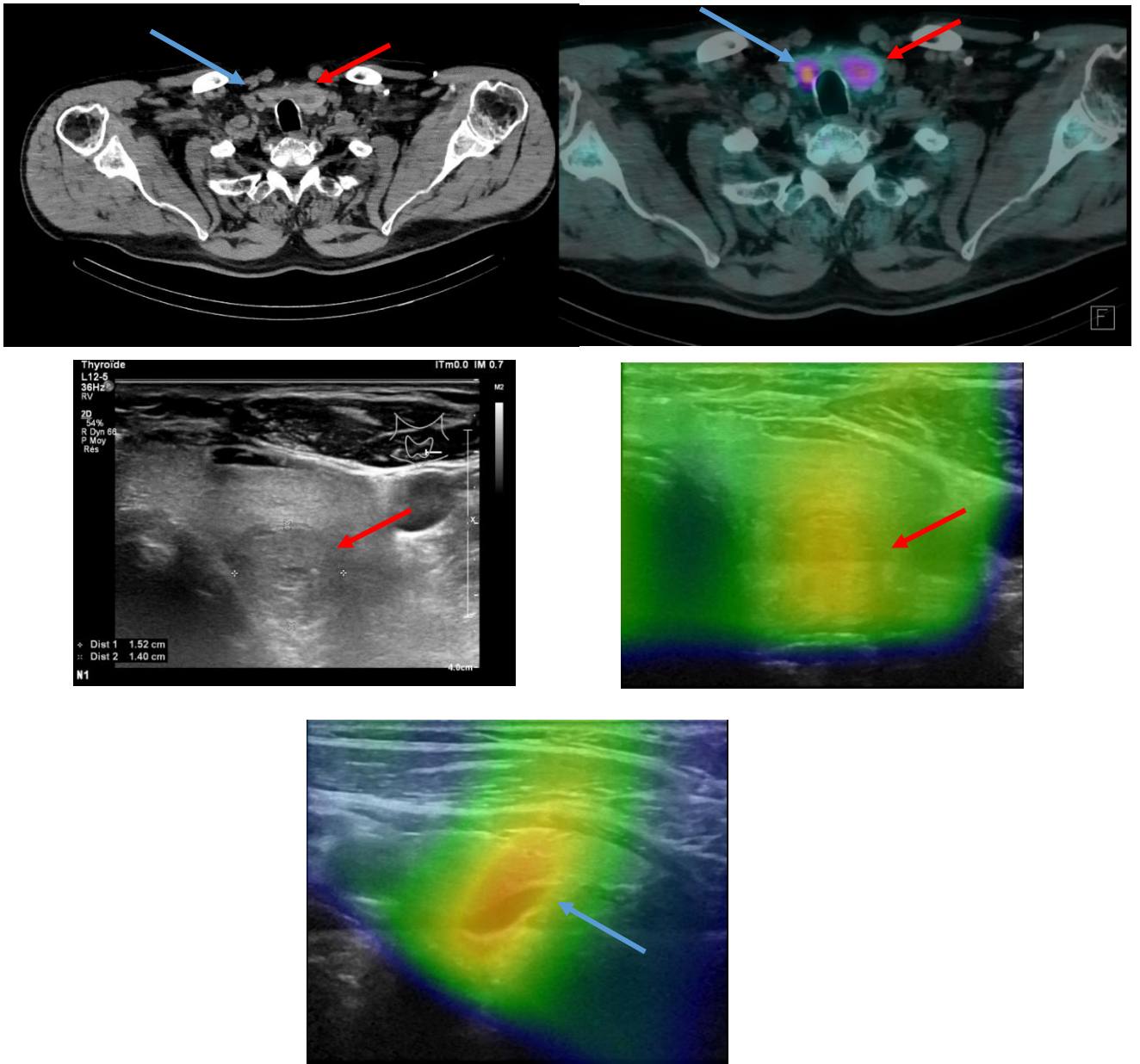


Figure 24: Imagerie patient #4 : CT, SPECT/CT, US, fhSPECT/US indiquant avec la flèche bleue l'adénome parathyroïdien et avec la flèche rouge le nodule intra-thyroïdien.

Ce patient montre qu'une faible captation peut également être détectée au fhSPECT/US et en plus permettre une fusion parfaite entre les US et le fhSPECT.

5.5 Comparaison des patients détectés avec les non détectés au fhSPECT/US

Sur la base de notre échantillon, nous avons comparé les groupes de patients détectés et les patients non détectés avec le fhSPECT/US afin d'observer une différence significative des valeurs connues dans la littérature comme ayant une influence probable sur les taux de détection. Trois variables quantitatives, soient l'IMC, le taux de PTH et le taux de calcium médian ont été comparés.

5.5.1 IMC

L'Indice de masse corporelle chez les 7 patients détectés avait comme médiane $24,1 \pm 4,7$ kg/m^2 , alors que chez les 5 patients non détectés la médiane était de $23 \pm 6,3$ kg/m^2 .

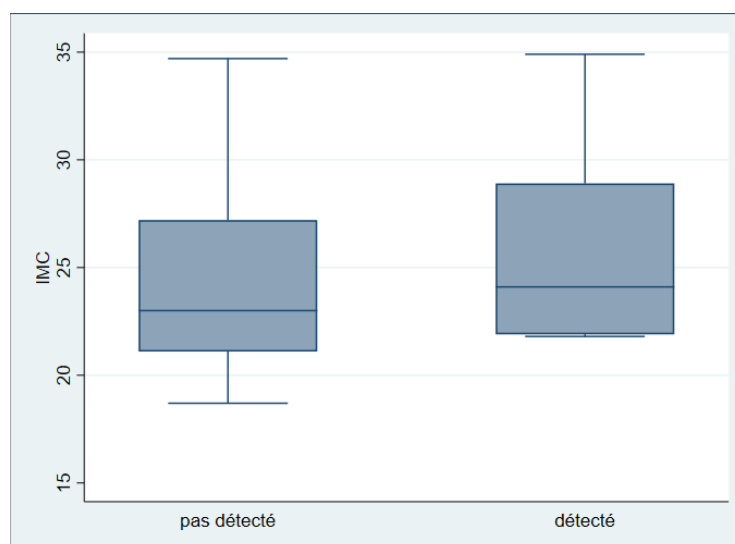


Figure 25: Diagramme graph box comparant l'IMC chez les patients détectés et non détectés avec le fhSPECT/US.

On remarque qu'il n'y a pas une grande différence des IMC chez les deux groupes de patients, c'est-à-dire les patients détectés et les patients non détectés avec le fhSPECT/US (*figure 25*). Le test de Wilcoxon-Mann-Whitney indique qu'il n'y a probablement pas de différence significative ($p=0,46$), ainsi l'IMC médian n'est pas différent entre les patients détectés et les patients non détectés.

5.5.2 Taux de PTH

Le taux de PTH préopératoire chez les 7 patients détectés avait comme médiane $127 \pm 49,1$ pg/mL , alors que chez les 5 patients non détectés la médiane était de $72 \pm 40,4$ pg/mL .

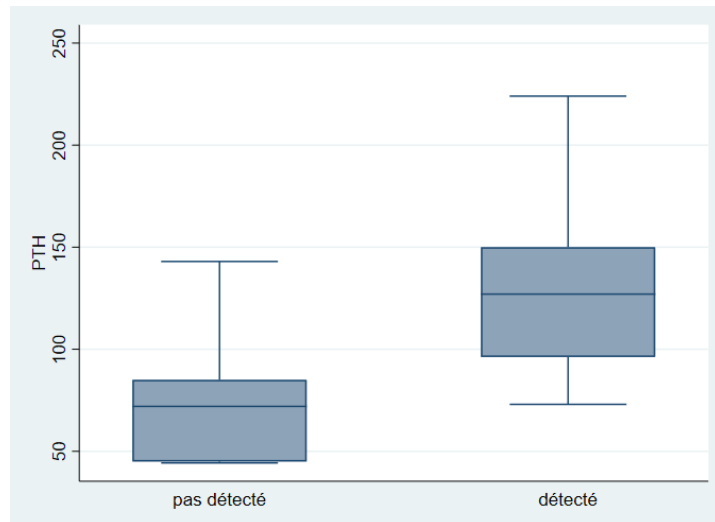


Figure 26: Diagramme graph box comparant le taux de PTH chez les patients détectés et non détectés avec le fhSPECT/US

Le taux de PTH médian des patients détectés avec le fhSPECT/US est plus élevé (*figure 26*) que celui des patients non détectés, néanmoins la différence n'est probablement pas significative ($p=0,06$).

5.5.3 Taux de Calcium

Le taux de calcium préopératoire chez les 7 patients détectés avait comme médiane $2,76 \pm 0,15$ mg/dL alors que chez les 5 patients non détectés la médiane était de $2,62 \pm 0,9$ mg/dL.

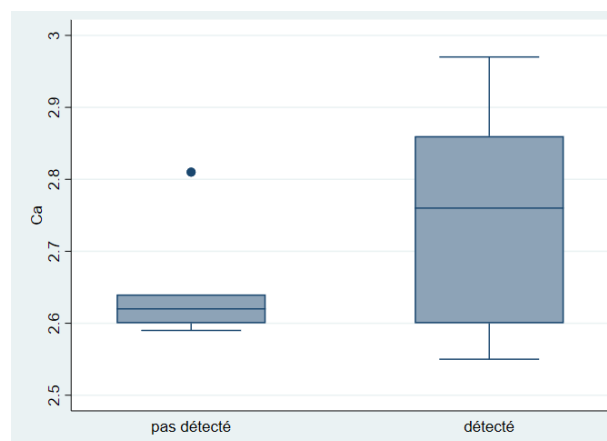


Figure 27: Diagramme graph box comparant le taux de calcium chez les patients détectés et non détectés avec le fhSPECT/US.

Le taux de Calcium médian entre les deux mêmes groupes de patients reste relativement proche (*figure 27*). Une valeur extrême est identifiée chez les patients non détectés, mais sans influence sur les résultats du fait que ce test tient compte des rangs dans lesquels les valeurs

du taux de calcium des patients se placent. Ainsi, il est plutôt question d'ordre que de valeur. De plus, ce test compare les médianes, qui sont moins sensibles aux valeurs extrêmes, contrairement aux moyennes.

La différence de taux de Calcium médian chez les patients détectés avec le fhSPECT/US n'est probablement pas significativement différente ($p=0,33$).

Ainsi, les groupes de patients détectés et non détectés à l'aide du fhSPECT/US ne diffèrent probablement pas de par leur IMC, leur taux de PTH et de calcium médians. Il n'y a donc probablement pas d'influence de ces paramètres-là.

5.6 Performances

Du fait d'un faible nombre de chirurgies effectuées ($n=3$) dans le temps alloué à la récolte de données de ce travail, les calculs de performances des différentes modalités d'imagerie (sensibilité, spécificité et exactitude) utilisant cette référence n'étaient pas pertinents.

Pour cette même raison, il a été décidé de modifier le *Gold standard*. Ce dernier a été construit en prenant la chirurgie en compte lorsque celle-ci était présente (patients #1, #2 & #8 & lésions #1, #2, #3 et #8) et chez les autres patients & lésions la modalité d'imagerie (US ou SPECT/CT) qui détectait la lésion. Ainsi, la sensibilité et l'exactitude des US, du SPECT/CT et du fhSPECT/US ont été calculées (*tableaux 5 & 6*). La spécificité n'était pas calculable du fait d'une absence de VN.

Tableau 5: Performances diagnostiques basées sur les patients ($n=12$)

Performances diagnostiques - Référence Gold STD « construit » - patients ($n=12$)					
US		SPECT/CT		fhSPECT/US	
VP : 9	FP : 0	VP : 12	FP : 0	VP : 7	FP : 0
VN : 0	FN : 3	VN : 0	FN : 0	VN : 0	FN : 5
Sensibilité : 75%		Sensibilité : 100%		Sensibilité : 58%	
(IC 95% : 47–91)		(IC 95% : 75–100)		(IC 95% : 32–81)	
Exactitude : 75%		Exactitude : 100%		Exactitude : 58%	

Tableau 6: Performances diagnostiques basées sur les lésions (n=16)

Performances diagnostiques - Référence Gold STD « construit » - lésions (n=16)					
US		SPECT/CT		fhSPECT/US	
VP : 10	FP : 0	VP : 16	FP : 0	VP : 7	FP : 0
VN : 0	FN : 6	VN : 0	FN : 0	VN : 0	FN : 9
Sensibilité : 63%		Sensibilité : 100%		Sensibilité : 44%	
(IC 95% : 39–82)		(IC 95% : 81–100)		(IC 95% : 23–67)	
Exactitude : 63%		Exactitude : 100%		Exactitude : 44%	

L'exactitude est à chaque fois identique à la sensibilité, du fait d'une absence de VN et de FP. La sensibilité du fhSPECT/US est à chaque fois la moins bonne. Les intervalles de confiance (95%) sont très importants du fait d'une taille d'échantillon très petite.

Un test McNemar, testant deux pourcentages, pour données appariées et données non paramétriques a été réalisé afin de comparer les US et le fhSPECT/US dans leur détectabilité (tableaux 7). Le *Gold standard* construit comme précédemment a été utilisé.

Tableau 7: Comparaison des modalités d'imagerie dans leur détectabilité (référence *Gold standard* construit) – Test McNemar

McNemar Test	Patient based		Lesion based	
	US	fhSPECT/US	US	fhSPECT/US
SPECT/CT	0,25	0,063	0,031*	0,004*
	US	0,63	US	0,38

* : significatif $p < 0,05$

Les détectabilités ne sont probablement pas différentes en prenant en considération les patients pour les trois modalités d'imagerie. En considérant les lésions, il y a probablement une différence de détection pour le SPECT/CT comparé aux deux autres modalités d'imagerie, soient l'US et le fhSPECT/US, suggérant ainsi une probable meilleure détection pour le SPECT/CT.

5.7 Influence des données quantitatives sur les résultats

Le test non-paramétrique de Spearman montre des corrélations positives entre le taux de PTH et les tailles mesurées dans les différentes modalités d'imagerie, avec une corrélation

particulièrement élevée avec le fhSPECT/US. Plus le taux de PTH augmente, plus la taille mesurée est importante. Une corrélation négative entre l'IMC des patients et la taille de fhSPECT/US a également été observée (*annexe IV*). Plus l'IMC augmente, plus la taille mesurée diminue. Cependant aucune de ces corrélations ne s'est relevée significative (tous les $p > 0,05$) (*tableau 8*). Ce qui suggère donc que ces paramètres n'influencent pas la taille mesurée pour chacune de ces modalités, sur la base de notre échantillon.

Tableau 8: Corrélations entre les variables quantitatives et les tailles mesurées des lésions lors des différentes modalités d'imagerie.

Spearman rho	Taille		
	US	SPECT/CT	hfSPECT/US
IMC	-0,04 (p=0,91)	-0,32 (p=0,29)	-0,61 (p=0,14)
PTH	0,57 (p=0,09)	0,55 (p=0,052)	0,75 (p=0,052)
Calcium	-0,20 (p=0,57)	-0,09 (p=0,78)	0,29 (p=0,53)

5.8 Efficacité de la chirurgie

Pour évaluer l'efficacité de la chirurgie, il est nécessaire de comparer les taux de PTH et de calcium pré- et post-opératoires chez les trois patients opérés. La chirurgie sera considérée comme efficace si les taux post-opératoires se normalisent.

Tableau 9: Comparaison taux de PTH et de calcium pré- & post-opératoire

#Patient	PTH pré [ng/L]	PTH post [ng/L]	Calcium pré [mg/dL]	Calcium post [mg/dL]
1	143	46	2,64	2,43
2	73	65	2,55	2,68
8	44,6	42	2,6	2,37

Pour les trois patients #1, #2 et #8, les taux de PTH sont dans la norme en post-opératoires (10–70ng/L) (*tableau 9*). Pour le patient #1, le taux est considérablement descendu et s'est normalisé. Pour le patient #2, deux parathyroïdes ont été enlevées à la chirurgie dans le lobe droit. Deux possibles parathyroïdes intrathyroïdiennes sont encore en place à gauche, mais sans réel impact actuellement pour le patient.

Pour le patient #8, le taux préopératoire était déjà dans la norme, cependant ce patient souffrait de lithiases rénales à répétition, raison pour laquelle une recherche d'adénome parathyroïdien par imagerie avait été effectuée.

6. Discussion

L'objectif principal de cette étude pilote est d'évaluer la faisabilité du fhSPECT/US dans les explorations parathyroïdiennes et plus spécifiquement dans la localisation préopératoire des adénomes parathyroïdiens chez les patients atteints de pHPT.

Le second objectif de cette recherche est de comparer les performances diagnostiques du fhSPECT/US par rapport aux US et au SPECT/CT, méthodes d'imageries recommandées dans les explorations parathyroïdiennes et d'étudier les corrélations possibles entre les performances et les données telles que la taille des adénomes, la morphologie du patient (IMC), les taux de PTH et les taux de calcium.

6.1 Faisabilité

Les problématiques observées à l'utilisation de cette nouvelle modalité d'imagerie, le fhSPECT/US, ont pour la plupart déjà été relevées dans des précédentes recherches (Bluemel, Kirchner, et al., 2016; Bluemel, Safak, et al., 2016; De Bree et al., 2015; Freesmeyer et al., 2014a, 2014b). Ces difficultés conduisaient soit à une absence de détection, soit à une fusion non optimale voire même aberrante.

L'absence de détection pouvait être liée à la limitation de la profondeur de détection de la gamma caméra fhSPECT. Celle-ci est fixée actuellement par les développeurs de l'appareil du CHUV à 4,5 cm. Cette profondeur est acceptable pour des localisations « normales » des glandes parathyroïdiennes, cependant pour certaines localisations ectopiques, elle peut ne pas suffire. Ce qui a été le cas dans notre échantillon pour trois lésions de localisation rétro-trachéale et para-œsophagiennes. Cette problématique a déjà été relevée par Bluemel et al. (2016), dans les localisations de ganglions sentinelles chez les patients obèses ou lorsque la profondeur dépassait 2cm dans leur cas. D'après une discussion avec le développeur, il serait possible d'augmenter ce paramètre relatif à la profondeur de détection mais cela nécessiterait tout de même un processus d'étalonnage complexe.

Une des raisons d'une fusion non optimale évoquée dans ce travail, ainsi que dans la littérature, est la nécessité d'effectuer une compression pour les US alors que celle-ci n'est pas nécessaire pour l'acquisition fhSPECT. Cette compression provoque une déformation des tissus et une diminution de la profondeur de localisation de l'organe investigué. Deux études proposent une utilisation de capteurs de pression pour améliorer cette problématique et répartir cette compression uniformément (Freesmeyer et al., 2014a, 2014b). L'utilisation d'un recalage élastique pourrait résoudre ce décalage mais cette opération nécessite un temps de

traitement qui rend cette proposition incompatible avec une imagerie en temps réel telle que le fhSPECT/US.

Les mouvements du patient ou des localisateurs peuvent expliquer également la fusion non optimale (Martin Freesmeyer et al., 2014). De Bree et al. (2015) proposent un support pour fixer la tête du patient. Les mouvements volontaires du patient peuvent ainsi être limités en effectuant un bon coaching du patient, en l'installant confortablement ainsi qu'avec l'utilisation d'un support tête. Dans notre travail, il s'agissait d'un probable mauvais positionnement du localisateur patient. Celui-ci devrait être placé de préférence sur une surface rigide comme la table d'examen et non sur le coussin ou le corps du patient, étant donné que la respiration de ce dernier peut conduire à un tel artéfact sur la fusion (Martin Freesmeyer et al., 2014).

La résolution spatiale est souvent décrite comme insuffisante dans les recherches de ganglions sentinelles. La discrimination entre le site d'injection et le ganglion, ou lorsque plusieurs ganglions sont proches les uns des autres, pose problème (Bluemel, Safak, et al., 2016; Martin Freesmeyer et al., 2014a, 2014b) . En ce qui concerne les localisations des adénomes parathyroïdiens, il n'était pas question de discrimination entre différentes hyperactivités. Cependant, un étalement de l'activité a été relevé. Cet étalement peut s'expliquer par une résolution spatiale plus faible de la caméra fhSPECT que celle des US. Cette résolution spatiale est influencée par différents paramètres tels que : la distance détecteur-patient (organe à imager), l'angle solide du détecteur, le nombre de projections effectuées, la résolution intrinsèque du système de détection, du patient, des paramètres techniques choisis comme le collimateur, la largeur du pic photoélectrique et la taille de la matrice, ainsi que les méthodes de reconstructions (Groch & Erwin, 2000; Mertelmeier, Ludwig, Zhao, & Zhao, 2008). Dans cette étude, la distance a toujours été la plus petite possible et était facilement modifiable du fait que la gamma caméra était dirigée manuellement. Dans la littérature, il est proposé d'utiliser un collimateur pinhole pour améliorer la résolution (Bluemel, Safak, et al., 2016). Cependant, cela signifierait un travail de développement conséquent pour que la reconstruction fonctionne avec des collimateurs de ce type.

Il est important de noter que pour une image de fusion correcte, la taille des pixels des deux modalités d'imagerie doit être identique. Or, dans ce travail, la taille de pixels des US n'a pas été relevée. Celles-ci sont très variables et dépendent de la profondeur de l'examen et de la taille de la matrice. Elles sont généralement de l'ordre du millimètre, leur taille est donc inférieure au fhSPECT (Revel, 1999).

Par contre, les difficultés du fhSPECT ont été relevés, concrètement un nombre de projection angulaire et un angle solide de cet appareil limités. Chez plusieurs patients, un étalement de l'activité était observé et chez d'autre une fusion et une projection aberrante sur l'image US.

Ces deux paramètres influent négativement la résolution spatiale en profondeur, et conduit à cet étalement et ainsi à une localisation plus arbitraire (Mertelmeier et al., 2008; Zhao & Zhao, 2008). Une augmentation du nombre de projection semble primordiale. Cependant, cette augmentation est directement proportionnelle à la durée d'examen. Il faut donc veiller à une durée raisonnable pour éviter les artéfacts de mouvements.

De plus, le balayage manuel de la caméra fhSPECT est réalisé de manière aléatoire et est donc très opérateur dépendant. Il serait intéressant de proposer un système de bras robotisé tenant la sonde fhSPECT afin d'établir un balayage plus systématique, plus efficace et permettant un nombre de projections plus important. Plusieurs auteurs ont testé les variabilités opérateurs et proposé cette possibilité de bras robotisé afin d'automatiser et de standardiser la procédure (*figure 28*) (Esposito et al., 2016; Matthies et al., 2014; Vogel, Lasser, Gardiazabal, & Navab, 2013)

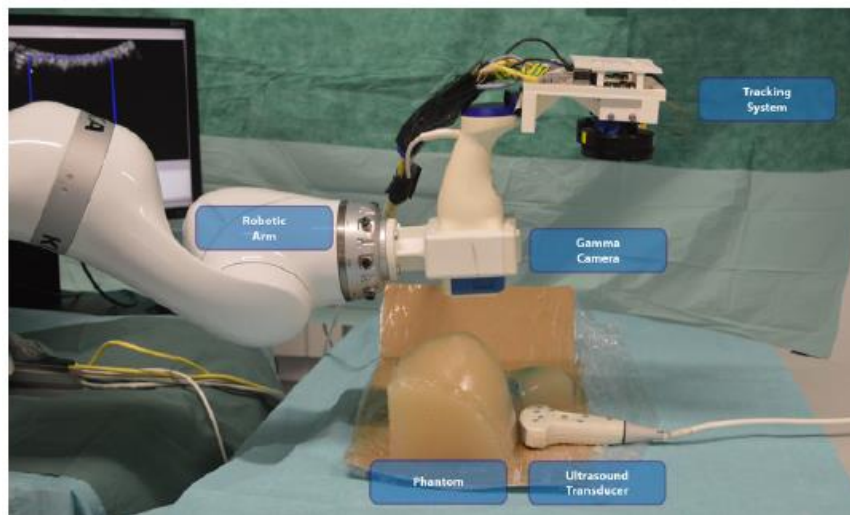


Figure 28: Exemple de bras robotique portant la caméra fhSPECT- Tiré de Esposito et al., 2016

Matthies et al. (2014) ont montré que la principale influence sur la qualité des images est le nombre de projections et leur direction. Lorsque les projections sont réalisées dans les trois différents plans, la résolution est nettement améliorée. Une erreur de localisation de 0,7mm était observée alors que celle-ci n'était que de 1mm avec deux plans et de 1,6mm lorsque les projections étaient réalisées uniquement dans un seul plan tout en gardant une durée d'acquisition totale constante de 45 secondes (*figure 29*).

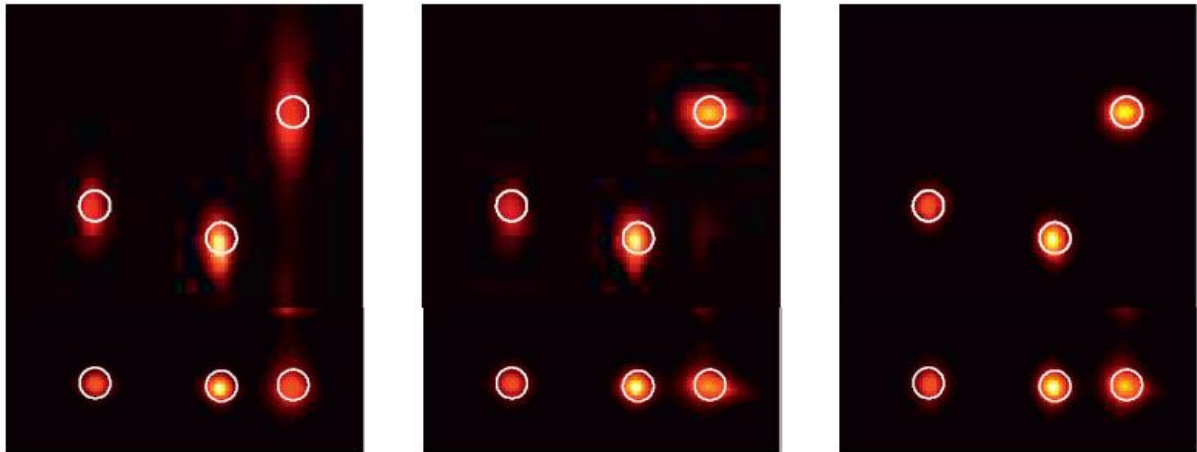


Figure 29: Erreur de localisation selon le nombre de dimension et nombre de projections effectuées (1, 2 et 3 dimensions) - Tiré de Matthies et al., 2014

L'augmentation de projections, conjuguée avec un balayage standardisé, permet de diminuer la dépendance de l'opérateur et d'améliorer la résolution spatiale (Esposito et al., 2016; Matthies et al., 2014; Vogel et al., 2013).

Une autre proposition d'amélioration, pour une imagerie dite en temps réel, serait de modifier l'algorithme de reconstruction actuelle « Maximum Likelihood Expectation Maximisation » (MLEM) pour une méthode « Ordered Subset Expectation Maximisation » (OSEM). En effet, OSEM est une version accélérée de MLEM. Elle classe les itérations en sous-ensembles (subsets) afin d'accélérer la reconstruction. Le nombre de sous-ensembles représentera le facteur d'accélération. Ainsi pour une reconstruction MLEM avec 16 itérations, il est possible de réaliser une reconstruction OSEM avec 4 itérations et 4 subsets (ce qui sera 4 fois plus rapide) ou avec 2 itérations et 8 subsets (ce qui sera 8 fois plus rapide) (Bruyant, 2002).

L'utilisation de cette nouvelle modalité d'imagerie hybride nécessiterait plusieurs modifications techniques comme le résume le tableau 10.

Tableau 10 Synthèse des propositions d'améliorations techniques

Problèmes	Propositions
Profondeur > 4,5cm	Calibration: augmenter la profondeur
Mouvements du marqueur de référence	Fixation surface rigide
Mouvements du patient	Support tête
Angulation des sondes : superposition des sphères de localisation sur les sondes	Bras robotisé pour angulation & réduction en taille du système de localisateurs
Balayage opérateur dépendant	Automatisation avec utilisation d'un bras robotique
Etalement activité fhSPECT (résolution)	Augmenter le nombre de projection: automatisation bras robotique
Compression nécessaire aux US	Capteurs de pression
Acquisitions impossibles à différents angles	Réduction en taille du système de localisateurs
Imagerie en temps réel	Modifier méthode de reconstruction MLEM par OSEM pour une accélération

6.2 Performances

En reconstruisant un *Gold standard* utilisant la chirurgie lorsque celle-ci était présente et l'imagerie trouvant le plus de lésions (SPECT/CT ou US) pour les autres patients, cette étude a permis de calculer la sensibilité des US, du SPECT/CT et du fhSPECT/US. Aussi bien pour les patients que pour les lésions, les sensibilités du fhSPECT/US 58% (IC95% : 32–81%) & 44% (IC95% : 23–67%) étaient respectivement plus faibles que celles des US 75% (IC95% : 47–91%) & 63% (IC95% : 39–82) et du SPECT/CT 100% (IC95% : 75–100) & 100% (IC95% : 81–100). Moghadam et al. (2017), dans une revue systématique, ont relevé une sensibilité de 80% pour les US alors que la méta-analyse de Treglia et al. (2016) pour le SPECT/CT une sensibilité de 88%. Trois des lésions non détectées aux US étaient profondes et une retro-trachéale. Sur un petit échantillon, quatre lésions étaient donc indétectables malgré une technique performante et un opérateur expérimenté. Ceci pourrait expliquer une sensibilité plus faible que celle de la littérature. Cependant, il n'est que peu pertinent de comparer ces

résultats. Les valeurs étant calculées sur une taille d'échantillon très restreinte, les intervalles de confiance sont très larges et montrent le peu de précision de ces valeurs.

Les performances du fhSPECT/US sont moins bonnes que celles des US malgré le fait que les deux modalités d'imagerie utilisent des US. Ceci pourrait être expliqué par plusieurs facteurs : les caractéristiques des sondes utilisées, l'expérience de l'opérateur et la présence de localisateur sur la sonde fhSPECT/US. Aussi bien aux US qu'au fhSPECT/US, les sondes étaient linéaires de 3,5cm (5–18 MHz) et de 5cm (5–12 MHz) de largeur aux US et de 5cm pour celle du fhSPECT/US (5–12 MHz). Une des sondes étant moins large, il a pu être plus aisé de suivre le contour du patient et peut donc permettre de meilleure angulation et détection. L'opérateur des US pourrait être un facteur explicatif, étant considéré comme très expérimenté. L'expérience ayant une influence significative ($p < 0,0001$) sur la précision et la différenciation de lésions thyroïdiennes de lésions parathyroïdiennes (Chandramohan, Sathyakumar, Irodi, Abraham, & Paul, 2012). Mais comme décrit ci-dessus dans la partie faisabilité, la présence des trois sphères du localisateur fixé à la sonde US du fhSPECT/US peuvent limiter dans certains cas la manipulation de celle-ci en limitant d'une part les angulations, mais également en perdant à certaines reprises la localisation du fait de la superposition de ces sphères.

6.3 Influence des variables

Dans la littérature, les principales variables pouvant influencer la détection des glandes parathyroïdiennes sont la taille de celles-ci et l'indice de masse corporel des patients (Arbab et al., 1997; Berber et al., 2008; Pons et al., 2003).

Dans un premier temps, les indices de masse corporel, les taux de PTH et les taux de calcium entre les patients détectés et les patients non détectés au fhSPECT/US ont été comparés. Malgré des taux de PTH et de calcium médian plus élevées chez les patients détectés, aucune différence significative n'a été mise en évidence (tous les $p > 0,06$).

Dans une deuxième étape, nous avons comparé ces mêmes variables aux tailles mesurées lors des différentes modalités d'imagerie. Des corrélations positives modérées à importantes entre le taux de PTH et les tailles mesurées à l'aide des trois modalités d'imagerie : US ($\rho = 0,57$), SPECT/CT ($\rho = 0,55$), fhSPECT/US ($\rho = 0,75$), ont été mises en évidence ainsi qu'une corrélation négative avec l'IMC et la taille mesurée au fhSPECT/US ($\rho = -0,61$). A nouveau, aucune de ces corrélations n'étaient significatives (tous les $p > 0,05$). La corrélation négative est expliquée par le fait que plus l'IMC du patient est élevé, plus l'atténuation augmente et ainsi diminue la possible détection.

Ces absences de significativité, peuvent s'expliquer par une taille d'échantillon très petite. Il convient de ne pas totalement récuser ces corrélations et de tester plus particulièrement l'influence du taux de PTH et de l'IMC sur les performances du fhSPECT/US dans une étude plus importante.

6.4 Limites

Cette étude pilote démontre plusieurs limites. Comme relevé à plusieurs reprises, la taille d'échantillon et le peu de chirurgies effectuées n'ont pas permis de calculer des performances précises. De plus, seule la sensibilité a pu être calculée. En effet, en absence de vrai négatif, il n'a pas été possible de calculer la spécificité. Ceci s'explique par le simple fait que dans l'échantillon, il n'y avait que des patients malades. Dans cette étude, la prévalence est dite contrôlée, puisque l'hyperparathyroïdie était diagnostiquée par les résultats sanguins et que la chirurgie ne s'effectuait que lorsque l'adénome parathyroïdien était clairement établi (congruence entre les modalités d'imagerie).

Les images du fhSPECT/US ne se réalisaient pas à l'aveugle car les médecins avaient connaissance des images planaires et SPECT/CT comme cela se déroule en routine clinique. Ainsi les opérateurs étaient guidés dans l'exploration ce qui introduit un biais de mesure dans le calcul de la performance.

Cependant, l'objectif principal de ce travail était d'évaluer la faisabilité de cette nouvelle modalité d'imagerie, le fhSPECT/US, dans la recherche d'adénome parathyroïdien. Plusieurs observations ont pu être mises en évidence, néanmoins, il est difficile de s'assurer que les observations sont exhaustives. Plusieurs observations se sont répétées et se sont retrouvées dans la littérature. Il n'y a pas de problématique se trouvant dans la littérature non observée dans ce travail, néanmoins il n'est pas possible de parler de saturation des données. En effet, peu d'études en général se sont portées sur cette modalité d'imagerie et seulement deux « case report » dans le même type d'exploration anatomique.

6.5 Apport du travail

Ce travail a apporté des plus-values aux collaborateurs du Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire du CHUV.

Premièrement, en explorant la faisabilité dans de nouvelles explorations, il est possible de suggérer au développeur des pistes d'améliorations techniques. Certaines propositions sont identiques à celles trouvées dans la littérature, mais demandent des développements longs et

difficiles de calibration et d'étalonnage. D'autres propositions sont nouvelles, comme l'algorithme de reconstruction et l'utilisation d'un bras robotisé pour un balayage plus systématique en augmentant le nombre de projections.

En plus de ces propositions d'améliorations techniques, ce travail aura permis aux collaborateurs du service d'acquérir de l'expérience dans cette modalité d'imagerie. Cette technique étant relativement opérateur-dépendant, il est nécessaire de disposer de formation mais également d'être confronté à de la pratique. Ce travail, avec son lot de problématiques, a permis d'identifier ce que l'opérateur peut améliorer. En imagerie médicale, des innovations technologiques comme l'arrivée de nouvelles modalités d'imagerie hybrides ou plus simplement le développement de nouveaux logiciels ou de nouveautés informatiques sont régulièrement mises sur le marché (Hunink & Krestin, 2002). Ces nouvelles technologies peuvent améliorer la prise en charge des patients tant pour le diagnostic que pour un traitement minimalement invasif (Hunink & Krestin, 2002). Cependant, l'implémentation d'une nouvelle technologie est un processus complexe pour l'équipe et non un simple acte supplémentaire. L'efficacité de l'implémentation peut être affectée par l'utilisateur (Graham & Logan, 2004). Ainsi, être impliqué dans une étude relative à cette nouvelle technologie permet aux collaborateurs, en plus de se former, de pouvoir participer au développement de cette technologie en témoignant de son expérience et ainsi permettre une meilleure adoption de cette technologie. Ceci engendre de la satisfaction au travail même dans un environnement de stress et demandant un haut taux de rendement (Edmondson, Bohmer, & Pisano, 2001).

6.6 Perspectives

Le développement et l'utilisation de cette nouvelle modalité d'imagerie hybride n'a pas pour objectif de remplacer le SPECT/CT. Cependant, elle pourrait être proposée dans des cas particuliers comme chez les patients claustrophobes ou chez les patients refusant une irradiation supplémentaire. Cette technologie pourrait également être utile pour améliorer le workflow. Etant donné que le SPECT/CT est une modalité d'imagerie complémentaire utilisée dans beaucoup d'exams différents, le planning de cette salle est souvent difficile à gérer. Il doit fréquemment absorber la suite des examens des autres salles ne possédant pas de CT associé. Le fhSPECT/US pourrait certaines fois être proposé pour la suite des examens comme les scintigraphies parathyroïdiennes, thyroïdiennes et les recherches de ganglions sentinelles. Cette nouvelle modalité, une fois les améliorations techniques introduites, pourrait également apporter une plus-value dans les pays moins riches ne possédant pas de SPECT/CT.

Après une amélioration de la technique, il serait intéressant d'étudier dans les mêmes explorations parathyroïdiennes les US et SPECT/CT versus fhSPECT/US et SPECT/CT. Si le fhSPECT/US pouvait remplacer les US dans certains cas, comme pour détecter s'il y a une pathologie thyroïdienne associée, cela pourrait diminuer le nombre de rendez-vous pour le patient et diminuer les coûts de la santé.

Une des limites principales des ultrasons est le caractère opérateur dépendant de cette technique d'imagerie (Hindié et al., 2009; Kim et al., 2012; Li et al., 2017). Comme le fhSPECT/US inclut une image US et que le fhSPECT est également dirigée par l'investigateur à main levée de façon relativement aléatoire, il serait intéressant d'investiguer l'influence de celui-ci sur les résultats. La plus faible sensibilité des fhSPECT/US (patient : 58% (IC95% : 32–81) & lésion : 44% (23–67)), relevée dans cette étude pilote, comparée à celle des US (patient : 75% (47–91) & lésion : 63% (39–82)) pourrait être expliquée par la différence d'expérience des opérateurs aux US ajoutée à celle de l'opérateur fhSPECT ainsi que par la limitation du choix d'utilisation de sonde d'échographie durant le fhSPECT/US.

La réalisation des images fhSPECT et US requiert une position de l'opérateur proche du patient, ce qui peut poser des problèmes de radioprotection. Une dose plus élevée au corps entier et également aux mains est inévitable. Néanmoins, dans une étude sur la dose reçue aux mains dans les explorations thyroïdiennes avec des activités injectées de Tc-99m entre 60 et 80 MBq, les opérateurs recevaient pour une acquisition d'une vingtaine de minutes une dose moyenne de 9,25 μ Sv par procédure (Martin Freesmeyer, Winkens, Opfermann, & Kühnel, 2016). En extrapolant ces valeurs aux nombres d'examens réalisés par année dans leur centre, les doses, 11,3mSv, restent acceptables et bien loin des doses limites acceptables par les professionnels (Martin Freesmeyer et al., 2016). Dans le cas des explorations parathyroïdiennes, les activités injectées sont plus élevées et la biodistribution du Tc-99m-MIBI est différente du pertechnétate. Ces explorations sont celles nécessitant l'injection d'une activité les plus élevées parmi les explorations étudiées au fhSPECT/US. Ainsi, il serait intéressant de réaliser une étude afin d'évaluer les doses reçues par les investigateurs.

Une dernière perspective pour cette modalité d'imagerie hybride serait de l'appliquer à d'autres explorations comme celles réalisées aux ultrasons, telles que les explorations rénales.

7. Conclusion

Cette étude pilote est la première à être réalisée dans les explorations parathyroïdiennes. Le fhSPECT/US pour la localisation des adénomes parathyroïdiens est faisable, mais nécessite cependant des améliorations techniques. Les limites techniques relevées dans cette analyse préliminaire concernent principalement la profondeur de détection, la compression tissulaire nécessaire aux US ainsi que la manipulation dans l'espace de la sonde US et la caméra SPECT. Les angulations des deux détecteurs, US et fhSPECT, sont limités par une collision de ceux-ci avec le corps du patient ainsi que par la superposition des sphères de références des localisateurs positionnés sur les détecteurs. Ces limitations conduisent à une rupture du signal infrarouge ou rendent la fusion impossible.

La sensibilité du fhSPECT/US est moins élevée que celle des US ou du SPECT/CT. Différents scénarii peuvent expliquer cette différence tels que la profondeur de détection, le caractère opérateur-dépendant dans la manipulation des US et du fhSPECT et les caractéristiques des détecteurs telles que la largeur, la résolution et la présence des localisateurs sur les appareils diminuant l'angle solide de détection.

Le peu d'études réalisées dans ce champ d'activité rend les connaissances et les évidences de bas niveaux. Il est donc important de continuer à explorer les possibilités de cette nouvelle modalité d'imagerie hybride afin de trouver sa place dans la routine clinique.

8. Références bibliographiques

- Arbab, A. S., Koizumi, K., Hemmi, A., Toyama, K., Arai, T., Yoshitomi, T., & Araki, T. (1997). Tc-99m-MIBI scintigraphy for detecting parathyroid adenoma and hyperplasia. *Annals of Nuclear Medicine*, 11(1), 45–49. <https://doi.org/10.1007/BF03164759>
- Berber, E., Parikh, R. T., Ballem, N., Garner, C. N., Milas, M., & Siperstein, A. E. (2008). Factors Contributing to Negative Parathyroid Localization: An Analysis of 1000 patients. *Surgery*, 144(1), 74–79. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2008.03.019>
- Bluemel, C., Herrmann, K., Kübler, A., Buck, A. K., Geissinger, E., Wild, V., ... Müller-Richter, U. (2014). Intraoperative 3-D imaging improves sentinel lymph node biopsy in oral cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 41(12), 2257–2264. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2870-z>
- Bluemel, C., Kirchner, P., Kajdi, G. W., Werner, R. A., & Herrmann, K. (2016). Localization of parathyroid adenoma with real-time ultrasound freehand SPECT fusion. *Clinical Nuclear Medicine*, 41(3), e141–e142. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000000960>
- Bluemel, C., Safak, G., Cramer, A., Wöckel, A., Gesierich, A., Hartmann, E., ... Herrmann, K. (2016). Fusion of freehand SPECT and ultrasound: First experience in preoperative localization of sentinel lymph nodes. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 43(13), 2304–2312. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3443-0>
- Bluemel, C., Schnelzer, A., Okur, A., Ehlerding, A., Paepke, S., Scheidhauer, K., & Kiechle, M. (2013). Freehand SPECT for image-guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 40(11), 1656–1661. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2473-0>
- Bruyant, P. P. (2002). Analytic and iterative reconstruction algorithms in SPECT. *Journal of Nuclear Medicine*, 43(10), 1343–1358.
- Bucki, M., Chassat, F., Galdames, F., Asahi, T., Pizarro, D., & Lobo, G. (2000). *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2000*. 1935(February). <https://doi.org/10.1007/b12345>
- Campbell, M. J. (2017). The definitive management of primary hyperparathyroidism who needs an operation? *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 317(11), 959–968. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.2310>
- Chandramohan, A., Sathyakumar, K., Irodi, A., Abraham, D., & Paul, M. J. (2012). Causes of discordant or negative ultrasound of parathyroid glands in treatment naïve patients with

- primary hyperparathyroidism. *European Journal of Radiology*, 81(12), 3956–3964.
<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.08.019>
- De Bree, R., Pouw, B., Heuveling, D. A., & Castelijns, J. A. (2015). Fusion of freehand SPECT and ultrasound to perform ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology of sentinel nodes in head and neck cancer. *American Journal of Neuroradiology*, 36(11), 2153–2158. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4426>
- Edmondson, A. C., Bohmer, R. M., & Pisano, G. P. (2001). Disrupted routines: Team learning and new technology implementation in hospitals. *Administrative Science Quarterly*, 46(4), 685–716. <https://doi.org/10.2307/3094828>
- Engelen, T., Winkel, B. M., Rietbergen, D. D., Kleinjan, G. H., Vidal-Sicart, S., Olmos, R. A. V., ... Wb Van Leeuwen, F. (2015). The next evolution in radioguided surgery: breast cancer related sentinel node localization using a freehandSPECT-mobile gamma camera combination. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 5(3), 233–245. Retrieved from www.ajnmmsi.us/ISSN:2160-8407/ajnmmsi0004639
- Esposito, M., Busam, B., Hennesperger, C., Rackerseder, J., Navab, N., & Frisch, B. (2016). Multimodal US–gamma imaging using collaborative robotics for cancer staging biopsies. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 11(9), 1561–1571. <https://doi.org/10.1007/s11548-016-1464-6>
- Fernando, N., Hindié, E., Huggett, S., Pires Jorge, J., Rubello, D., Taylor, A., ... Lind, P. (2005). *Parathyroid Scintigraphy European Association of Nuclear Medicine*. Retrieved from http://www.eanm.org/content-eanm/uploads/2016/11/tech_guide_pt_scint.pdf
- Freesmeyer, M., Opfermann, T., & Winkens, T. (2014). Hybrid Integration of Real-time US and Freehand SPECT: Proof of Concept in Patients with Thyroid Diseases. *Radiology*, 271(3), 856–861. <https://doi.org/10.1148/radiol.14132415>
- Freesmeyer, M., Winkens, T., Kühnel, C., Opfermann, T., & Seifert, P. (2019). Technetium-99m SPECT/US Hybrid Imaging Compared with Conventional Diagnostic Thyroid Imaging with Scintigraphy and Ultrasound. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 45(5), 1243–1252. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2019.01.003>
- Freesmeyer, M., Winkens, T., Opfermann, T., Elsner, P., Runnebaum, I., & Darr, A. (2014). Real-time ultrasound and freehand-SPECT. *Nuklearmedizin*, 53(06), 259–264. <https://doi.org/10.3413/Nukmed-0680-14-06>
- Freesmeyer, M., Winkens, T., Opfermann, T., & Kühnel, C. (2016). Radiation exposure of the

- investigator's hand during fusion imaging of the thyroid with $^{99m}\text{TcO}_4$ -free-hand SPECT and ultrasound. *Radiation Protection Dosimetry*, 168(4), 531–536.
<https://doi.org/10.1093/rpd/ncv375>
- Galdames, F. J., Perez, C. A., Estévez, P. A., Held, C. M., Jaillet, F., Lobo, G., ... Coll, C. (2011). Registration of renal SPECT and 2.5D US images. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 35(4), 302–314.
<https://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2011.02.003>
- García-Talavera, P., Díaz-Soto, G., Montes, A. A., Villanueva, J. G., Cobo, A., Gamazo, C., ... González-Selma, M. L. (2016). Contribution of early SPECT/CT to ^{99m}Tc -MIBI double phase scintigraphy in primary hyperparathyroidism: Diagnostic value and correlation between uptake and biological parameters. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (English Edition)*, 35(6), 351–357.
<https://doi.org/10.1016/j.remnie.2016.03.004>
- Graham, I. D., & Logan, J. (2004). Innovations in knowledge transfer and continuity of care. *Canadian Journal of Nursing Research*, 36(2), 89–103.
- Groch, M. W., & Erwin, W. D. (2000). SPECT in the year 2000: Basic principles. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 28(4), 233–244.
- Gühne, F., Mothes, H., & Freesmeyer, M. (2016). Allocation of parathyroid adenoma and suspicious thyroid nodule by real-time ^{99m}Tc -MIBI SPECT/US fusion imaging. *Endocrine*, 54(2), 560–561. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0994-6>
- Harris, L., Yoo, J., Driedger, A., Fung, K., Franklin, J., Gray, D., & Holliday, R. (2008). ORIGINAL ARTICLE ACCURACY OF TECHNETIUM-99M SPECT-CT HYBRID IMAGES IN PREDICTING THE PRECISE INTRAOPERATIVE ANATOMICAL LOCATION OF PARATHYROID ADENOMAS. *Head & Neck*, 30(4)(April), 509–517.
<https://doi.org/10.1002/hed>
- Hindié, E., Ugur, Ö., Fuster, D., O'Doherty, M., Grassetto, G., Ureña, P., ... Rubello, D. (2009). 2009 EANM parathyroid guidelines. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 36(7), 1201–1216. <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1131-z>
- Hunink, M. G. M., & Krestin, G. P. (2002). Study design for concurrent development, assessment, and implementation of new diagnostic imaging technology. *Radiology*, 222(3), 604–614. <https://doi.org/10.1148/radiol.2223010335>
- Kim, Y. Il, Jung, Y. H., Hwang, K. T., & Lee, H. Y. (2012). Efficacy of ^{99m}Tc -sestamibi SPECT/CT for minimally invasive parathyroidectomy: Comparative study with ^{99m}Tc -

- sestamibi scintigraphy, SPECT, US and CT. *Annals of Nuclear Medicine*, 26(10), 804–810. <https://doi.org/10.1007/s12149-012-0641-0>
- Leoncini, E., Ricciardi, W., Cadoni, G., Arzani, D., Petrelli, L., Paludetti, G., ... Boccia, S. (2014). Adult height and head and neck cancer: A pooled analysis within the INHANCE Consortium. *Head and Neck*, 36(10), 1391. <https://doi.org/10.1002/HED>
- Li, P., Liu, Q., Tang, D., Zhu, Y., Xu, L., Sun, X., & Song, S. (2017). Lesion based diagnostic performance of dual phase 99mTc-MIBI SPECT/CT imaging and ultrasonography in patients with secondary hyperparathyroidism. *BMC Medical Imaging*, 17(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12880-017-0235-3>
- Matthies, P., Gardiazabal, J., Okur, A., Vogel, J., Lasser, T., & Navab, N. (2014). Mini gamma cameras for intra-operative nuclear tomographic reconstruction. *Medical Image Analysis*, 18(8), 1329–1336. <https://doi.org/10.1016/j.media.2014.04.009>
- Maurer, A. H. (2008). COMBINED IMAGING MODALITIES: PET/CT AND SPECT/CT. *Health Physics*, 95(5), 571–576. <https://doi.org/10.1097/01.HP.0000334064.46217.20>
- Mertelmeier, T., Ludwig, J., Zhao, B., & Zhao, W. (2008). Optimization of tomosynthesis acquisition parameters: Angular range and number of projections. *Lecture Notes in Computer Science (Including Subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, 5116 LNCS, 220–227. https://doi.org/10.1007/978-3-540-70538-3_31
- Mihaljevic, A. L., Rieger, A., Belloni, B., Hein, R., Okur, A., Scheidhauer, K., ... Martignoni, M. E. (2014). Transferring innovative freehand SPECT to the operating room: First experiences with sentinel lymph node biopsy in malignant melanoma. *European Journal of Surgical Oncology*, 40(1), 42–48. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2013.09.005>
- Moghadam, R. N., Amlalshahbaz, A. P., Namirianian, N., Sobhan-Ardekani, M., Emami-Meybodi, M., Dehghan, A., ... Razavi-Ratki, S. K. (2017). Comparative diagnostic performance of ultrasonography and 99mTc-Sestamibi scintigraphy for parathyroid adenoma in primary hyperparathyroidism; Systematic review and meta-analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 18(12), 3195–3200. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.12.3195>
- Neumann, D. R., Obuchowski, N. A., & DiFilippo, F. P. (2008). Preoperative 123I/99mTc-Sestamibi Subtraction SPECT and SPECT/CT in Primary Hyperparathyroidism. *Journal of Nuclear Medicine*, 49(12), 2012–2017. <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.054858>
- Okur, A., Hennersperger, C., Runyan, B., Gardiazaball, J., Keicher, M., Paepke, S., ...

- Navab, N. (2014). FhSPECT-US guided needle biopsy of sentinel lymph nodes in the axilla: is it feasible? *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention : MICCAI ... International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, 17(Pt 1), 577–584. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25333165>
- Pons, F., Torregrosa, J. V., & Fuster, D. (2003). Biological factors influencing parathyroid localization. *Nuclear Medicine Communications*, 24(2), 121–124. <https://doi.org/10.1097/00006231-200302000-00003>
- Rahbar, K., Colombo-Benkmann, M., Haane, C., Wenning, C., Vrachimis, A., Weckesser, M., & Schober, O. (2012). Intraoperative 3-D mapping of parathyroid adenoma using freehand SPECT. *EJNMMI Research*, 2(1), 1–4. <https://doi.org/10.1186/2191-219X-2-51>
- Richard, B. (2009). Hyperparathyroïdie primaire : échographie et scintigraphie. *Journal de Radiologie*, 90(3), 397–406. [https://doi.org/10.1016/S0221-0363\(09\)72527-2](https://doi.org/10.1016/S0221-0363(09)72527-2)
- Rickes, S., Sitzy, J., Neye, H., Ocran, K. W., & Wermke, W. (2003). High-resolution ultrasound in combination with colour-Doppler sonography for preoperative localization of parathyroid adenomas in patients with primary hyperparathyroidism. *Ultraschall in Der Medizin*, 24(2), 85–89. <https://doi.org/10.1055/s-2003-38667>
- Ruda, J. M., Hollenbeak, C. S., & Stack, B. C. (2005). A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 132(3), 359–372. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2004.10.005>
- Townsend, D. W. (2008). Dual-Modality Imaging: Combining Anatomy and Function. *Journal of Nuclear Medicine*, 49(6), 938–955. <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.051276>
- Treglia, G., Sadeghi, R., Schalin-Jäntti, C., Caldarella, C., Ceriani, L., & Giovanella, L. (2016). Detection rate of 99mTc-MIBI single photon emission computed tomography (SPECT)/CT in preoperative planning for patients with primary hyperparathyroidism: A meta-analysis. *Head and Neck*, 38(May), E2159–E2172. <https://doi.org/10.1002/hed.24027>
- Vogel, J., Lasser, T., Gardiazabal, J., & Navab, N. (2013). Trajectory optimization for intra-operative nuclear tomographic imaging. *Medical Image Analysis*, 17(7), 723–731. <https://doi.org/10.1016/j.media.2013.04.009>
- Wendler, T., Herrmann, K., Schnelzer, A., Lasser, T., Traub, J., Kutter, O., ... Buck, A. K. (2010). First demonstration of 3-D lymphatic mapping in breast cancer using freehand

SPECT. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 37(8), 1452–1461. <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1430-4>

Wong, K. K., Fig, L. M., Gross, M. D., & Dwamena, B. A. (2015). Parathyroid adenoma localization with 99mTc-sestamibi SPECT/CT: A meta-analysis. *Nuclear Medicine Communications*, 36(4), 363–375. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000262>

Zhao, B., & Zhao, W. (2008). Three-dimensional linear system analysis for breast tomosynthesis. *Medical Physics*, 35(12), 5219–5232. <https://doi.org/10.1118/1.2996014>

9. Annexes

Annexe I : Feuille d'information au patient et feuille de consentement

Evaluation de la performance diagnostique de l'imagerie hybride hfSPECT/US dans la recherche préopératoire d'adénome parathyroïdien

Ce projet est organisé par : Prof. John Prior
Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
Rue du Bugnon 46, CH-1011 Lausanne

Madame, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à notre projet de recherche. Cette feuille d'information décrit le projet de recherche.

Information détaillée

1. Introduction et objectifs du projet de recherche

Madame, Monsieur,

Vous êtes atteint d'une maladie des glandes parathyroïdes appelée hyperparathyroïdie primaire. Dans le cadre des investigations habituelles de cette maladie, nous souhaitons vous inviter à participer à une étude. Nous voulons évaluer la performance diagnostique d'une nouvelle modalité d'imagerie hybride, le hfSPECT/US dans la recherche préopératoire d'adénome parathyroïdien lors d'une scintigraphie parathyroïdienne.

2. Sélection des personnes pouvant participer au projet

La participation est ouverte à toutes les personnes qui souffrent d'une hyperparathyroïdie primaire pour qui un examen de scintigraphie parathyroïdienne a été prescrit par leur médecin.

3. Informations générales sur le projet

L'hyperparathyroïdie primaire est une pathologie endocrinienne courante et la plus fréquente pathologie de la glande parathyroïdienne. Dans environ 80 à 90% des cas, l'hyperparathyroïdie est due à un adénome parathyroïdien unique.

Le traitement principal de cette pathologie est la chirurgie, avec une parathyroïdectomie. L'imagerie préopératoire est indiquée pour localiser la glande pathologique à enlever et sélectionner les patients pour une chirurgie minimalement invasive. Plusieurs modalités d'imagerie sont disponibles dans l'exploration parathyroïdienne comme la scintigraphie (SPECT), l'ultrasonographie (US), le scanner (CT) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM). La scintigraphie et les US sont les modalités d'imagerie les plus couramment utilisées.

Une nouvelle modalité d'imagerie hybride combinant le SPECT (hand-free SPECT) et les ultrasons (hfSPECT/US) permet de combiner ces deux modalités dans une même session d'examen et d'ainsi augmenter la performance.

Nous souhaitons évaluer l'apport en terme de performance diagnostique de cette nouvelle technique dans la détection du tissu parathyroïdien comparée aux autres modalités d'imagerie habituelle qui sont les US et le SPECT/CT.

Nous analyserons les données de vingt patients durant un an à partir de l'acceptation de la commission d'éthique. Le projet est mené dans le service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire du CHUV.

Nous effectuons ce projet dans le respect des prescriptions de la législation suisse. La Commission d'éthique compétente a contrôlé et autorisé le projet.

4. Déroulement pour les participants

Votre médecin a diagnostiqué chez vous une hyperparathyroïdie et programmé un examen d'imagerie de scintigraphie parathyroïdienne pour lequel vous allez recevoir une convocation. Si vous acceptez de participer au présent projet et signé le consentement annexé, le jour de l'examen de scintigraphie parathyroïdienne, vous vous rendrez au service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire du CHUV.

L'examen comprend plusieurs phases d'imagerie réalisées dans deux différentes salles du service de médecine nucléaire. Pour la première phase, à la suite de l'injection d'un produit radiopharmaceutique, différentes images, dont le SPECT/CT, seront réalisées sur une durée variant de 1h à 1h30. Cette procédure est commune à tout examen de scintigraphie parathyroïdienne et fait partie d'une prise en charge clinique habituelle. A la suite de cette première phase, pour cette présente étude, l'imagerie additionnelle hfSPECT/US sera réalisée à l'aide d'un appareil mobile et ne nécessite pas d'injection de produit radiopharmaceutique et donc de radiation supplémentaire.

Au cours l'examen, vous serez couché sur le dos confortablement sur une table d'examen. Une sonde d'ultrasons et un localisateur seront appliqués à la surface de votre cou afin de réaliser cette image hfSPECT/US. Ce n'est donc pas douloureux.

Finalement, selon le protocole habituel d'une scintigraphie parathyroïdienne, une deuxième injection d'un radiopharmaceutique, faisant partie de la prise en charge clinique habituelle, sera effectuée et une dernière image 10 minutes plus tard sera réalisée.

La participation au présent projet n'implique pas de risque additionnel. Aucune visite supplémentaire n'est requise pour participer au projet. Pour la réalisation du hfSPECT/US, votre rendez-vous en médecine nucléaire sera prolongé d'environ 30 minutes.

Dans le cas où vous avez été recruté par le biais d'une consultation chez un autre médecin que le Dr. Sykiotis, un US sera répété par ce dernier mais pas facturé. Ceci rajoutera 30 minutes supplémentaires et donc en tout 1 heure d'acquisition supplémentaire (30 min pour les US et 30 min pour le hfSPECT/US).

Votre médecin traitant sera informé de votre participation à l'étude si vous le souhaitez.

5. Bénéfices pour les participants

Il n'est pas attendu de bénéfice direct pour les participants de cette présente étude. Car il s'agit surtout d'étudier la faisabilité de cette nouvelle modalité d'imagerie hybride dans les explorations parathyroïdiennes dans le service de médecine nucléaire et d'imagerie moléculaire du CHUV et de la comparer aux autres modalités d'imagerie existantes.

Les résultats du projet pourraient se révéler importants par la suite pour les personnes touchées par la même maladie que vous.

6. Droits des participants

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer au projet. Si vous choisissez de ne pas participer ou si vous choisissez de participer et revenez sur votre décision pendant le déroulement du projet, vous n'aurez pas à vous justifier. Cela ne changera rien à votre prise en charge médicale habituelle. Vous pouvez à tout moment poser toutes les questions nécessaires au sujet de l'étude. Veuillez-vous adresser pour ce faire à la personne indiquée à la fin de la présente feuille d'information.

7. Obligations des participants

En tant que participant au projet, vous serez tenu de suivre les instructions médicales de la direction du projet.

8. Risques

Hormis une prolongation de la durée d'examen, votre participation au projet ne vous expose pas à des risques supplémentaires.

Concernant les modalités d'imagerie de médecine nucléaire, la réalisation de l'examen hfSPECT/US ne vous expose pas à des radiations supplémentaires à celles de l'examen standard de scintigraphie parathyroïdienne programmé par votre médecin. Les doses standards des radiopharmaceutiques ^{99m}Tc-sestamibi et ^{99m}Tc injectées pour cet examen étant suffisantes pour la réalisation du hfSPECT/US.

9. Découvertes pendant le projet

Il n'est pas attendu de découverte qui modifierait la prise en charge clinique et opératoire durant ce projet.

10. Confidentialité des données

Pour les besoins de l'étude, nous enregistrerons vos données personnelles et médicales. Seul un nombre limité de personnes peut consulter vos données sous une forme non codée, et exclusivement afin de pouvoir accomplir des tâches nécessaires au déroulement du projet. Les données recueillies à des fins de recherche sont codées lors de leur collecte. Le codage signifie que toutes les données permettant de vous identifier (p. ex. le nom, la date de naissance, etc.) sont remplacées par un code. Le code reste en permanence au sein de l'hôpital. Les personnes ne connaissant pas ce code ne peuvent pas lier ces données à votre personne. Dans le cas d'une publication, les données agrégées ne vous sont donc pas imputables en tant que personne. Votre nom n'apparaîtra jamais sur Internet ou dans une publication. Parfois, les journaux scientifiques exigent la transmission de données individuelles (données brutes). Si des données individuelles doivent être transmises, elles sont toujours codées et ne permettent donc pas de vous identifier en tant que personne. Toutes les personnes impliquées dans l'étude de quelque manière que ce soit sont tenues au secret professionnel. Toutes les directives relatives à la protection des données sont respectées et vous avez à tout moment le droit de consulter vos données.

Les documents codés (CRF, feuille de consentement éclairé) et en lien avec ce projet seront archivés dans le système du CHUV durant 10 ans après la fin du projet.

Durant son déroulement, le projet peut faire l'objet d'inspections. Celles-ci peuvent être effectuées par la commission d'éthique qui s'est chargée de son contrôle initial et l'a autorisé, mais aussi être mandatées par l'organisme qui l'a initié. Il se peut que la direction du projet doive communiquer vos données personnelles et médicales pour les besoins de ces inspections.

Il se peut que dans le futur le médecin responsable de l'étude / la direction du projet contacte votre futur médecin traitant, afin d'obtenir des renseignements sur votre état de santé.

11. Retrait du projet

Vous pouvez à tout moment vous retirer de l'étude si vous le souhaitez. Les données médicales-recueillies jusque-là ne seront pas utilisées dans le cadre de l'étude.

12 Rémunération des participants

Si vous participez à ce projet, vous ne recevrez pour cela aucune rémunération.

13 Réparation des dommages subis

En ce qui concerne les dommages éventuels causés aux participants, le CHUV répondra de ces derniers en sa qualité de promoteur conformément aux dispositions légales applicables.

Si vous avez subi un dommage, veuillez-vous adresser au médecin de l'étude.

14 Financement du projet

L'étude est financée par la HES-SO et le service de médecine nucléaire.

15 Interlocuteur(s)

En cas de doute, de craintes ou d'urgences pendant ou après l'étude, vous pouvez vous adresser à tout moment à l'un des interlocuteurs suivants :

Responsable du projet :

Prof. John Prior, chef du Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire du CHUV Tél. : 021/314.43.52 ou 021/314.43.47

Collaborateurs :

Dr Sykiotis Gerasimos, médecin adjoint du Service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme du CHUV Tél : 021/314.05.95 ou

Dresse Marie Nicod-Lalonde, Médecin associé du Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire du CHUV Tél. : 021/314.43.52 ou 079/556.55.61 ou

Dr. Jreige Mario, médecin assistant du Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire du CHUV Tél. : 079/556.24.21 ou

Mme Champendal Mélanie, étudiante Master HES-SO/UNIL Tél : 076/221.97.70

Déclaration de consentement

Déclaration de consentement écrite pour la participation à un projet de recherche

- Veuillez lire attentivement ce formulaire.
- N'hésitez pas à poser des questions lorsque vous ne comprenez pas quelque chose ou que vous souhaitez avoir des précisions.

Numéro BASEC du projet : (après soumission à la commission d'éthique compétente) :	2018-02085
Titre de l'étude : (titre scientifique et titre usuel)	Evaluation de la performance diagnostique de l'imagerie hybride hfSPECT/US dans la recherche préopératoire d'adénome parathyroïdien
Institution responsable : (adresse complète) :	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois Rue du Bugnon 46 – 1011 Lausanne
Lieu de réalisation du projet :	Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
Directeur / directrice du projet sur le site : (nom et prénom en caractères d'imprimerie) :	Prof. John Prior Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire Centre Hospitalier Universitaire Vaudois Rue du Bugnon 46 – 1011 Lausanne
Participant / participante : (nom et prénom en caractères d'imprimerie) : Date de naissance :	<input type="checkbox"/> femme <input type="checkbox"/> homme

- Je déclare avoir été informé, par le médecin investigateur /par la personne soussigné(e) assurant l'information, oralement et par écrit, des objectifs et du déroulement du projet ainsi que des inconvénients possibles et des risques éventuels.
- Je prends part à cette étude de façon volontaire et j'accepte le contenu de la feuille d'information qui m'a été remise sur le projet précité. J'ai eu suffisamment de temps pour prendre ma décision.
- J'ai reçu des réponses satisfaisantes aux questions que j'ai posées en relation avec ma participation au projet. Je conserve la feuille d'information et reçois une copie de ma déclaration de consentement écrite.

- J'accepte que mon médecin traitant soit informé de ma participation au projet. Oui Non
- J'accepte que les spécialistes compétents de l'institution, du mandataire du projet, de la Commission d'éthique compétente pour cette étude, puissent consulter mes données brutes afin de procéder à des contrôles, à condition toutefois que la confidentialité de ces données soit strictement assurée.
- Je souhaite être informé des découvertes (fortuites) ayant une incidence directe sur ma santé.
 Oui Non
- Je sais que mes données personnelles peuvent être transmises / transmis à des fins de recherche **dans le cadre de ce projet uniquement** et sous une forme codée.
- Je peux, à tout moment et sans avoir à me justifier, révoquer mon consentement à participer à l'étude, sans que cela n'ait de répercussion défavorable sur la suite de ma prise en charge médicale usuelle. Je sais que les données médicales qui ont été recueillies jusque-là seront détruites.
- Je suis informé qu'en cas de dommages, le CHUV en sa qualité de promoteur prendra en charge ces derniers conformément aux dispositions légales en vigueur.
- Je suis conscient que les obligations mentionnées dans la feuille d'information destinée aux participants doivent être respectées pendant toute la durée de l'étude. La direction de l'étude peut m'en exclure à tout moment dans l'intérêt de ma santé.

Lieu, date	Signature du participant / de la participante

Attestation du médecin investigateur /de la personne assurant l'information : Par la présente, j'atteste avoir expliqué au participant / à la participante la nature, l'importance et la portée du projet. Je déclare satisfaire à toutes les obligations en relation avec ce projet conformément au droit en vigueur. Si je devais prendre connaissance, à quelque moment que ce soit durant la réalisation du projet, d'éléments susceptibles d'influer sur le consentement du participant / de la participante à prendre part au projet, je m'engage à l'en informer immédiatement.

Lieu, date	Nom et prénom du médecin investigateur / de la personne assurant l'information aux participants en caractères d'imprimerie.
	Signature du médecin investigateur / de la personne assurant l'information

Annexe II : Case Report Form

Evaluation de la performance diagnostique de l'imagerie hybride hfSPECT/US dans la recherche pré-opératoire d'adénome parathyroïdien

Cahier observation (Case Report Form)

Données du patient

N° du patient dans l'étude (à reprendre en haut de chaque page du CRF)

Sexe :

Année de naissance :

Date de signature du consentement : ___ / ___ / _____

Nom de l'investigateur / signature :

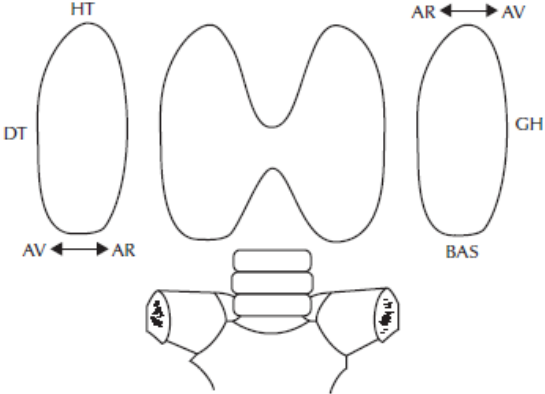
_____ / _____

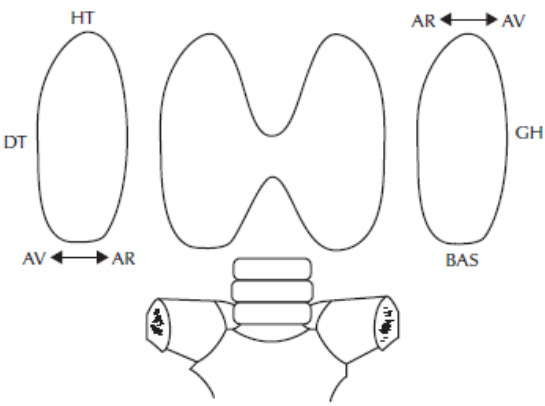
Critères d'inclusion et d'exclusion

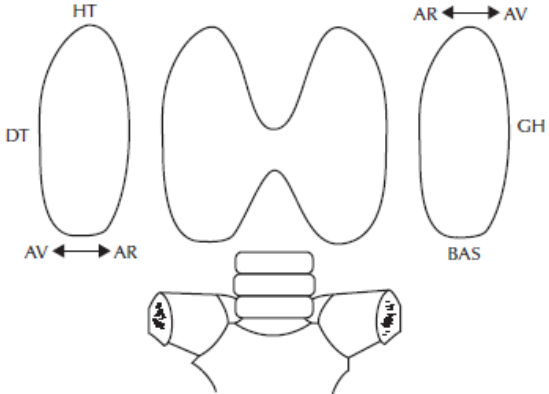
Critères d'inclusion	Oui	Non
Formulaire de consentement signé		
Adulte > 18 ans		
Référé au service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire du CHUV pour une hyperparathyroïdie		
Opéré (parathyroïdectomie) au CHUV		
Résultats de laboratoire accessible et existant (PTH, calcium)		
Capacité à rester en position décubitus dorsale durant 30 minutes supplémentaires		
Critères d'exclusion	Oui	Non
Non compliance (connue ou suspectée)		
Impossibilité d'obtenir un consentement éclairé		

Résultats des investigations :

Données patient	
Taille	_____ [cm]
Poids	_____ [Kg]
BMI	_____ [kg/m ²]
Activité injectée	_____ [MBq]

Données US	
Appréciation des images par médecin (initiales) et date	_____, le dd.mm.yyyy
Adénome (s) parathyroïdien visualisé	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Douteux <input type="checkbox"/> Négatif <input type="checkbox"/> Double adénome
Localisation adénome parathyroïdien	 <p>Autre :</p>
Taille mesurée adénome parathyroïdien	_____
Données SPECT/CT	
Temps post injection (au début des images SPECT/CT)	_____ [min]
Appréciation des images par médecin (initiales) et date	_____, le dd.mm.yyyy
Adénome (s) parathyroïdien visualisé	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Douteux <input type="checkbox"/> Négatif <input type="checkbox"/> Double adénome

Localisation adénome parathyroïdien	 <p>Autre :</p>
Taille mesurée adénome parathyroïdien	_____

Données hfSPECT/US	
Temps post injection (au début des images hfSPECT/US)	_____ [min]
Appréciation des images par médecin (initiales) et date	_____, le dd.mm.yyyy
Adénome parathyroïdien visualisé	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Douteux <input type="checkbox"/> Négatif <input type="checkbox"/> Double adénome
Localisation adénome parathyroïdien	

Données laboratoires	Pré-chirurgicales	Post ou Per-chirurgicales
Date des prélèvements/ analyses	<u>Le dd.mm.yyyy</u>	<u>Le dd.mm.yyyy</u>
Taux de PTH Normes*	_____ [pg/ml] _____ - _____ [pg/ml]	T 0 min _____ T 10 min _____ T 15 min _____ N: 15-68 [pg/ml] J _____ (10-70) [pg/ml]
Taux de calcium Normes*	_____ [mmol·L ⁻¹] _____ - _____ [mmol·L ⁻¹]	_____ [mmol·L ⁻¹]

Événements indésirables :

Annexe III: Accord Commission cantonale vaudoise d'éthique de la recherche sur l'être humain (CER-VD)



COMMISSION CANTONALE
D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE
SUR L'ÊTRE HUMAIN

CER-VD

Av. de Chailly 23
1012 Lausanne

Prof. John Prior
CHUV
Médecine nucléaire
et imagerie moléculaire
Rue du Bugnon 46
1011 Lausanne

Lausanne, le 03/01/2019
Réf. PR/ing

Décision de la Commission cantonale (VD) d'éthique de la recherche sur l'être humain (CER-VD)

No de projet 2018-02085
Titre du projet Evaluation de la performance diagnostique de l'imagerie hybride hfSPECT/US dans la recherche préopératoire d'adénome parathyroïdien
Travail de master de
Investigateur principal Champendal, Mélanie
Promoteur Prof. John Prior
Centre Prof. John Prior, CHUV, Lausanne

Procédure de décision

- Procédure ordinaire Procédure simplifiée Procédure présidentielle

Décision

Prof. John Prior, CHUV, Lausanne

- Autorisation accordée
 Autorisation avec charges
 En l'état, l'autorisation ne peut pas être accordée
 Autorisation non accordée
 Non entrée en matière

Classification

- Projet de recherche au sens de l'ORH Catégorie : A
 recherche sur des personnes
 réutilisation du matériel biologique ou des données personnelles liées à la santé
 sur des personnes décédées
 sur des embryons et des fœtus
 avec rayonnements ionisants
 changement de catégorie selon l'Art. 48, alinéa 2 de l'ORH

P:\CER\PROTOCOLES_2018\02085\2018-02085_pmit_pois_310119.docx

Taxes et émoluments

Déjà facturé.

Note : Travail de Master en Sciences de la Santé de Madame Mélanie Champendal

Voies de recours

La présente décision peut faire l'objet d'un recours au Tribunal cantonal, Cour de droit administratif et public. L'acte de recours doit être déposé auprès du Tribunal cantonal dans les **30 jours** suivant la communication de la décision attaquée ; il doit être signé et indiquer les conclusions et motifs du recours. La décision attaquée est jointe au recours. Le cas échéant, ce dernier est accompagné de la procuration du mandataire.

Copie pour information à :

OFSP

Autre(s)

Champendal Mélanie, Melanie.Champendal@hes-so.ch

Signature

Prof. Patrick Ravussin

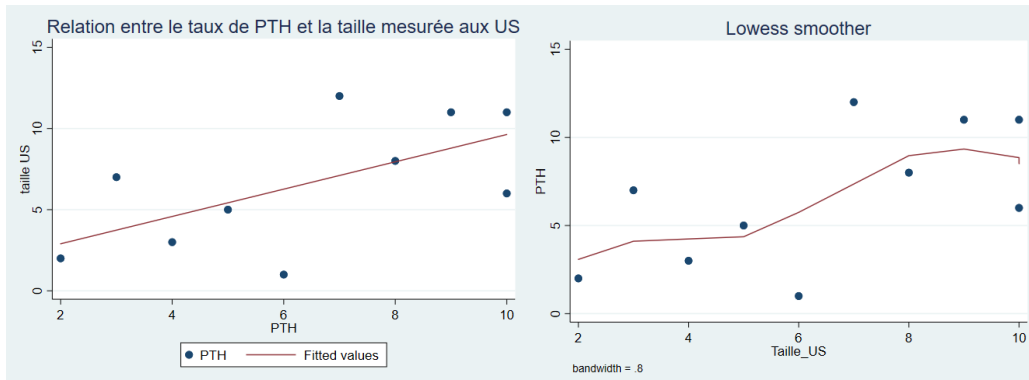
Vice-président

Mélanie GNAETTLI (PhD)
Adjointe scientifique

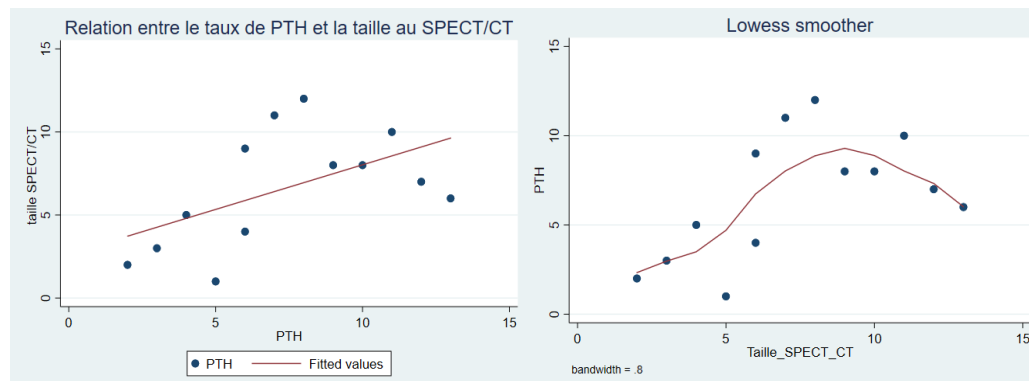
Annexes: -Obligations du requérant / Signification des décisions possibles
-Liste des documents soumis les 14.11.2018 et 13.12.2018

Annexe IV: Diagrammes dispersions des corrélations entre les variables quantitatives

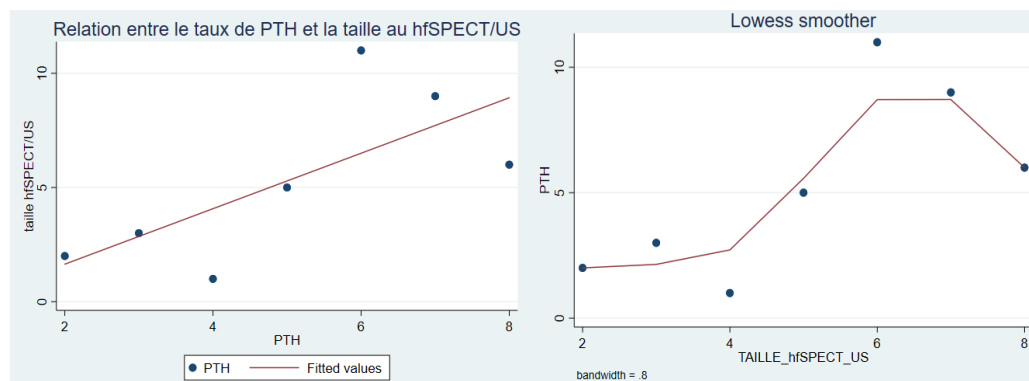
- **Corrélation entre le taux de PTH et la taille mesurée aux US : Spearman rho 0.57 (p=0.09)**



- **Corrélation entre le taux de PTH et la taille mesurée au SPECT/CT : Spearman rho 0.55 (p=0.05)**



- **Corrélation entre le taux de PTH et la taille mesurée au hfSPECT/US : Spearman rho 0.75 (p=0.05)**



- **Corrélation entre l'IMC et la taille mesurée au hfSPECT/US : Spearman rho -0.61 ($p=0.14$)**

